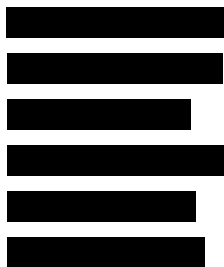


ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



**MIDOSTAURYNA (RYDAPT) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z AGRESYWNĄ MASTOCYTOZĄ UKŁADOWĄ,
MASTOCYTOZĄ UKŁADOWĄ Z NOWOTWOREM UKŁADU**



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 28.09.2018

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	14
2.1. Plan i schemat analizy klinicznej.....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	14
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	15
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	15
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	16
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych.....	17
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	18
2.5. Analiza wyników	18
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	19
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	19
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	21
3.2.1. Badania eksperymentalne.....	21
3.2.2. Badania RWD	24
4. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA.....	29
4.1. Midostauryna.....	29
4.1.1. Odpowiedź na leczenie	29
4.1.2. Przeżycie wolne od progresji	35
4.1.3. Przeżycie całkowite.....	37
4.1.4. Redukcja aktywności tryptazy	40
4.1.5. Jakość życia.....	40
4.1.6. Bezpieczeństwo	41
4.2. Kladrybina	45
4.2.1. Odpowiedź na leczenie	45

4.2.2.	Przeżycie całkowite	46
4.2.3.	Redukcja aktywności tryptazy	46
4.2.4.	Bezpieczeństwo	46
4.3.	IFN α	47
4.3.1.	Odpowiedź na leczenie	47
4.3.2.	Bezpieczeństwo	48
5.	EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA	49
5.1.	Midostauryna	49
5.1.1.	Odpowiedź na leczenie	49
5.1.2.	Przeżycie całkowite	51
5.1.3.	Bezpieczeństwo	51
5.2.	Kladrybina	52
5.2.1.	Odpowiedź na leczenie	52
5.2.2.	Przeżycie całkowite	54
5.2.3.	Bezpieczeństwo	55
5.3.	IFN α	56
5.3.1.	Odpowiedź na leczenie	56
5.3.2.	Przeżycie wolne od progresji	57
5.3.3.	Bezpieczeństwo	57
6.	ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA	59
6.1.	Charakterystyka badania Reiter 2017 – analiza uzupełniająca	59
6.2.	Wyniki analizy uzupełniającej.....	60
7.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	63
8.	WNIOSKI KOŃCOWE	65
8.1.	Midostauryna	65
8.2.	Kladrybina	67
8.3.	IFN α	67
9.	OGRANICZENIA.....	69
10.	DYSKUSJA	71
11.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	75
12.	BIBLIOGRAFIA	76
SPIS TABEL		79
SPIS RYSUNKÓW		81

ANEKS A.	WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	82
A.1.	Bazy informacji medycznej.....	82
A.2.	Dodatkowe źródła danych.....	88
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH	89
B.1.	Badania eksperymentalne.....	89
B.2.	Badania RWD	97
ANEKS C.	SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	107
C.1.	Ocena wiarygodności badań eksperymentalnych.....	107
C.2.	Ocena wiarygodności badań RWD	108
ANEKS D.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	109
D.1.	Skuteczność kliniczna	109
D.2.	Efektywność rzeczywista	113
ANEKS E.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	116
E.1.	Kryteria odpowiedzi na leczenie	116
E.2.	Definicje ocenianych punktów końcowych.....	121
ANEKS F.	BADANIA I PUBLIKACJE WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ	125
F.1.	Badania wykluczone z analizy	125
ANEKS G.	FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ.....	129
G.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	129
G.2.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali zaproponowanej przez NICE	130
G.3.	Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną w skali NOS	130
G.4.	Formularze	132
G.4.1.	Formularz charakterystyki badań włączonych.....	132
G.4.2.	Formularz do ekstrakcji danych z badań włączonych	133

Indeks skrótów

2-CdA	Kladrybina
AdvSM	Mastocytoza układowa o ciężkim przebiegu (<i>Advanced Systemic Mastocytosis</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine aminotransferase</i>)
aMCL	Ostra białaczka mastocytarna (<i>Acute Mast Cell Leukemia</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
ASM	Agresywna mastocytoza układowa (<i>Aggressive Systemic Mastocytosis</i>)
ASM-t	Agresywna mastocytoza układowa przechodząca w białaczkę mastocytarną (<i>ASM in transformation to MCL</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginowa (<i>Aspartate aminotransferase</i>)
cMCL	Ostra białaczka mastocytarna (<i>Acute Mast Cell Leukemia</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
D816V KIT	Mutacja D816V w obrębie genu <i>c-kit</i>
DA	Schemat: daunorubicyna, cytarabina
DAC	Schemat: daunorubicyna, cytarabina, kladrybina
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>

EKG	Elektrokardiografia
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
GKS	Glikokortykosteroidy (<i>Glucocorticosteroids</i>)
Hb	Hemoglobina
IFNα	Interferon alfa
ISM	Mastocytoza systemowa o powolnym przebiegu (<i>Indolent systemic mastocytosis</i>)
IWG-MRT- ECNM	<i>International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment & European Competence Network on Mastocytosis</i>
MC	Komórki tuczne (<i>Mast cell</i>)
MCL	Białaczka mastocytarna (<i>Mast Cell Leukemia</i>)
MIDO	Midostauryna
MSAS	<i>The Memorial Symptom Assessment Scale</i>
NOS	<i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>
NYHA	Skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (<i>New York Heart Association</i>)
ORR	Odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PEP	<i>Primary Efficacy Population</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PML	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (<i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
Poli-CT	Polichemioterapia (<i>Poli-chemotherapy</i>)
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane

- SM** Mastocytoza układowa
(*Systemic Mastocytosis*)
- SM-AHN** Mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego
(*Systemic Mastocytosis with an Associated Hematologic Neoplasm*)
- SSM** Tłąca się mastocytoza układowa
(*Smoldering Systemic Mastocytosis*)
- TTR** Czas do uzyskania odpowiedzi
(*Time to response*)
- ULN** Górna granica normy

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa midostauryny (MIDO) w populacji z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM), tj. agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) oraz białaczką mastocytarną (MCL) bez względu na wcześniejsze leczenie oraz obecność mutacji KIT D816.

■ Zakres analizy klinicznej (PICOS)

Populacja

Pacjenci ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM) tj. agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) oraz białaczką mastocytarną (MCL), niezależnie od wcześniejszego leczenia, bez względu na obecność mutacji KIT D816V.

Interwencja

Midostauryna (MIDO) w monoterapii dawkowana zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (ChPL).

Komparatory

- W ASM i SM-AHN:
 - kładrybina (2-CdA),
 - interferon alfa (IFN α).
- W MCL:
 - polichemioterapia (poli-CT) wg schematu stosowanego w AML: DA \pm C; faza indukcji i konsolidacji.

Punkty końcowe

- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wg dowolnych kryteriów
- Dodatkowo:
 - Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)
 - Czas trwania odpowiedzi (DOR)
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS)
 - Przeżycie całkowite (OS)
 - Redukcja aktywności tryptazy
 - Jakość życia
- Bezpieczeństwo terapii

Metodyka

Do analizy klinicznej włączano badania eksperymentalne, obserwacyjne oraz przeglądy systematyczne.

Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo MIDO przeszukano w sposób systematyczny kluczowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz inne źródła.

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2 195 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 96 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 13 badań opisanych w 18 publikacjach, w tym:

- 2 badania eksperymentalne i 4 badania RWD dla MIDO,
- 2 badania eksperymentalne i 2 RWD dla 2-CdA,
- 1 badanie eksperymentalne i 3 RWD dla IFN α .

Nie odnaleziono badań eksperymentalnych i RWD dotyczących skuteczności poli-CT w populacji pacjentów z MCL, a także systematycznych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

W toku przeszukania zidentyfikowano także analizę zbiorczą badań dla MIDO, które zestawiono z wynikami historycznej grupy kontrolnej z populacji niemieckiej. Konstrukcja tego badania nie pozwoliła na włączenie go do analizy głównej, natomiast jest próbą odniesienia skuteczności MIDO do dotychczas stosowanego podejścia terapeutycznego, wobec czego wyniki publikacji zaprezentowano w ramach analizy uzupełniającej.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz efektywności rzeczywistej

Midostauryna

Łącznie w badaniach eksperymentalnych przeanalizowano dane dla 142 pacjentów. Efekt zdrowotny MIDO został wykazany w populacji docelowej analizy, tj. u dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL:

- W głównym badaniu rejestracyjnym 60% pacjentów uzyskała odpowiedź na leczenie, w tym 75% chorych na ASM, 58% z SM-AHN oraz 50% pacjentów z MCL.
- Początek odpowiedzi na leczenie zazwyczaj miał miejsce w ciągu kilku dni od rozpoczęcia terapii, zaś pełna odpowiedź rozwijała się najczęściej w pierwszych 2-3 cyklach leczenia. Uzyskana poprawa była trwała i utrzymywała się w czasie (mediana DOR wyniosła 19 mies.).
- Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w głównym badaniu rejestracyjnym wyniosła 17 mies., natomiast w badaniu pomocniczym 41 mies.
- Mediana przeżycia całkowitego wyniosła prawie 29 mies. w badaniu rejestracyjnym oraz 40 mies. w badaniu pomocniczym.

- Co najmniej 50% redukcję aktywności tryptazy utrzymującą się przez ≥ 56 dni obserwowano u około 40% pacjentów w badaniu głównym oraz u 31% chorych z badania pomocniczego.
- Poprawę jakości życia utrzymującą się przez przynajmniej 168 dni obserwowano u blisko 40% pacjentów (analiza eksploracyjna).
- U wszystkich pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej 1 AE, zaś zdarzenia o charakterze ciężkim (SAE) raportowano u 68% chorych.
- Najczęściej obserwowanymi AE były te związane z przewodem pokarmowym (nudności, wymioty i biegunka), przy czym ich dominująca część charakteryzowała się łagodnym przebiegiem. Wśród leczonych MIDO raportowano także zakażenia i zahamowanie czynności szpiku (niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia).

Dane pochodzące z badań oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną, obejmujące 72 pacjentów, potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach eksperymentalnych (71–72% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, czas do jej uzyskania był krótszy niż 3 mies. a mediana czasu jej trwania wyniosła 17 mies., natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 30 mies.).

Kladrybina

Dane dotyczące skuteczności eksperymentalnej dla 2-CdA są szcążkowe – odnalezione badania objęły jedynie 7 chorych z ASM oraz 3 z SM-AHN:

- Na leczenie odpowiedziało 5 spośród 7 leczonych z ASM, natomiast dla chorych z SM-AHN nie raportowano takiego punktu końcowego.
- Czas potrzebny do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie był długi i wyniósł od 91 do 273 dni.
- Medianę przeżycia całkowitego (13,8 mies.) podano wyłącznie dla 4 pacjentów z ASM.
- Co najmniej $\geq 50\%$ redukcję aktywności tryptazy odnotowano u 4 spośród 10 pacjentów.
- Zdarzenia niepożądane odnotowano u 80% pacjentów. Wśród chorych obserwowano działanie mielosupresyjne 2-CdA (neutropenia, trombocytopenia, anemia, pancytopenia) oraz gorączkę bez wyraźnej przyczyny i zwiększoną podatność na infekcje.
- W badaniach nie raportowano danych odnośnie do czasu trwania uzyskanej odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jakości życia pacjentów.

Dane pochodzące z badań oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną (obejmujące 44 pacjentów) wskazują, iż odpowiedź na leczenie uzyskało około 50% leczonych, estymowana mediana czasu jej trwania (lub przeżycia wolnego od nawrotu) wyniosła blisko 30 mies. wśród chorych z rozpoznaniem ASM i 57 mies. wśród pacjentów z SM-AHN, natomiast mediana przeżycia całkowitego odpowiednio 34 mies. i 88 mies.

Interferon alfa

Dane dotyczące skuteczności eksperymentalnej dla IFN α są szcążkowe – odnalezione badanie objęło jedynie 16 pacjentów z ASM:

- Odpowiedź na leczenie obserwowano u 11 spośród 16 chorych (69%).
- Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia IFN α odnotowano u 81% pacjentów a u 31% leczonych konieczne było zaprzestanie terapii z powodu wystąpienia poważnej cytopenii i/lub poważnych zaburzeń depresyjnych
- W badaniu nie raportowano danych odnośnie do czasu potrzebnego do uzyskania odpowiedzi ani czasu trwania odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego pacjentów, redukcji aktywności tryptazy oraz jakości życia pacjentów.

Dane pochodzące z badań oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną (obejmujące 44 pacjentów) są zróżnicowane. Odpowiedź na leczenie uzyskało od 22 do 60% pacjentów z AdvSM w zależności od badania, a mediana czasu do wystąpienia najlepszej odpowiedzi wyniosła 1 mies. wśród SM-AHN i 9 mies. dla chorych na ASM. Danych dotyczących przeżycia całkowitego nie odnaleziono.

Polichemioterapia

W toku przeszukania systematycznego nie odnaleziono prac dotyczących zastosowania poli-CT wśród pacjentów z MCL.

Analiza uzupełniająca

W ramach badania włączonego do analizy uzupełniającej zagregowano dane z 2 badań klinicznych dla MIDO dla pacjentów, dla których znana była data rozpoznania choroby (n = 89) i porównano uzyskane efekty zdrowotne z historyczną grupą kontrolną wyłonioną z niemieckiego niezależnego rejestru nieleczonych przedmiotową substancją (n = 46). W badaniu nie określono szczegółowo jakie podejście terapeutyczne stosowano u pacjentów z grupy historycznej. Mediana przeżycia całkowitego była prawie dwukrotnie dłuższa w populacji leczonej MIDO w porównaniu z grupą historyczną (42,6 mies. vs 24 mies.). Wykazano, że hazard względny zgonu po wprowadzeniu nowej opcji terapeutycznej (MIDO) może ulec istotnej statystycznie redukcji o 38% ($p = 0,0204$) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej około 54 mies.

Należy dodać, że wyniki podobnego porównania opisano w badaniu efektywności rzeczywistej CERAMSAT, gdzie dokonano próby porównania efektywności rzeczywistej MIDO (dane z programu *compassionate use* N = 28) z historyczną grupą kontrolną pacjentów nieleczonych przedmiotową substancją (N = 44). Wyniki opracowania wskazują, iż włączenie do postępowania terapeutycznego MIDO pozwoliło na znamiennej redukcję hazardu względnego zgonu o blisko 55%. Zauważono też, że w ramach programu *compassionate use* pacjenci osiągnęli korzystniejsze wyniki niż w programie badań klinicznych II fazy dla MIDO.

Wnioski końcowe

Terapia MIDO pozwala na osiągnięcie efektów zdrowotnych u dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową, tj. ASM, SM-AHN lub MCL bez względu na wcześniej stosowane leczenie czy obecność mutacji KIT D816 przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co potwierdzają największe jak do tej pory przeprowadzone w tej populacji prospektywne badania kliniczne (142 pacjentów), a także badania efektywności rzeczywistej (72 pacjentów). Dane dla terapii alternatywnych stosowanych zwyczajowo (*off-label*) w ASM i SM-AHN, obejmujące kladrybinę oraz interferon alfa są szczątkowe (odpowiednio 51 oraz 60 pacjentów), a wyniki uzyskane w tych nielicznych badaniach retrospektywnych wskazują, że terapie te pozwalają uzyskać jedynie czasową poprawę stanu zdrowia i obarczone są ryzykiem nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych. Z kolei dla polichemioterapii, będącej technologią alternatywną dla MIDO w terapii MCL badań w ogóle nie odnaleziono.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa midostauryny (MIDO) w populacji z zaawansowaną mastocytzą układową (AdvSM), tj. agresywną mastocytzą układową (ASM), mastocytzą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) oraz białaczką mastocytarną (MCL) bez względu na wcześniejsze leczenie oraz obecność mutacji KIT D816V.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzonej analizy klinicznej

Obszar analizy	Szczegóły	
Populacja	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną ASM lub SM-AHN	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną MCL
	Niezależnie od wcześniejszego leczenia, bez względu na obecność mutacji KIT D816V	
Interwencja	MIDO w monoterapii, dawkowanie zgodne z ChPL	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Kladrybina (2-CdA) • Interferon α (IFNα) 	<ul style="list-style-type: none"> • Poli-CT (wg schematu stosowanego w AML: DA\pmC; faza indukcji i konsolidacji)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wg dowolnych kryteriów Dodatkowo: <ul style="list-style-type: none"> • czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), • czas trwania odpowiedzi (DOR), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • redukcja aktywności tryptazy • jakość życia 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo terapii – AE ogółem, SAE ogółem, AE związane z leczeniem, zgony w trakcie terapii, przerwanie leczenia lub zmiana dawkowania z powodu AE, AE szczegółowe (zgodnie z ChPL dla MIDO zgłaszane jako bardzo częste w populacji z AdvSM); w badaniach RWD: punkty końcowe raportowane przez badaczy 	
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne • Badania obserwacyjne • Przeglądy systematyczne 	

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Plan i schemat analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do/z analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono przeszukanie ukierunkowane na odnalezienie badań porównujących MIDO względem zdefiniowanych komparatorów, a także prac obserwacyjnych i przeglądów systematycznych dla MIDO.

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz pozwalające ocenić całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w docelowej populacji, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM) w tym: agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN), białaczką mastocytarną (MCL). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z innym podtypem mastocytozy niespełniający kryteriów włączenia • Brak możliwości oceny głównego punktu końcowego w przedmiotowej populacji w przypadku populacji mieszanej
Interwencja^a	<ul style="list-style-type: none"> • Midostauryna w monoterapii stosowana zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem 	<ul style="list-style-type: none"> • x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory^a	<ul style="list-style-type: none"> • 2-CdA w populacji pacjentów z ASM i SM-AHN, • IFNα^b w populacji pacjentów z ASM i SM-AHN, • Daunorubicyna i cytarabina (DA) (\pm2CdA) w ramach polichemioterapii w populacji pacjentów z MCL 	• x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wg dowolnych kryteriów Dodatkowo: <ul style="list-style-type: none"> • czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), • czas trwania odpowiedzi (DOR), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS) – od momentu rozpoczęcia terapii ocenianą interwencją • redukcja stężenia tryptazy – tylko w badaniach eksperymentalnych • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii – AE ogółem, SAE ogółem, AE związane z leczeniem, zgony w trakcie terapii, przerwanie leczenia lub zmiana dawkowania z powodu AE, AE szczegółowe (zgodnie z ChPL dla MIDO zgłaszane jako bardzo częste w populacji z AdvSM); w badaniach RWD: punkty końcowe raportowane przez badaczy 	• Brak możliwości oceny ORR w przedmiotowej populacji
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne, • badania obserwacyjne, • przeglądy systematyczne w tym prace opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (dotyczy MIDO) 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków (<i>case study</i>) <5 pts • Opracowania wtórne niesystematyczne
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.	• x

a) Dozwolone było przyjmowanie kointerwencji związanych z leczeniem objawowym;

b) W analizie zdecydowano się nie rozróżniać preparatów IFN α 2a i IFN α 2b kierując się wytycznymi praktyki klinicznej, w których podobnie nie wskazuje się szczegółowo na któryś z preparatów.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji i interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w 9.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register*),
- strona internetowa producenta leku Rydapt (Novartis),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w 06 czerwca 2018 roku. W przeszukaniu aktualizacyjnym (27.09.2018 r.) nie odnaleziono żadnych nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w 12.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród wskazanych analityków (■■■■■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej

przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (■).

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Wiarygodność badań nierandomizowanych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) (Aneks G.2). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie G.2.

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowość doboru grup (0–4 pkt), w ramach której uwagę zwraca się na:
 - reprezentatywność kohorty narażonej,
 - sposób doboru kohorty bez narażenia,
 - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
 - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalność obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt).

Formularze skali NOS przedstawiono w Aneks G.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, ocena ECOG, wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne, podtyp SM, obecność mutacji KIT D816, stężenie tryptazy),
- rodzaju interwencji (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności, jakości życia oraz bezpieczeństwa),

- metodyki (rodzaj badania, utrata z badania, metoda implementacji danych utraconych, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (████) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie G.4. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez drugiego analityka (████).

2.5. Analiza wyników

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi (n/N [%]). Wyniki dla punktów zależnych od czasu (np. OS, PFS) prezentowano jako mediany wraz z 95% przedziałem ufności lub zakresem.

Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Ze względu na znaczne różnice w kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie, wyjściowe charakterystyki pacjentów oraz zróżnicowane schematy leczenia i czas trwania leczenia/obserwacji odstąpiono od formalnego porównania ocenianych interwencji. Zastosowano wyłącznie podejście opisowe.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2013.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

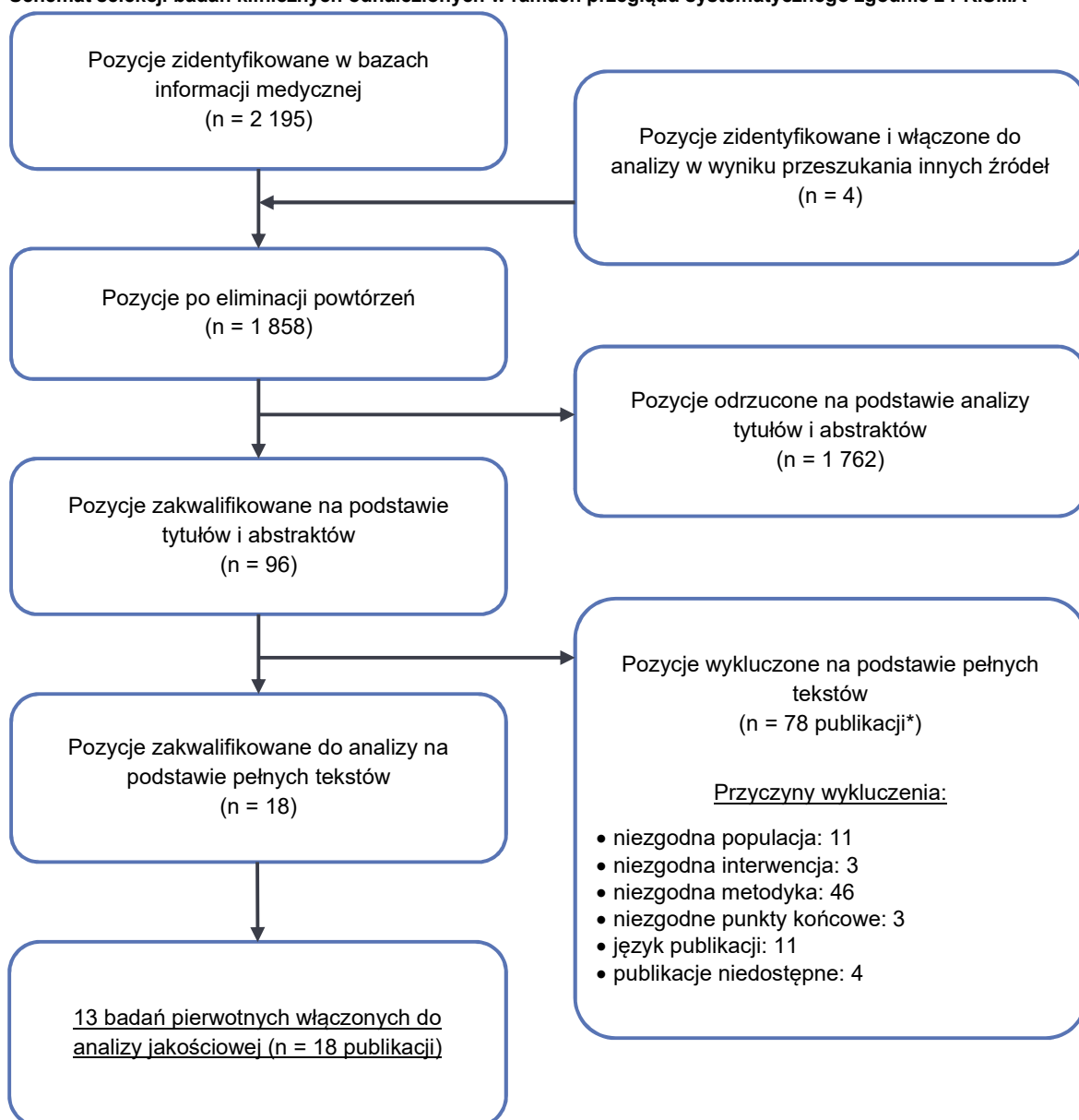
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2 195 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 96 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 13 badań opisanych w 18 publikacjach, w tym: 2 badania eksperymentalne dla MIDO, 2 badania eksperymentalne dla 2-CdA, 1 badanie dla IFN α oraz łącznie 8 badań RWD. Nie odnaleziono badań eksperymentalnych i RWD dotyczących skuteczności polichemioterapii w populacji pacjentów z MCL, a także systematycznych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

W toku przeszukania zidentyfikowano natomiast analizę zbiorczą badań dla MIDO, które zestawiono z wynikami historycznej grupy kontrolnej z populacji niemieckiej. Konstrukcja tego badania nie pozwala co prawda na włączenie go do analizy głównej, natomiast jest próbą odniesienia skuteczności MIDO do dotychczas stosowanego podejścia terapeutycznego, wobec czego wyniki publikacji zaprezentowane zostały w ramach analizy uzupełniającej (Rozdz. 6).

Dnia 27.09.2018 roku przeprowadzono doszukanie aktualizacyjne, w wyniku którego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



*Badanie Reiter 2017 [2] włączone zostało do analizy uzupełniającej.

3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do analizy głównej. Szczegółowe dane dotyczące omawianych prac (metodologia, charakterystyka populacji), oceny ich wiarygodności oraz definicje ocenianych punktów końcowych odnaleźć można w Aneksie (Aneks B, Aneks C).

3.2.1. Badania eksperymentalne

3.2.1.1. Midostauryna

Skuteczność MIDO u pacjentów z ASM, SM-AHN i MCL, określanymi wspólnym terminem zaawansowanej mastocytozy układowej (AdvSM), była oceniana w dwóch otwartych wieloośrodkowych badaniach jednoramiennych. Łącznie przeanalizowano dane dla 142 pacjentów.

Gotlib 2016 (CPKC412D2201) [3–6]– wieloośrodkowe badanie główne, jednoramienne, niezaślepienie II fazy. Do badania zakwalifikowano 116 pacjentów, w tym 73 chorych z SM-AHN (63%) oraz 16 z ASM (14%) a także 21 pacjentów z MCL (18%), przy czym należy zauważyć, iż oryginalne kryteria włączenia zakładały dopuszczenie do badania wyłącznie pacjentów z ASM lub MCL (\pm AHN), stąd należy przypuszczać, iż w analizowanej populacji obserwowano przede wszystkim pacjentów z najcięższym przebiegiem AdvSM (prawdopodobnie nie uwzględniono chorych z ISM-AHN oraz SSM-AHN). Mediana wieku w populacji wynosiła 63 lata. U 45% leczonych wcześniej stosowano inne leczenie cytoredukcyjne. Mutację KIT D816 oznaczono u 84% badanych.

MIDO podawano doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby, zgonu, przekroczenia dopuszczalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody. W przypadku wystąpienia toksyczności możliwa była redukcja dawki MIDO lub okresowe wstrzymanie leczenia. Dopuszczone było przyjmowanie GKS w niewielkich dawkach (prednizon <10 mg), u wszystkich pacjentów stosowano profilaktykę przeciwwymiotną.

Pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie był ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*), której początek wystąpił w trakcie pierwszych 6 cykli terapii. Wskaźniki odpowiedzi oceniano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Valenta i Chesona, a oceny dokonywał komitet nadzorujący badanie. Odpowiedź wymagała potwierdzenia po 8 tyg. Dodatkowo w ramach analizy eksploracyjnej *post-hoc*, skuteczność oceniano na podstawie kryteriów IWG-MRT-ECNM. Odpowiedź na leczenie MIDO w tym przypadku określano za pomocą algorytmu obliczeniowego stosowanego bez przesądzenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, *time to response*), czas trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*), czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*), przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) oraz ocenę histopatologiczną (w tym stężenia tryptazy w surowicy krwi). W analizie eksploracyjnej uwzględniono także ocenę jakości życia. Analizowano także szczegółowe dane

dotyczące bezpieczeństwa przyjmowanej interwencji. Dane odnoszące się do skuteczności terapii raportowano zarówno w populacji łącznej AdvSM, jak i dla poszczególnych subtypów SM natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa dane prezentowano wyłącznie w populacji ogólnej (AdvSM).

Główna analiza obejmuje 89 pacjentów (populacja PEP), którzy zgodnie z protokołem badania spełnili zmodyfikowane kryteria oceny odpowiedzi wg Valenta i Chesona i stanowili oni populację do pierwotnej analizy skuteczności, podczas gdy populacja 116 leczonych (FAS) stanowiła podstawę analizy bezpieczeństwa. Dodatkowo w ramach oceny *post-hoc* w dokumentach FDA analizowano dane dla 115 chorych a w analizach EMA dla 113 – w zależności od tego jakie objawy C zdecydowano się poddać ocenie (np. w analizach EMA wykluczano pacjentów, u których wodobrzusze stanowiło jedyny objaw C podczas kwalifikacji do badania, ze względu na trudność oceny).

Najdłuższa raportowana mediana czasu obserwacji wynosiła 43 mies. (dane raportowane w dokumentach EMA i FDA). W dniu zamknięcia bazy danych (01.12.2014r.) 21 pacjentów wciąż kontynuowało leczenie. Najczęstszą przyczyną przerwania terapii była progresja choroby (46%) oraz wystąpienie nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych (29%).

Badanie oceniono na 7 pkt. w skali NICE, co wskazuje na bardzo dużą wiarygodność metodologiczną.

DeAngelo 2017 (CPKC412A2213) [3, 4, 7, 8] – wielośrodkowe badanie pomocnicze, jednoramienne, otwartej próby, II fazy zainicjowane przez badaczy. Do badania zakwalifikowano łącznie 26 pacjentów z AdvSM, w tym 12 pacjentów z SM-AHN (65%), 3 pacjentów z ASM (12%) oraz 6 chorych z MCL (23%). Mediana wieku w populacji wynosiła 65 lat. U 81% leczonych wcześniej stosowano inne leczenie cytoredukcyjne. Mutację KIT D816 oznaczono u 77% badanych.

MIDO podawano doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę w ciągłych 28-dniowych cyklach do czasu wystąpienia progresji choroby, zgonu, przekroczenia dopuszczalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody, z jednoczesnym zastrzeżeniem iż pacjentów, u których nie odnotowano początku wystąpienia odpowiedzi po pierwszych 2 cyklach leczenia dyskwalifikowano z dalszego badania. W przypadku wystąpienia toksyczności możliwa była redukcja dawki MIDO lub okresowe wstrzymanie leczenia. Dopuszczone było przyjmowanie GKS (bez wskazanych ograniczeń) oraz leków przeciwwymiotnych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie był ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) po zakończonych 12 cyklach leczenia. Wskaźniki odpowiedzi oceniano na podstawie oryginalnych kryteriów Valenta i Chesona. Wszystkie odpowiedzi wymagały potwierdzenia po 8 tygodniach. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały TTR, DOR, PFS, OS, oraz ocenę histopatologiczną (w tym stężenia tryptazy w surowicy krwi). Analizowane także szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa przyjmowanej interwencji. Dane odnoszące się do skuteczności terapii raportowano zarówno w populacji łącznej AdvSM, jak i dla poszczególnych subtypów SM natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa dane prezentowano wyłącznie w populacji ogólnej (AdvSM).

Najdłuższa raportowana mediana czasu obserwacji wynosiła 124 mies. W dniu zamknięcia bazy danych (01.03.2017r.) 2 pacjentów wciąż kontynuowało leczenie. Najczęstszą przyczyną przerwania terapii były suboptymalne wyniki leczenia w opinii badacza (31%) oraz progresja choroby (27%).

Badanie oceniono na 7 pkt. w skali NICE, co wskazuje na bardzo dużą wiarygodność metodologiczną.

3.2.1.2. 2-CdA

Bohm 2010 [9] – jednoramienne badanie jednoośrodkowe zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii 2-CdA. Do badania zakwalifikowano 7 pacjentów z SM, z czego u 4 potwierdzono ASM (pacjenci zakwalifikowani do niniejszej analizy). W analizowanej grupie chorych mediana wieku wynosiła 47 lat. Wszyscy zakwalifikowani pacjenci (100%) byli wcześniej leczeni terapią skojarzoną IFN + prednizon. U 3 chorych oznaczono mutację KIT D816.

2-CdA podawano w postaci 2 godzinnych wlewów dożylnych przez 5 dni w tygodniu. Pacjenci przyjęli od 3 do 8 cykli leczenia. Dozwolone było jednoczesne przyjmowanie antagonistów receptora histaminowego oraz GKS (bez wskazanych ograniczeń).

Badanie zaprojektowano w celu oceny ORR (przyjęto tradycyjne kryteria odpowiedzi wg Valenta), przeżycia całkowitego, odpowiedzi histopatologicznej i bezpieczeństwa terapii.

Badanie oceniono na 5 pkt. w skali NICE, co wskazuje na umiarkowaną wiarygodność metodologiczną.

Kluin-Nelemans 2003 [10] – pilotażowe badanie jednoramienne, otwartej próby zaprojektowane w celu wykazania skuteczności 2-CdA. Do badania zakwalifikowano 10 pacjentów z SM, wśród nich 3 pacjentów z ASM i 3 pacjentów z SM-AHN (pacjenci uwzględnieni w niniejszej analizie). Mediana wieku zakwalifikowanych pacjentów wynosiła 53 lata. W grupie tej 2 pacjentów przyjmowało wcześniej IFN+prednizon, a 1 z pacjentów hydroksymocznik. Mutację KIT D816 oznaczono u 3 leczonych (50%).

2-CdA podawano w postaci 2 godzinnych wlewów dożylnych przez 5 dni w tygodniu. Przed rozpoczęciem leczenia wymagana była premedykacja w postaci leków przeciwhistaminowych i GKS. W trakcie terapii pacjenci przyjmowali flukonazol i kotrimoksazol a część pacjentów otrzymywała dodatkową profilaktykę przeciwwirusową w postaci walacyklowiru.

Po 6 pełnych cyklach terapii oceniano ORR (dotyczy pacjentów z ASM, zastosowano tradycyjne kryteria Valenta) oraz TTR i odpowiedź histopatologiczną. Dokonano również oceny objawów związanych z uwalnianiem histaminy oraz bezpieczeństwa terapii. W badaniu nie określono maksymalnego czasu obserwacji pacjentów.

Wcześniejsze zaprzestanie terapii odnotowano u pojedynczego pacjenta z SM-AHN, porzucenie terapii spowodowane było wystąpieniem AE.

Badanie oceniono na 5 pkt. w skali NICE, co wskazuje na umiarkowaną wiarygodność metodologiczną.

3.2.1.3. IFN α

Casassus 2002 [11] – wieloośrodkowe badanie jednoramienne, otwartej próby zaprojektowane w celu wykazania skuteczności terapii IFN α w leczeniu pacjentów z SM. Do badania zostało zakwalifikowanych 20 pacjentów ze zdiagnozowaną SM, wśród nich 16 z potwierdzonym ASM (pacjenci uwzględnieni w niniejszej analizie). Mediana wieku dla całej próby wynosiła 51 lat. Żaden z zakwalifikowanych pacjentów nie przyjmował wcześniej terapii cytoredukcyjnej.

IFN α (Intron A, IFN α 2b) podawano codziennie w podskórnych iniekcjach w rosnących dawkach. Przerwanie leczenia następowało gdy pojawiły się objawy choroby niedokrwiennej serca, poważna cytopenia, gdy nastąpiło niepowodzenie leczenia lub pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu. Protokół badania zabraniał stosowanie GKS w trakcie leczenia.

Po 6 zakończonych miesiącach terapii oceniano ORR (własne ustrukturyzowane kryteria) i odpowiedź histopatologiczną. Dokonano również oceny objawów związanych z uwalnianiem histaminy oraz bezpieczeństwa terapii.

Wśród analizowanej populacji terapię przerwało 4 (25%) pacjentów z powodu AE, wystąpił także 1 zgon (6%).

Badanie oceniono na 8 pkt. w skali NICE, co wskazuje na bardzo dużą wiarygodność metodologiczną.

3.2.2. Badania RWD

3.2.2.1. Midostauryna

CEREMAST 2017 [12, 13] – prospektywne badanie z historyczną grupą kontrolną, zaprojektowane w celu porównania efektywności i bezpieczeństwa MIDO w rzeczywistej praktyce w ramach programu *compassionate use* we Francji a dotychczas stosowanym podejściem terapeutycznym.

W grupie leczonych MIDO uwzględniono 28 pacjentów, wśród których mediana wieku wynosiła 67 lat. W grupie rozpoznano u 4 pacjentów ASM (14%), SM-AHN u 18 (64%) a MCL u 3 chorych (11%). Wszyscy pacjenci (100%) poddani byli wcześniej terapii innymi lekami cytoredukcyjnymi, przy czym do tej grupy zaliczono także GKS. Mutację KIT D816 oznaczono wśród 97% chorych.

MIDO podawano w ciągłych 28-dniowych cyklach w dawce 100 mg BID z możliwością redukcji dawki z powodu zbyt dużej toksyczności leku. W sytuacjach zagrożenia życia przez okres nie dłuższy niż 2 mies. dozwolone było równoczesne przyjmowanie GKS.

W badaniu ocenie poddano odsetek pacjentów przyjmujących MIDO, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie (ORR) w oparciu o zmodyfikowane kryteria Valenta/Chesona, a także DOR i szczegółową ocenę bezpieczeństwa.

Mediana czasu obserwacji wynosiła w tej grupie 18,5 mies. z datą zamknięcia bazy danych w kwietniu 2015 roku. Przerwanie leczenia odnotowano u 5 pacjentów (18%) z powodu wystąpienia nieakceptowalnych AE.

W historycznej grupie kontrolnej, spośród pacjentów nieleczonych MIDO z zastosowaniem mechanizmu *propensity score matching*, dobrano 44 pacjentów, w tym 5 z ASM (11%), 33 z SM-AHN (75%) i 2 z MCL (5%). Wg autorów badania pomiędzy grupami nie obserwowano różnic w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej (wiek w czasie diagnozy, płeć, rozkład podtypów AdvSM). Wszyscy pacjenci leczeni byli wcześniej nieskutecznie lekami cytoredukcyjnymi (z uwzględnieniem GKS) choć w grupie historycznej przyjęto znacznie więcej kursów 2-CdA niż w grupie MIDO (49% vs 21% pacjentów). U 84% leczonych oznaczono wystąpienie mutacji KIT D816.

W historycznej grupie kontrolnej nie przedstawiono szczegółów na temat przyjmowanego leczenia w okresie jaki został uwzględniony w badaniu, z tego względu grupa ta nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy a wyniki porównania median OS zostaną przedstawione w analizie uzupełniającej (jedyne punkty końcowe dostępne dla grupy historycznej).

Badanie oceniono na 6 pkt. w skali NICE oraz na 9 pkt. w skali NOS , co wskazuje na dużą wiarygodność metodologiczną.

Papayanidis 2014 [14] – jednośrodkowe badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii MIDO w populacji pacjentów z ASM leczonych w ramach programu compassionate use we Włoszech. W badaniu uwzględniono 9 pacjentów z ASM, dla których mediana wieku wynosiła 60 lat. Wszyscy (100%) zakwalifikowani pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie cytoredukcyjne. Mutację KIT D816 oznaczono u 89% chorych.

MIDO podawano w ciągłych 28-dniowych cyklach w dawce 100 mg BID. Nie podano informacji na temat możliwości stosowania kointerwencji.

W badaniu oceniano ORR (zastosowano bliżej niesprecyzowane europejskie kryteria) oraz bezpieczeństwo terapii. Mediana czasu interwencji wynosiła 517 dni, nie podano natomiast okresu w jakim dokonano oceny odpowiedzi na leczenie (dane przedstawiono dla 7 pacjentów, dla których możliwe było jej określenie).

Badanie oceniono na 4 pkt. w skali NICE, co wskazuje na umiarkowaną wiarygodność metodologiczną. Badanie opublikowano wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Jawhar-MCL 2017 [15] – jednośrodkowe badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności terapii (w tym MIDO) w populacji pacjentów z MCL (w tym wśród chorych z towarzyszącym nowotworem

układu krwiotwórczego¹). Obserwowaną grupę stanowiło 28 pacjentów, wśród których mediana wieku wynosiła 67 lat. Mutację KIT D816 oznaczono u 68% chorych. Należy zauważyć, iż 9 pacjentów otrzymywało MIDO w ramach badania klinicznego zaś 14 w ramach programu *compassionate use*. Próba jest więc pod tym względem niejednorodna i aby uniknąć wielokrotnego analizowania danych dla jednego pacjenta, wyniki niniejszego badania będą zaprezentowane wyłącznie na użytek analizy klinicznej.

Wśród pacjentów z pierwotnym MCL (populacja włączona do niniejszej analizy) 12 pacjentów przyjmowało MIDO w I linii leczenia, zaś 4 po niepowodzeniu 2-CdA. Nie podano informacji o przyjmowanych kointerwencjach, ani szczegółów dawkowania MIDO – założyć jednak można że było ono zgodne z ChPL.

W badaniu ocenie poddano ORR oraz OS.

Badanie oceniono na 5 pkt. w skali NICE, co wskazuje na umiarkowaną wiarygodność metodologiczną.

Jawhar-SM 2017 [18] – jednośrodkowe badanie jednoramienne, zaprojektowane w celu oceny skuteczności terapii MIDO u pacjentów z AdvSM w zależności od mutacji genowych. Do badania zakwalifikowano 4 pacjentów z ASM (11%), 27 z SM-AHN (77%) oraz 4 z MCL (11%). Mediana wieku w badanej grupie wynosiła 67 lat. Leczenie cytoredukcyjne stosowało wcześniej 43% zakwalifikowanych pacjentów. Mutację KIT D816 znaczono u 95% leczonych.

Należy zauważyć, iż 20 spośród zakwalifikowanych do analizy pacjentów otrzymywało MIDO w ramach badania klinicznego zaś 18 w ramach programu *compassionate use*. Próba jest więc pod tym względem niejednorodna i aby uniknąć wielokrotnego analizowania danych dla jednego pacjenta, wyniki niniejszego badania będą zaprezentowane wyłącznie na użytek analizy klinicznej.

MIDO podawano zgodnie ze schematem leczenia przedstawionym w badaniu eksperymentalnym Gotlib 2016 w dawce 100 mg BID. Nie określono natomiast czy dozwolone było przyjmowanie kointerwencji.

Ocenianymi punktami końcowymi był ORR wg kryteriów Valenta mierzony w 6 mies. trwania terapii lub w momencie progresji lub zgonu a także OS, przy czym w badaniu nie uwzględniano chorych, u których doszło do przerwania leczenia w pierwszych 4 mies. terapii z powodu AE (8%). Na dzień odcięcia danych 11 pacjentów kontynuowało terapię MIDO.

Badanie oceniono na 5 pkt. w skali NICE, co wskazuje na umiarkowaną wiarygodność metodologiczną.

¹ Wg wcześniejszej klasyfikacji SM WHO z 2008 roku MCL i MCL-AHN stanowiły pokrewne rozpoznania. Rozróżnienie MCL od SM-AHN jest wyzwaniem wymagającym szczegółowych badań laboratoryjnych z wykorzystaniem cytologii, cytochemii, histopatologii, immunohistochemii, immunofenotypii i badań genetycznych, stąd autorzy niniejszej analizy nie zdecydowali się w oparciu o dostępne dane na rozdzielenie pacjentów na podgrupę z MCL i SM-AHN zgodne z aktualną klasyfikacją [16, 17].

3.2.2.2. 2-CdA

Barete 2015 [19] – wieloośrodkowe badanie retrospektywne, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii 2-CdA u pacjentów z SM. Do badania zakwalifikowano łącznie 68 pacjentów, w tym 14 z ASM, 17 z SM-AHN (populacja uwzględniona w niniejszej analizie). W całej grupie leczonych mediana wieku wyniosła 54 lata a 50% pacjentów otrzymywało wcześniej inne leczenie cytoredukcyjne (66% w grupie analizowanej). Mutację KIT D816 oznaczono u 81% chorych.

2-CdA było podawane w iniekcji podskórnej lub 2 godzinnej infuzji dożyłnej lub przez 1 do 5 dni w zależności od drogi podania leku. Czas trwania interwencji obejmował od 1 do 9 pełnych cykli, u niektórych pacjentów wznowiono podawanie 2-CdA po nawrocie choroby. Wszyscy chorzy poddani zostali profilaktyce przeciwwirusowej i przeciwbakteryjnej (w trakcie oraz do 18 mies. od zakończenia terapii).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był ORR oceniany po 2 miesiącach od zakończenia terapii (wg kryteriów Valenta w modyfikacji Lima). W badaniu oceniono także DOR/RFS (długość czasu odpowiedzi/czas wolny od nawrotu), odpowiedź histopatologiczną, a także OS i wybrane zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa terapii.

Badanie oceniono na 6 pkt. w skali NICE, co wskazuje na dużą wiarygodność metodologiczną.

3.2.2.3. IFN α

Hauswirth 2004 [20] – obserwacyjne badanie jednośrodkowe, zaprojektowane w celu oceny skuteczności terapii IFN α skojarzonej z GKS. Do badania włączono 5 pacjentów z AdvSM (3 z ASM, 2 z SM-AHN), którzy wcześniej nie byli leczeni lekami cytoredukcyjnymi. Nie podano szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów.

Chorzy przyjmowali IFN α w rosnących dawkach w skojarzeniu z prednizolonem (4/5 leczonych). Pacjenci w trakcie terapii IFN α stosowali także leki przeciwhistaminowe, bisfosfoniany oraz paracetamol. U niektórych dokonano modyfikacji dawkowania leków w zależności od stanu pacjenta, wystąpienia AE lub uzyskanej odpowiedzi klinicznej.

Analizowane punkty końcowe to ORR w oparciu o kryteria Valenta, TTR, odpowiedź histopatologiczna. Dodatkowo w badaniu oceniano bezpieczeństwo zastosowanej terapii. Mediana okresu obserwacji pacjentów wyniosła 18 miesięcy.

Badanie oceniono na 4 pkt. w skali NICE, co wskazuje na umiarkowaną wiarygodność metodologiczną.

Hennessy 2004 [21] – retrospektywna analiza postępowania terapeutycznego w jednym z ośrodków u pacjentów z SM. Do badania zakwalifikowano 15 pacjentów z SM, w tym 8 pacjentów z ASM oraz

1 pacjenta z SM-AHN (populacja włączona do niniejszej analizy). Mediana wieku dla całej grupy leczonych wynosiła 58 lat, 20% chorych wcześniej stosowało leczenie cytoredukcyjne.

IFN α był podawany w formie iniekcji podskórnych codziennie lub 3 do 5 razy w tygodniu. W trakcie terapii 2 pacjentów przyjmowało dodatkowo prednizon, z czego jeden także hydroksymocznik.

W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie (brak sprecyzowanych kryteriów) oraz skrótowo bezpieczeństwo terapii.

Badanie oceniono na 4 pkt. w skali NICE, co wskazuje na umiarkowaną wiarygodność metodologiczną.

3.2.2.4. Badania oceniające różne podejścia terapeutyczne

Lim 2009 [22] – jednośrodkowe badanie retrospektywne, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii cytoredukcyjnych w leczeniu SM. Do badania zakwalifikowano 108 pacjentów, w tym 12 z ASM i 31 z SM-AHN (populacja uwzględniona w niniejszej analizie). W całej populacji badanych wcześniej leczenie cytoredukcyjne otrzymywało 18% pacjentów. Mediana wieku wynosiła 62 lata.

Część pacjentów (10 z ASM, 20 z SM-AHN) otrzymywała IFN α w monoterapii lub w terapii skojarzonej z prednizonem, pozostali stosowali 2-CdA w 2 godzinnych wlewach dożylnych przez 5 dni (mediana [zakres] przyjętych cykli 3 [1-9]). Z analizy wyłączono grupy pacjentów leczonych hydroksymocznikiem, imatynibem lub innymi lekami, które również były scharakteryzowane w badaniu.

W badaniu oceniano ORR wg kryteriów Valenta w modyfikacji Lima wśród pacjentów dla których dostępne były dane, a także opisowo bezpieczeństwo terapii.

Badanie oceniono na 6 pkt. w skali NICE, co wskazuje na dużą wiarygodność metodologiczną.

4. Skuteczność kliniczna

4.1. Midostauryna

4.1.1. Odpowiedź na leczenie

W głównym badaniu dla MIDO (Gotlib 2016) wskaźniki odpowiedzi oceniano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Valenta i Chesona (patrz Aneks E.1) po 6 cyklach terapii, a oceny dokonywał komitet sterujący badaniem. Wszystkie odpowiedzi wymagały potwierdzenia po 8 tyg. Pacjenci w czasie terapii mogli przyjmować GKS wyłącznie w niskich dawkach (<10 mg prednizonu).

Zgodnie z protokołem badania 89 pacjentów spełniło kryteria oceny odpowiedzi i stanowili oni populację do pierwotnej analizy skuteczności (PEP). W tak zdefiniowanej grupie odpowiedź na leczenie osiągnęło 60% pacjentów z AdvSM, w tym 50% z MCL, 58% z SM-AHN oraz 75% chorych z ASM (Tabela 3). U żadnego z leczonych nie obserwowano całkowitej remisji (Tabela 51 w Rozdz. D.1).

W ramach analizy eksploracyjnej *post-hoc*, skuteczność oceniano również na podstawie kryteriów uzgodnionych przez IWG-MRT-ECNM (patrz Aneks E.1) wśród 113 leczonych. Odpowiedź na leczenie MIDO określano na podstawie algorytmu bez przesądzenia. Wszystkie odpowiedzi wymagały potwierdzenia po 12 tygodniach. Analiza zgodna z podejściem analityków EMA² wskazuje, iż odpowiedź na leczenie osiągnęło 34% pacjentów z AdvSM, w tym 29% z SM-AHN, 33% z MCL oraz 50% chorych z ASM (Tabela 3). Całkowitą remisję obserwowano u pojedynczych pacjentów z rozpoznaniem ASM i MCL (Tabela 51 w Aneks D.1).

W pomocniczym badaniu DeAngelo 2017 wskaźniki odpowiedzi oceniano na podstawie kryteriów Valenta i Chesona (patrz rozdz. E.1) po 12 cyklach terapii, przy czym z badania zostali wykluczeni pacjenci, u których nie zaobserwowano początku odpowiedzi po 2 cyklach leczenia. Wszystkie odpowiedzi wymagały potwierdzenia po 8 tygodniach. Pacjenci w czasie trwania badania mogli przyjmować GKS w celu złagodzenia objawów AdvSM.

W grupie 26 chorych z AdvSM ORR wynosił 69%, w tym 33% wśród pacjentów z ASM, 67% z MCL i 76% u chorych z rozpoznaniem SM-AHN. U żadnego z pacjentów nie obserwowano całkowitej remisji po 12 cyklach leczenia, jednak jego kontynuacja pozwoliła na dalszą poprawę stanu zdrowia

² Z uwzględnieniem pacjentów, u których zostały spełnione warunki częściowej lub całkowitej remisji lub poprawy czysto klinicznej, z jednoczesnym wykluczeniem pacjentów, u których wodobrzusze było jedynym objawem C podczas kwalifikacji do badania.

u 2 pacjentów (SM-AHN i MCL) i w konsekwencji zmianę oceny odpowiedzi z remisji częściowej do remisji całkowitej (Tabela 51 w Aneks. D.1).

W obydwu badaniach działanie MIDO obserwowano niezależnie od liczby wcześniejszych terapii (Tabela 4). W pracy DeAngelo 2017 wskazano jednak, iż ORR może być wyższy u pacjentów z mutacją KIT 816V w porównaniu do pacjentów z dzikim typem genu. Obserwacja ta wykazuje marginalną istotność statystyczną ($p = 0,051$).

Tabela 3.
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO

Badanie (data odcięcia danych)	OI	Populacja	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL	N	Brak oznaczonego typu SM
Większa lub częściowa odpowiedź (n pacjentów) [%]													
Gotlib 2016 [3, 4] (01.12.2014)	6 cykli	PEP	mod. Valenta/ Chesona	89	53/89 (60)	16	12/16 (75)	57	33/57 (58)	16	8/16 (50)	-	-
		FAS	IWG- MRT-ECNM ^b	115	19/115 (17)	16	5/16 (31)	72	8/72 (11)	21	4/21 (19)	6	2/6 (33)
			IWG-MRT-ECNM ^c	113	32/113 (28)	15	9/15 (60)	72	15/72 (21)	21	7/21 (33)	5	1/5 (20)
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)	2/12 ^a cykli	ITT	Valenta/ Chesona	26	18/26 (69)	3	1/3 (33)	17	13/17 (76)	6	4/6 (67)	-	-
Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (% pts) [95% CI]													
Gotlib 2016 [3, 4] (01.12.2014)	6 cykli	PEP	mod. Valenta/ Chesona	89	60 [49; 70]	16	75 [48; 93]	57	58 [44; 71]	16	50 [25; 75]	-	-
		FAS	IWG- MRT-ECNM ^b	115	17 [10; 25]	16	31 [11; 59]	72	11 [5; 21]	21	19 [5; 42]	6	33 [4; 78]
			IWG-MRT-ECNM ^c	113	28 [20; 38]	15	60 [32; 84]	72	21 [12; 32]	21	33 [15; 57]	5	20 [0,5; 72]
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)	12 cykli	ITT	Valenta/ Chesona	26	69 [50; 88]	3	33 [bd]	17	76 [bd]	6	67 [ND]	-	-

a) Pacjenci, u których nie odnotowano początku odpowiedzi na leczenie na końcu 2 cyklu leczenia przerywali badanie;

b) Wyłącznie pacjenci z całkowitą lub częściową remisją, wodobrzusze zakwalifikowane jako objaw C możliwy do oceny *post-hoc*,

c) Z uwzględnieniem pacjentów, u których zostały spełnione warunki częściowej lub całkowitej remisji lub poprawy czysto klinicznej, z jednoczesnym wykluczeniem pacjentów, u których wodobrzusze było jedynym objawem C podczas kwalifikacji do badania.

Tabela 4.
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO – wyniki w podgrupach

Badanie (data odjęcia danych)	OI	Populacja	Kryteria	Podgrupa AdvSM	ORR		p				
					n/N (%)	[95% CI]					
Gotlib 2016 [3, 4] (01.12.2014)	6 cykli	PEP	mod. Valenta/ Chesona	Mutacja c-KIT D816	+	46/73 (63)	[51; 74]	bd			
					Typ dz ki lub bd	7/16 (44)	[20; 70]	bd			
				Wcześniejsze leczenie	TE	21/32 (66)	[47; 81]	bd			
					TN	32/57 (56)	[42; 69]	bd			
				Wiek	<65 lat	27/46 (59)	[43; 73]	bd			
					≥65 lat	26/43 (61)	[44; 75]	bd			
				Płeć	Mężczyźni	31/57 (54)	[41; 68]	bd			
					Kobiety	22/32 (69)	[50; 84]	bd			
				FAS	IWG- MRT- ECNM ^b	Mutacja c-KIT D816	+	16/93 (17)	[10; 26]	bd	
							Typ dz ki lub bd	3/22 (14)	[3; 35]	bd	
						Wcześniejsze leczenie	TE	8/47 (17)	[8; 31]	bd	
							TN	11/68 (16)	[8; 27]	bd	
						IWG- MRT- ECNM ^c	Mutacja c-KIT D816	+	29/95 (31)	[22; 41]	bd
								Typ dz ki lub bd	3/18 (17)	bd	bd
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)	2/12 ^a cykli	ITT	Valenta/ Chesona	Mutacja c-KIT D816	+	16/20 (80)	bd	0,051			
					Typ dz ki	2/6 (33)	bd				
				Wcześniejsze leczenie	TE	14/21 (67)	bd	NS			
					TN	4/5 (80)	bd				

a) Pacjenci, u których nie odnotowano początku odpowiedzi na leczenie na końcu 2 cyklu leczenia przerywali badanie;

b) Wyłącznie pacjenci z całkowitą lub częściową remisją, wodobrzusze zakwalifikowane jako objaw C możliwy do oceny *post-hoc*;

c) Z uwzględnieniem pacjentów, u których zostały spełnione warunki częściowej lub całkowitej remisji lub poprawy czysto klinicznej, z jednoczesnym wykluczeniem pacjentów, u których wodobrzusze było jedynym objawem C podczas kwalifikacji do badania.

W badaniu głównym mediana czasu do wystąpienia początku odpowiedzi na leczenie (wg zmodyfikowanych kryteriów Valenta i Chesona) wśród chorych z potwierdzoną odpowiedzią wynosiła 9 dni, przy czym zaobserwowano, że u niektórych pacjentów może ona wystąpić późno, nawet po 3-4 cyklach leczenia MIDO (Tabela 5). W badaniu pomocniczym, ze względu na zapisy protokołu, z dalszego leczenia wykluczano pacjentów, u których nie zaobserwowano początku odpowiedzi na leczenie po 2 cyklach terapii, stąd wyniki uzyskane w odniesieniu do czasu do wystąpienia początku odpowiedzi nie są miarodajne. Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wynosiła natomiast 56 dni – co wskazuje, iż u 50% pacjentów odpowiedź obserwowana w trakcie 2 pierwszych cykli MIDO będzie odpowiedzią najsilniejszą (Tabela 5).

Tabela 5.
Czas do wystąpienia początku odpowiedzi i uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie w badaniach eksperymentalnych dla MIDO

Badanie (data odcięcia danych)	OI	Populacja	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL
Mediana czasu do wystąpienia początku odpowiedzi (dni) [zakres]											
Gotlib 2016 [3] (01.12.2014)	6 cykli	PEP	mod. Valenta/ Chesona	53	9 [3-113]	12	9 [3-58]	33	15 [3-113]	8	8 [3-91]
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)	2/12 ^a cykli	ITT	Valenta/ Chesona	18	25,5 [4-56]	-	-	-	-	-	-
Mediana czasu do wystąpienia najlepszej odpowiedzi (dni) [zakres]											
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)	2/12 ^a cykli	ITT	Valenta/ Chesona	18	56 [25-229]	-	-	-	-	-	-

a) Pacjenci, u których nie odnotowano początku odpowiedzi na leczenie na końcu 2 cyklu leczenia przerywali badanie.

W badaniach wykazano także, iż wśród pacjentów z AdvSM uzyskana odpowiedź jest trwała i utrzymuje się w czasie (Tabela 6). W badaniu głównym mediana DOR w populacji PEP wśród pacjentów, u których nie zmieniono postępowania terapeutycznego (np. włączenie nowych leków antyneoplastycznych) wynosiła blisko 19 mies., w tym wśród chorych z MCL wartości tej w momencie odcięcia danych nie osiągnięto (mediana czasu obserwacji: 30,5 mies.). W przypadku chorych z SM-AHN mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10,7 mies. a wśród pacjentów z ASM 36,8 mies (Tabela 6).

W ramach analizy eksploracyjnej *post hoc* dla pacjentów, u których odnotowano odpowiedź zgodną z kryteriami IWG-MRT-ECNM w momencie odcięcia danych (mediana czasu obserwacji: 35 mies.) nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (Tabela 6).

Prawdopodobieństwo 3-letniego utrzymania odpowiedzi wg kryteriów IWG-MRT-ECNM oszacowano na 62% w populacji ogólnej AdvSM (Tabela 6).

Wyniki badania pomocniczego, przy medianie okresu obserwacji 124 mies., wskazują iż mediana DOR (dane pacjentów, u których nastąpiła zmiana terapii cenzorowano) wyniosła 132 mies., czyli 11 lat dla całej grupy z AdvSM, danych dla poszczególnych podtypów choroby nie raportowano (Tabela 6).

Tabela 6.
Estymowany czas trwania odpowiedzi (DOR) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO

Badanie (data odcięcia danych)	Mediana FU (mies.) [zakres]	Populacja	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL
Mediana DOR (mies.) [95% CI] oszacowana w oparciu o krzywą K-M											
Gotlib 2016 [3, 4] (01.12.2014)	30,5	PEP	mod. Valenta/ Chesona ^a	53	31,4 [10,8; NE]	12	NR [NE; NE]	33	12,7 [7,4; 31,4]	8	NR [10,8; NE]
			mod. Valenta/ Chesona ^b		18,6 [9,9; 34,7]		36,8 [5,5; NE]		10,7 [7,4; 22,8]		NR [3,6; NE]
	35	FAS	IWG- MRT-ECNM ^{a,c}	19	NR [NE; NE]	5	NR [NE; NE]	8	NR [NE; NE]	4	NR [NE; NE]
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)	124 [82–140]	ITT	Valenta/ Chesona ^a	18	132 [NE]	-	-	-	-	-	-
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w danym punkcie czasowym oszacowane w oparciu o krzywą K-M (% pts) [95% CI]											
Gotlib 2016 [3] (01.12.2014)	12 mies.	FAS	IWG- MRT-ECNM ^{b,d}	32	83 [65; 93]	9	89 [43; 98]	15	85 [51; 96]	7	71 [26; 92]
	24 mies.				72 [52; 85]		78 [37; 94]		75 [41; 92]		54 [13; 83]
	36 mies.				62 [40; 78]		65 [25; 87]		60 [23; 84]		54 [13; 83]

a) W przypadku zmiany terapii (brak wystąpienia formalnej progresji) dane cenzorowano;

b) Pacjentów, u których nastąpiła zmiana terapii na inny lek klasyfikowano jako progresja;

c) Wyłącznie pacjenci z całkowitą lub częściową remisją, wodobrzusze zakwalifikowane jako objaw C możliwy do oceny *post-hoc*;

d) Z uwzględnieniem pacjentów, u których zostały spełnione warunki częściowej lub całkowitej remisji lub poprawy czysto klinicznej, z jednoczesnym wykluczeniem pacjentów, u których wodobrzusze było jedynym objawem C podczas kwalifikacji do badania.

4.1.2. Przeżycie wolne od progresji

W głównym badaniu dla MIDO mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (wg zmodyfikowanych kryteriów Valenta i Chesona) wyniosła 17 mies., zarówno w populacji PEP, jak i szerszej FAS. Należy przy tym zauważyć, iż w przypadku PFS (w odróżnieniu od podejścia w ocenie DOR), dane dla pacjentów, u których nastąpiła zmiana postępowania terapeutycznego cenzorowano. Mediana PFS wyniosła 11 mies. w przypadku chorych z SM-AHN i MCL, podczas gdy wśród chorych z ASM mediany tej nie osiągnięto (Tabela 7, Rysunek 2).

Estymowane prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wolnego od progresji wyniosło 37-40% w populacji ogólnej AdvSM, w tym najniższe było w przypadku pacjentów z SM-AHN (25%) a najwyższe wśród chorych z ASM (87%) (Tabela 7).

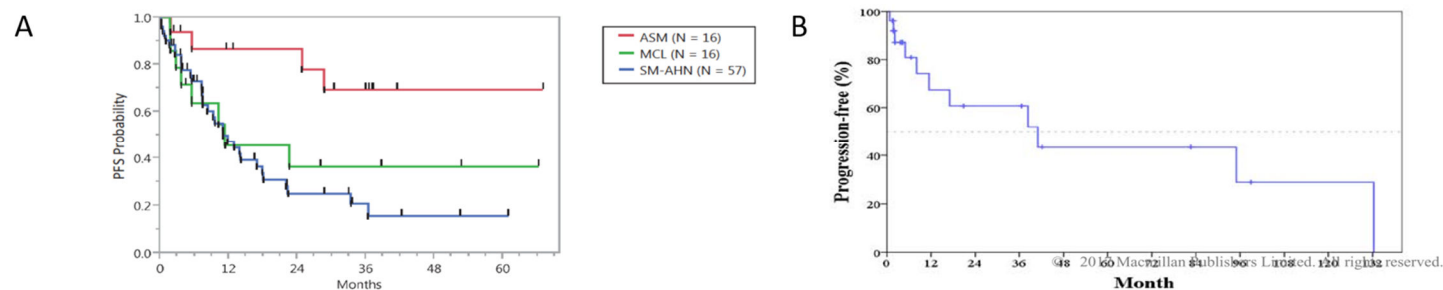
W badaniu pomocniczym, mediana PFS dla pacjentów z AdvSM (wg kryteriów Valenta) wyniosła 41 mies. (Tabela 7, Rysunek 2).

Tabela 7.
Estymowany czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO

Badanie (data odciążenia danych)	Mediana FU (mies.) [zakres]	Populacja	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL
Mediana PFS (mies.) [95% CI] oszacowana w oparciu o krzywą K-M										
Gotlib 2016 [3, 4] (01.12.2014)	bd	PEP ^a	89	17 [10,2; 24,9]	16	NR [24,8; NE]	57	11 [7,4; 17,9]	16	11,3 [2,8; NE]
		FAS ^a	116	17 [10,2; 24,8]	-	-	-	-	-	-
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)	124 [82-140]	ITT ^a	26	41 [4,4; 77,6]	-	-	-	-	-	-
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w danym punkcie czasowym oszacowane w oparciu o krzywą K-M (% pts) [95% CI]										
Gotlib 2016 [4] (01.12.2014)	12 mies.	PEP	89	53 [41; 64]	16	87 [56; 97]	57	47 [31; 61]	16	45 [18; 70]
	24 mies.		89	37 [26; 48]	16	87 [56; 97]	57	25 [13; 39]	16	36 [12; 62]
	12 mies.	FAS	116	55 [43; 66]	-	-	-	-	-	-
	24 mies.		116	40 [28; 51]	-	-	-	-	-	-

a) W przypadku zmiany terapii (brak wystąpienia formalnej progresji) dane cenzorowano.

Rysunek 2.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg zmodyfikowanych kryteriów Valenta/ Chesona w badaniu Gotlib 2016 [4] w zależności od rozpoznanego podtypu AdvSM w populacji PEP (A) wg kryteriów Valenta/ Chesona w badaniu DeAngelo 2017 [7] w populacji ogólnej AdvSM (B)



4.1.3. Przeżycie całkowite

W głównym badaniu dla MIDO (Gotlib 2016) mediana OS wynosiła 28,7 mies. dla całej populacji FAS niezależnie od podtypu AdvSM. Najkrótszy OS obserwowano wśród pacjentów z SM-AHN (21,1 mies.), a najdłuższy wśród chorych z ASM (51,1 mies.) (Tabela 8). W przypadku uwzględnienia wyłącznie pacjentów z populacji PEP mediana dla całej grupy chorych pozostała zbliżona, nie raportowano natomiast danych dla poszczególnych subpopulacji (Tabela 8, Rysunek 3).

Analiza w podgrupach populacji PEP wyodrębnionych ze względu na obecność mutacji KIT D816V wykazała, iż mediana przeżycia u pacjentów z mutacją (n = 77) była dłuższa i wyniosła 33,9 miesiąca niż u pacjentów z mutacją KIT D816V typu dzikiego (n = 10), w przypadku których mediana przeżycia wyniosła 7,8 mies. (Tabela 9).

Odsetek przeżyć 3-letnich oszacowany został w zakresie 38-42% niezależnie od podtypu AdvSM, w tym pozostawał najwyższy wśród chorych z ASM (70-75%) a najniższy wśród pacjentów z SM-AHN (31-34%) (Tabela 8).

W badaniu pomocniczym mediana OS wynosiła 40 mies. dla całej populacji niezależnie od podtypu AdvSM. Najkrótszy OS obserwowano wśród 6 pacjentów MCL (18,5 mies.), zaś w przypadku 3 pacjentów z ASM mediany nie osiągnięto. Mediana czasu obserwacji wynosiła 124 mies. (Tabela 8, Rysunek 4).

Tabela 8.
Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO

Badanie (data odcięcia danych)	Mediana FU (mies.) [zakres]	Populacja	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL	N	Brak oznaczonego typu SM
Mediana OS (mies.) [95% CI] oszacowana w oparciu o krzywą K-M												
Gotlib 2016 [4] (01.12.2014)	40 [bd]	PEP	89	26,8 [17,6; 34,7]	-	-	-	-	-	-	-	-
		FAS	116	28,7 [20,3; 38,0]	15	51,1 [28,7; NE]	73	21,1 [16,8; 32,2]	21	22,6 [8,3; NE]	9	NR [NE; NE]
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)	124 [82-140]	ITT	26	40 [27,3-52,7]	3	NR [NE]	17	40 [24,2; 55,9]	6	18,5 [0; 62,2]	-	-
Odsetki pacjentów pozostających przy życiu w danym punkcie czasowym oszacowane w oparciu o krzywą K-M (% pts) [95% CI]												
Gotlib 2016 [3, 4] (01.12.2014)	12 mies.	PEP	89	70 [59; 79]	16	93 [61; 99]	57	70 [56; 81]	16	47 [22; 69]	-	-
	24 mies.		89	51 [39; 61]	16	86 [55; 96]	57	46 [32; 58]	16	34 [12; 57]	-	-
	36 mies.		89	38 [28; 49]	16	70 [37; 88]	57	31 [19; 44]	16	34 [12; 57]	-	-
	12 mies.	FAS ^a	113	74 [65; 81]	15	93 [59; 99]	72	72 [60; 81]	21	60 [36; 78]	5	100 [NE; NE]
	24 mies.		113	53 [43; 62]	15	93 [59; 99]	72	44 [32; 56]	21	45 [23; 65]	5	100 [NE; NE]
	36 mies.		113	42 [33; 52]	15	75 [40; 91]	72	33 [22; 44]	21	38 [16; 59]	5	100 [NE; NE]

a) Z wykluczeniem pacjentów, u których wodobrzusze było jedynym objawem C podczas kwalifikacji do badania.

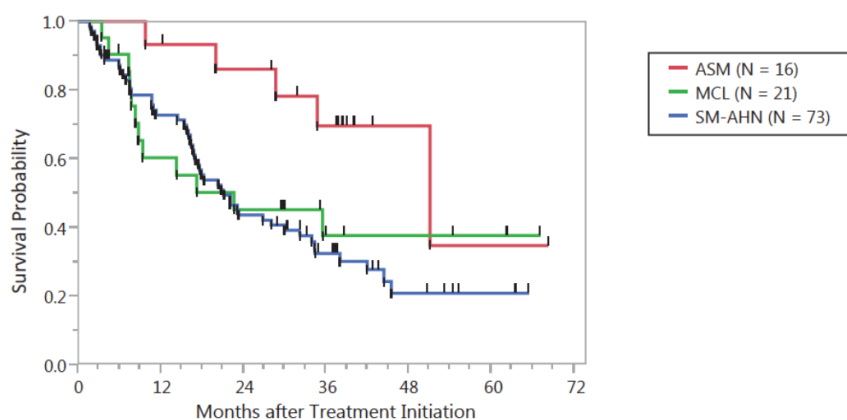
Tabela 9.

Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO w zależności od obecności mutacji KIT D816 w populacji PEP – analiza w podgrupach [3]

Badanie (data odcięcia danych)	Mediana FU (mies.) [zakres]	Populacja	Podgrupa AdvSM	OS		p
				N	Mediana [95% CI]	
Gotlib 2016 (01.12.2014)	40 [bd]	PEP	Mutacja c-KIT D816	+	77	33,9 [bd]
				Typ dziki	10	7,8 [bd]

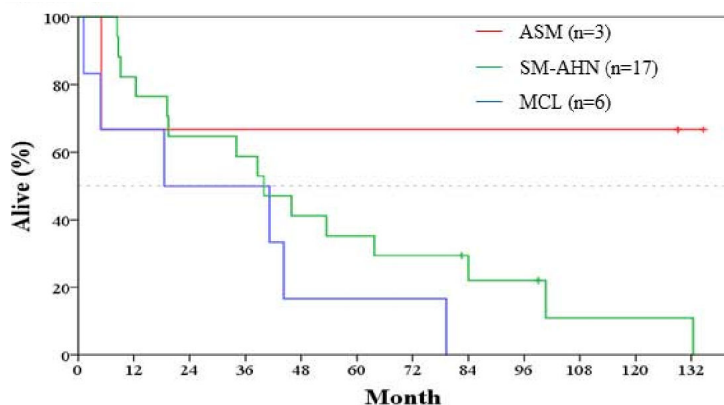
Rysunek 3.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Gotlib 2016 w zależności od rozpoznanego podtypu AdvSM w populacji FAS [3]



Rysunek 4.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu DeAngelo 2017 w zależności od rozpoznanego podtypu AdvSM [7]



4.1.4. Redukcja aktywności tryptazy

Co najmniej 50% redukcję aktywności tryptazy utrzymującą się przez ≥ 56 dni obserwowano u około 40% pacjentów w badaniu głównym dla MIDO oraz u 31% chorych z badania pomocniczego (Tabela 10).

Tabela 10.
Redukcja poziomu tryptazy w badaniach eksperymentalnych dla MIDO

Badanie (data odcięcia danych)	Mediana FU (mies.) [zakres]	Populacja	N	AdvSM
Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją aktywności tryptazy trwającą > 56 dni				
Gotlib 2016 [4] (01.12.2014)	43 [29-70]	PEP	89	34/89 (38)
		FAS	116	46/116 (40)
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)	124 [82-140]	ITT	26	8/26 (31)

4.1.5. Jakość życia

Jakość życia pacjentów oceniano jedynie w głównym badaniu dla MIDO w ramach analizy eksploracyjnej przy użyciu skali MSAS oraz SF-12 (patrz Aneks E.2).

Poprawę jakości życia w skali MSAS utrzymującą się ≥ 168 dni obserwowano u 39% ankietowanych pacjentów. U 20% ankietowanych chorych zaobserwowano poprawę w domenie fizycznej, a u 6% w domenie zdrowia psychicznego skali SF-12 (Tabela 11).

Tabela 11.
Jakość życia w badaniu eksperymentalnym dla MIDO [3]

Poprawa jakości życia		Populacja	
Podskala	Definicja	PEP	Ankietowani pacjenci
Skala MSAS			
PHYS	$\geq 50\%$ redukcja od wartości wyjściowej utrzymująca się ≥ 168 dni	19/89 (21)	19/51 (37)
PSYCH		21/89 (24)	21/47 (45)
MSAS GDI		25/89 (28)	25/49 (51)
Total MSAS		20/89 (23)	20/52 (39)
Skala SF-12			
PCS	$\geq 50\%$ redukcja od wartości wyjściowej utrzymująca się ≥ 168 dni	10/89 (11)	10/53 (19)
MCS		3/89 (3)	3/53 (6)

Mediana okresu obserwacji: 43 [29-70] mies.

4.1.6. Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa MIDO pochodzą z analizy zbiorczej FDA i EMA ze względu na kompleksowość danych [3, 4].

W badaniach eksperymentalnych dla MIDO u wszystkich pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej 1 AE, zaś zdarzenia o charakterze ciężkim (SAE) raportowano u 68% chorych. Wystąpienie AE związanego z leczeniem zgłoszono u 94% pacjentów (Tabela 12).

Tabela 12.
Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach eksperymentalnych dla MIDO [3]

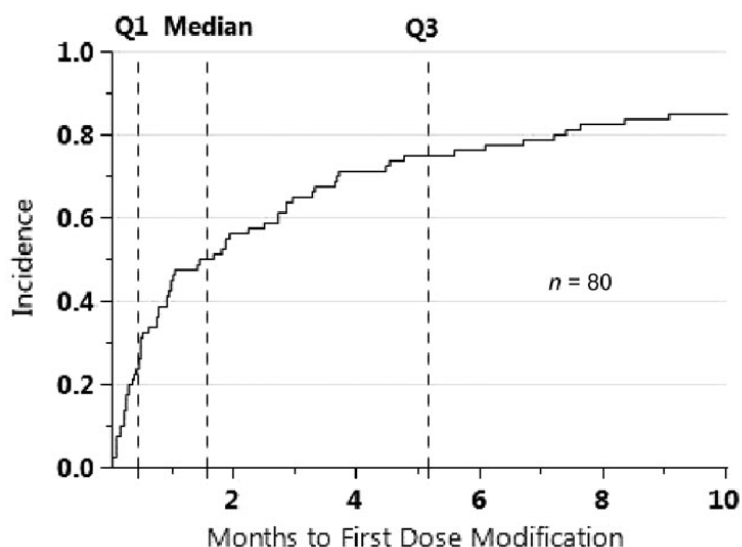
Punkt końcowy	Gotlib 2016 (n=116)	DeAngelo 2017 (n=26)	Łącznie (n=142)
Mediana okresu ekspozycji (mies.) [zakres]	11 [<1-68]	10 [<1-81]	11,4 [<1-81]
Data odcięcia danych	01.12.2014	03.12.2012	-
AE ogółem	116/116 (100)	26/26 (100)	142/142 (100)
AE związane z leczeniem	108/116 (93)	25/26 (96)	133/142 (94)
AE stopień 3-4	103/116 (89)	16/26 (62)	119/142 (84)
AE stopień 3-4 związane z leczeniem	51/116 (44)	8/26 (31)	59/142 (42)
SAE ogółem	85/116 (73)	12/26 (46)	97/142 (68)
SAE związane z leczeniem	27/116 (23)	4/26 (15)	31/142 (22)

Zaprzestanie leczenia z powodu AE obserwowano u 24% pacjentów, u 11% były to zdarzenia prawdopodobnie związane z przyjmowaną terapią. Pacjenci przerywali leczenie MIDO najczęściej ze względu na rozwój choroby infekcyjnej, nudności i wymioty, krwawienia, wodobrzusze lub wydłużenie odcinka QT (Tabela 13). U 56% z powodu wystąpienia AE (głównie: nudności i wymioty, wydłużenie odcinaka QT, neutropenia) konieczne było okresowe wstrzymanie leczenia lub modyfikacja dawki (Tabela 13). Zdarzenia te w większości miały miejsce w trakcie pierwszych 6 mies. terapii (mediana czasu do modyfikacji dawkowania MIDO z powodu AE: 1,6 mies.) (Rysunek 5).

Tabela 13.
Przerwanie leczenia lub zmiana dawkowania raportowane w badaniach eksperymentalnych dla MIDO [3]

Punkt końcowy	Gotlib 2016 (n=116)	DeAngelo 2017 (n=26)	Łącznie (n=142)
Mediana okresu ekspozycji (mies.) [zakres]	11 [<1-68]	10 [<1-81]	11,4 [<1-81]
Data odcięcia danych	01.12.2014	03.12.2012	-
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	30/116 (26)	4/26 (15)	34/142 (24)
Zaprzestanie leczenia z powodu AE związanych z terapią	15/116 (13)	1/26 (4)	16/142 (11)
Zmiana dawkowania lub okresowe wstrzymanie leczenia z powodu AE	67/116 (58)	13/26 (50)	80/142 (56)

Rysunek 5.
Czas do pierwszej modyfikacji dawki lub okresowego wstrzymania MIDO związanych z wystąpieniem AE [4]



W badaniach odnotowano 26 zgonów w trakcie leczenia (do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku). Żaden ze zgonów nie został uznany przez badaczy za związany z przyjmowanym leczeniem (Tabela 14).

Tabela 14.
Zgony w trakcie leczenia raportowane w badaniach eksperymentalnych dla MIDO [3]

Punkt końcowy	Gotlib 2016 (n=116)	DeAngelo 2017 (n=26)	Łącznie (n=142)
Mediana okresu ekspozycji (mies.) [zakres]	11 [<1-68]	10 [<1-81]	11,4 [<1-81]
Data odcięcia danych	01.12.2014	03.12.2012	-
Zgony w trakcie leczenia	22/116 (19) ^a	4/26 (15) ^b	26/142 (18)

a) Odnotowano 4 dodatkowe zgony w trakcie leczenia MIDO przy dacie odcięcia danych 30.04.2016. Łącznie 26/116 (22%) – większość odnotowanych przypadków związana była z progresją choroby AdvSM;

b) Odnotowano 1 dodatkowy zgon przy dacie odcięcia 01.03.2017. Łącznie 5/26 (19%) – większość odnotowanych przypadków związana była z wystąpieniem infekcji.

Analiza szczegółowa zdarzeń, wskazuje iż najczęściej zgłaszanymi AE (>50% pts) w obu badaniach były te związane z przewodem pokarmowym (nudności, wymioty i biegunka), przy czym ich dominująca część charakteryzowała się łagodnym przebiegiem. Co więcej, większość z tych zdarzeń wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i odpowiadała na wspomagające produkty lecznicze o profilaktycznym działaniu (Tabela 15).

Wśród pacjentów leczonych MIDO często (>25% pacjentów) raportowano również zakażenia i zahamowanie czynności szpiku (niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia). Innymi częstymi AE były obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka i bóle głowy (Tabela 15).

Najczęstszymi zdarzeniami stopnia 3-4 były te związane z mielosupresją (niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia). Wszystkie inne AE 3-4 stopnia zgłaszano u <10% pacjentów. Wśród pacjentów z nudnościami i wymiotami, większość zdarzeń była prawdopodobnie związana z badanym lekiem (Tabela 15).

Pogorszenie parametrów laboratoryjnych najczęściej dotyczyło wskaźników hematologicznych (niedokrwistość, trombocytopenia i limfopenia) i obserwowane było u większości leczonych (>70%), zaś w przypadku badań biochemicznych obserwowano liczne przypadki hiperglikemii (80% leczonych) (Tabela 15).

Charakter i częstość występowania zgłoszonych zdarzeń niepożądanych były w większości przypadków podobne (<15%) w dwóch badaniach z wyjątkiem biegunki, zmęczenia, zaparcia i bólu mięśniowo-szkieletowego (Tabela 15).

Tabela 15.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach eksperymentalnych dla MIDO [3, 4]

Punkt końcowy	Gotlib 2016 (n=116)		DeAngelo 2017 (n=26)		Łącznie (n=142)	
	ogółem	3/4 stopień	ogółem	3/4 stopień	ogółem	3/4 stopień
Mediana okresu ekspozycji (mies.) [zakres]	11 [<1-68]		10 [<1-81]		11,4 [<1-81]	
Data odcięcia danych	01.12.2014		03.12.2012		-	
Zakażenie układu moczowego	15/116 (13)	3/116 (3)	4/26 (15)	1 (4)	19/142 (13)	4/142 (3)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	10/116 (9)	2/116 (2)	6/26 (23)	0/26	16/142 (11)	2/142 (1)
Ból głowy	28/116 (24)	2/116 (2)	9/26 (35)	0/26	37/142 (26)	2/142 (1)
Zawroty głowy	15/116 (13)	0/116	4/26 (15)	0/26	19/142 (13)	0/142
Duszność	19/116 (16)	6/116 (5)	7/26 (27)	2/26 (8)	26/142 (18)	8/142 (6)
Kaszel	21/116 (18)	1/116 (1)	2/26 (8)	0/26	23/142 (16)	1/142 (1)
Wysięk opłucnowy	14/116 (12)	5/116 (4)	4/26 (15)	1/26 (4)	18/142 (13)	6/142 (4)
Krwawienie z nosa	15/116 (13)	4/116 (3)	2/26 (8)	0/26	17/142 (12)	4/142 (3)
Nudności	93/116 (80)	8/116 (7)	24/26 (92)	0/26	117/142 (82)	8/142 (6)
Wymioty	77/116 (66)	8/116 (7)	19/26 (73)	0/26	96/142 (68)	8/142 (6)
Biegunka	65/116 (56)	9/116 (8)	8/26 (31)	0/26	73/142 (51)	9/142 (6)
Zaparcie	29/116 (25)	1/116 (1)	12/26 (46)	0/26	41/142 (29)	1/142 (1)
Obrzęk obwodowy	40/116 (34)	5/116 (4)	10/26 (39)	0/26	50/142 (35)	5/142 (4)
Uczucie zmęczenia	31/116 (27)	10/116 (9)	13/26 (50)	2/26 (8)	44/142 (31)	12/142 (9)
Gorączka	33/116 (28)	6/116 (5)	5/26 (19)	0/26	38/142 (27)	6/142 (4)
Neutropenia	17/116 (15)	13/116 (11)	2/26 (8)	2/26 (8)	19/142 (13)	15/142 (11)
Niedokrwistość	38/116 (33)	29/116 (25)	9/26 (35)	4/26 (15)	47/142 (33)	33/142 (23)
Trombocytopenia	22/116 (19)	14/116 (12)	8/26 (31)	3/26 (12)	30/142 (21)	17/142 (12)
Bóle mięśni	18/116 (16)	1/116 (1)	0/26 (0)	0/26 (0)	18/142 (13)	1/142 (1)

Punkt końcowy	Gotlib 2016 (n=116)		DeAngelo 2017 (n=26)		Łącznie (n=142)	
Bóle stawów	23/116 (20)	3/116 (3)	4/26 (15)	0/26	27/142 (19)	3/142 (2)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych – hematologiczne [4]						
Limfopenia	-	-	-	-	104/142 (73)	65/142 (46)
Niedokrwistość	-	-	-	-	138/142 (97)	62/142 (44)
Trombocytopenia	-	-	-	-	119/142 (84)	53/142 (37)
Neutropenia	-	-	-	-	82/142 (58)	38/142 (27)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych - biochemia [4]						
Hiperglikemia	-	-	-	-	114/142 (80)	25/142 (18)
↑ lipaza	-	-	-	-	53/142 (37)	25/142 (18)
↑ amylazy	-	-	-	-	28/142 (20)	10/142 (7)
Hiperbilirubinemia	-	-	-	-	41/142 (29)	6/142 (4)
↑ AST	-	-	-	-	44/142 (31)	6/142 (4)
↑ ALT	-	-	-	-	45/142 (32)	33/142 (2)

Wśród 68% badanych odnotowano wystąpienie SAE. Zakażenia (zapalenie płuc i posocznica) należały do najczęściej zgłaszanych SAE (każde zgłoszone u 7,0% pacjentów). Do innych często zgłaszanych SAE ($\geq 5\%$) należały biegunka, gorączka, gorączka neutropeniczna i wysięk opłucnowy (Tabela 16).

Tabela 16.
Szczegółowe SAE raportowane w badaniach eksperymentalnych dla MIDO u $\geq 5\%$ leczonych [3, 4]

Punkt końcowy	Gotlib 2016 (n=116)	DeAngelo 2017 (n=26)	Łącznie (n=142)
Mediana okresu ekspozycji (mies.) [zakres]	11 [<1-68]	10 [<1-81]	11,4 [<1-81]
Data odcięcia danych	01.12.2014	03.12.2012	-
Zapalenie płuc	8/116 (7)	2/26 (8)	10/142 (7)
Posocznica	8/116 (7)	2/26 (8)	10/142 (7)
Biegunka	8/116 (7)	0/26 (0)	8/142 (6)
Gorączka neutropeniczna	6/116 (5)	1/26 (4)	7/142 (5)
Gorączka	7/116 (6)	0/26 (0)	7/142 (5)
Wysięk opłucnowy	6/116 (5)	1/26 (4)	7/142 (5)
Anemia	6/116 (5)	0/26 (0)	6/142 (4)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	6/116 (5)	0/26 (0)	6/142 (4)
Wymioty	6/116 (5)	0/26 (0)	6/142 (4)

4.2. Kladrybina

4.2.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniach Kluin-Nelemans 2003 oraz Bohm 2010 wskaźniki odpowiedzi oceniano na podstawie kryteriów Valenta (patrz Aneks E.1), odpowiednio w trakcie trwania 6 oraz 3-8 cykli 2-CdA, wyłącznie u pacjentów z ASM. Wystąpienie odpowiedzi nie wymagało potwierdzenia. Pacjenci w czasie terapii 2-CdA mogli przyjmować GKS w celu złagodzenia objawów choroby.

Odpowiedź na leczenie w badaniu Bohm 2010 obserwowano u 50% pacjentów zaś w pracy Kluin-Nelemans 2003 u wszystkich 3 chorych leczonych 2-CdA (Tabela 17). W żadnej z prac nie odnotowano całkowitej remisji (Tabela 52 w Aneks D.1).

Tabela 17.
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA

Badanie	OI/Ob	Kryteria	N	ASM
Większa lub częściowa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]				
Bohm 2010 [9]	3-8 cykli	Valenta	4	2/4 (50)
Kluin-Nelemans 2003 [10]	6 cykli	Valenta	3	3/3 (100)

Czas potrzebny do uzyskania najlepszej odpowiedzi był zróżnicowany i mieścił się w przedziale od 91 do 273 dni (Tabela 18).

Tabela 18.
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA

Badanie	Kryteria	N	ASM	N	SM-AHN
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi (dni) [zakres]					
Bohm 2010 [9]	Valenta	2	106-183 ^a	-	-
Kluin-Nelemans 2003 [10]	Valenta/opisowe ^b	3	91-243 ^a	3	91-273 ^a

a) Przeliczono w oparciu o formułę Liczba dni = liczba miesięcy * 30,4167;

b) Dotyczy pacjentów z SM-AHN.

W badaniach nie raportowano czasu trwania odpowiedzi, jednak w pracy Bohm 2010 badacze zwrócili uwagę, iż w populacji z ASM odpowiedź szybko ustępowała miejsca progresji do MCL, nawet wśród pacjentów, którzy kontynuowali leczenie 2-CdA po zakończeniu badania (brak szczegółowych danych). Natomiast w pracy Kluin-Nelemans 2003 u 2 chorych z ASM obserwowano utrzymanie się odpowiedzi w czasie kolejnych wizyty po zakończeniu terapii (brak szczegółowych danych dotyczących okresu obserwacji) zaś u jednego z chorych po około 6 mies. nastąpił nawrót objawów.

4.2.2. Przeżycie całkowite

W badaniu Bohm 2010 mediana OS wśród pacjentów z ASM leczonych 2-CdA wyniosła 13,8 mies. (Tabela 19). Danych dotyczących przeżycia całkowitego nie raportowano w pracy Kluin-Nelemans 2003.

Tabela 19.
Przeżycie całkowite w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA

Badanie	N	ASM
Mediana OS (mies.) [zakres]		
Bohm 2010 [9]	4	13,8 [4-44]

Obliczenia własne

4.2.3. Redukcja aktywności tryptazy

Co najmniej $\geq 50\%$ redukcję aktywności tryptazy odnotowano u 1 pacjenta w badaniu Bohm 2010 oraz u 50% chorych z badania Kluin-Nelemans 2003 (najlepszy pomiar w trakcie leczenia). Obserwowany spadek nie musiał być utrzymany przy kolejnym badaniu (Tabela 20).

Tabela 20.
Redukcja poziomu tryptazy w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA

Badanie	OI/Ob	N	AdvSM
Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją stężenia tryptazy			
Bohm 2010 [9]	3-8 cykli	4	1/4 (25)
Kluin-Nelemans 2003 [10]	6 cykli	6	3/6 (50)

4.2.4. Bezpieczeństwo

W badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA zdarzenia niepożądane odnotowano u 80% pacjentów a u 1 leczonego z badania Kluin-Nelemans 2003 wystąpienie AE (toksyczne zapalenie skóry) było przyczyną zaprzestania terapii. Wśród chorych obserwowano działanie mielosupresyjne 2-CdA (neutropenia, trombocytopenia, anemia, pancytopenia) oraz gorączkę bez wyraźnej przyczyny i zwiększoną podatność na infekcje (Tabela 21, Tabela 22).

Tabela 21.
Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA

Punkt końcowy	Bohm 2010 [9] (n = 4)	Kluin-Nelemans 2003 [10] (n = 6)	Łącznie (n = 10)
Okres ekspozycji	3-8 cykli	6 cykli	3-8 cykli

Punkt końcowy	Bohm 2010 [9] (n = 4)	Kluin-Nelemans 2003 [10] (n = 6)	Łącznie (n = 10)
AE ogółem	4/4 (100)	4/6 (67)	8/10 (80)
SAE ogółem	0/4 (0)	bd	-
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	bd	1/6 (17)	-
Zgony w trakcie leczenia	0/4 (0)	0/6 (0)	0/10 (0)

Tabela 22.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA

Punkt końcowy	Bohm 2010 [9] (n = 4)		Kluin-Nelemans 2003 [10] (n = 6)
	ogółem	3/4 stopień	ogółem
Okres ekspozycji	3-8 cykli		6 cykli
Pancytopenia			1/6 (17)
Gorączka			1/6 (17)
Infekcja <i>herpes zoster</i>			1/6 (17)
Anemia	2/4 (50)	0/4 (0)	1/6 (17)
Toksyczne zapalenie skóry			1/6 (17)
Zakrzepica żyły szyjnej			1/6 (17)
Neutropenia	3/4 (75)	2/4 (50)	-
Trombocytopenia	3/4 (75)	3/4 (75)	-

4.3. IFN α

4.3.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu Casassus 2005 wskaźniki odpowiedzi oceniano na podstawie obiektywnych kryteriów zdefiniowanych przez badaczy (patrz Aneks E.1) na zakończenie 6-miesięcznej terapii IFN α wyłącznie u pacjentów z ASM. Wystąpienie odpowiedzi nie wymagało potwierdzenia. Pacjenci w czasie trwania terapii nie przyjmowali GKS.

Odpowiedź na leczenie obserwowano u 69% chorych, przy czym zostały one zaklasyfikowane wyłącznie jako odpowiedzi częściowe (Tabela 23, Tabela 53 w Aneks D.1).

Tabela 23.
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach eksperymentalnych dla IFN α

Badanie	OI/Ob	Kryteria	N	ASM
Większa lub częściowa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]				
Casassus 2002 [11, 23]	6 mies.	własne	16	11/16 (69)

W badaniu nie określono czasu potrzebnego do wystąpienia odpowiedzi ani długości jej trwania.

4.3.2. Bezpieczeństwo

W badaniu Casassus 2002 zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia IFN α odnotowano u 81% pacjentów a u 31% leczonych konieczne było zaprzestanie terapii z powodu wystąpienia poważnej cytopenii i/lub poważnych zaburzeń depresyjnych (Tabela 24, Tabela 25)

Tabela 24.
Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach eksperymentalnych dla IFN α

Punkt końcowy	Casassus 2002 [11, 23]
Okres ekspozycji	2-6 mies.
AE ogółem	13/16 (81)
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	5/16 (31)
Zgony w trakcie leczenia	1/16 (6)

Tabela 25.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach eksperymentalnych dla IFN α

Punkt końcowy	Casassus 2002 [11, 23]
	ogółem
Okres ekspozycji	2-6 mies.
Cytopenia	9/16 (56)
Depresja	5/16 (31)

5. Efektywność rzeczywista

5.1. Midostauryna

5.1.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniach RWD odpowiedź na leczenie MIDO oceniano wg zróżnicowanych kryteriów, w części badań nie podano także czasu w jakim dokonano oceny. Dodatkowo w 2 pracach Jawhar 2017 (Jawhar-MCL 2017, Jawhar-SM 2017), podsumowujących doświadczenia ośrodka w leczeniu AdvSM, znaczną część badanych stanowili pacjenci poddani terapii MIDO w ramach badania eksperymentalnego (Gotlib 2016), stąd wyniki tych doniesień należy traktować z należytą ostrożnością.

Odpowiedź na leczenie, wg bliżej nieokreślonych europejskich kryteriów oceny, osiągnęli wszyscy pacjenci z ASM leczeni MIDO w ramach włoskiego programu *compassionate use* (Papayannidis 2014). Z kolei w programie francuskim (CEREMAST) ORR wg zmodyfikowanych kryteriów Valenta wśród chorych z AdvSM wyniósł 72%, i pozostawał zbliżony w poszczególnych subpopulacjach leczonych (Tabela 26, Tabela 54 w Aneks D.2). Poprawę stanu zdrowia u francuskich pacjentów obserwowano w trakcie pierwszych 3 mies. terapii, a mediana długości odpowiedzi wynosiła 17 mies. (Tabela 28, Tabela 29).

W pracach Jawhar 2017, odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie, wyniósł w populacji AdvSM 51% (kryteria Valenta, pacjenci którzy przerwali leczenie w pierwszych 4 mies. terapii z powodu AE wykluczeni z analizy) zaś wśród chorych z MCL 38% (kryteria IWG-MRT-ECNM) (Tabela 26, Tabela 54 w Aneks D.2). Jednocześnie w pracy Jawhar-SM 2017 potwierdzono, iż na osiągnięcie odpowiedzi wśród pacjentów leczonych MIDO nie wpływa wcześniejsze leczenie (Tabela 27).

Tabela 26.
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach RWD dla MIDO

Badanie	Ob.	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL
Większa lub częściowa odpowiedź na leczenie (% pts) [95% CI] w badaniach RWD										
Papayannidis 2014 [14]	bd	europejskie (bd)	-	-	7	7/7 (100)	-	-	-	-
CEREMAST [12, 13]	bd	mod. Valenta/ Chesona	25	18/25 (72)	4	3/4 (75)	18	13/18 (72)	3	2/3 (67)
			28 ^a	20/28 (71)						
Większa lub częściowa odpowiedź na leczenie (% pts) [95% CI] w badaniach eksperymentalnych/RWD										
Jawhar - SM 2017 [18]	6 mies.	Valenta	35	18/35 (51)	-	-	-	-	-	-
Jawhar - MCL 2017 [15]	6 mies.	IWG-MRT-ECNM	-	-	-	-	-	-	-	6/16 (38)

a) Z uwzględnieniem pts z mastocytomą (1pts) oraz postępującym SSM (2 pts);
 b) Pacjenci z MCL rozwiniętym *de novo*.

Tabela 27.
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach eksperymentalnych/RWD dla MIDO – wyniki w podgrupach

Badanie	Ob.	Kryteria	Podgrupa AdvSM	ORR		p
					n/N (%)	
Jawhar-SM 2017 [18]	6 mies.	Valenta	Wcześniejsze leczenie	TE	7/15 (47)	0,4
				TN	11/20 (55)	

Tabela 28.
Czas do uzyskania odpowiedzi w badaniach RWD dla MIDO

Badanie	Kryteria	N	AdvSM
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (mies.) [zakres]			
CEREMAST [12, 13]	mod. Valenta/ Chesona	28 ^a	<3 mies.

a) Z uwzględnieniem pts z mastocytomą (1pts) oraz postępującym SSM (2 pts).

Tabela 29.
Czas trwania odpowiedzi (DOR) w badaniach RWD dla MIDO

Badanie	Mediana FU (mies.) [zakres]	Kryteria	N	AdvSM
Mediana DOR (mies.) [zakres]				
CEREMAST [12, 13]	18,5 [3-36]	mod. Valenta/ Chesona	28	17 [5-32]

a) Z uwzględnieniem pts z mastocytomą (1pts) oraz postępującym SSM (2 pts).

5.1.2. Przeżycie całkowite

W pracach Jawhar 2017 mediana OS wyniosła 30 mies. w całej populacji AdvSM (pacjenci którzy przerwali leczenie w pierwszych 4 mies. terapii z powodu AE wykluczeni z analizy), zaś w subpopulacji z MCL 12,5 mies. (Tabela 30).

Tabela 30.
Przeżycie całkowite w badaniach eksperymentalnych/RWD dla MIDO

Badanie	Ob.	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL
Mediana OS (mies.) [95% CI] oszacowana w oparciu o krzywą K-M									
Jawhar-SM 2017 [18]	bd	35	30 [6; 54]	-	-	-	-	-	-
Mediana OS (mies.) [zakres]									
Jawhar-MCL 2017 [15]	bd	25	-	-	-	-	-	16 ^a	12,5 [1-86+] ^b

a) Pacjenci z MCL rozwiniętym *de novo*;

b) Obliczenia własne.

5.1.3. Bezpieczeństwo

W badaniach RWD dla MIDO dane dotyczące bezpieczeństwa raportowano wybiórczo.

Wśród pacjentów leczonych w ramach włoskiego programu *compassionate use* MIDO była dobrze tolerowana i nie odnotowano wystąpienia SAE. Natomiast w trakcie programu francuskiego u 18% leczonych konieczne było zaprzestanie terapii z powodu nudności i wymiotów – uporczywych pomimo zastosowania wspomagających produktów leczniczych o profilaktycznym działaniu (Tabela 31).

Szczegółowa analiza zdarzeń niepożądanych wskazuje, iż u większości chorych podczas leczenia MIDO obserwuje się nudności (89%) oraz limfopenię (67%). Do innych częstych zdarzeń zaliczyć też można wymioty, uczucie zmęczenia i fotowrażliwość (Tabela 32)

Tabela 31.
Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach RWD dla MIDO

Punkt końcowy	Papayannidis 2014 [14]	CEREMAST ^a [12, 13]
Mediana okresu ekspozycji (mies.) [zakres]	17 [10,8-31,9]	10,5 [2-32]
SAE ogółem	0/7	-
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	-	5/28 (18)

a) Z uwzględnieniem pts z mastocytomą (1pts) oraz postępującym SSM (2 pts).

Tabela 32.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RWD dla MIDO

Punkt końcowy	CEREMAST ^a [12, 13]	
	ogółem	3/4 stopień
Mediana okresu ekspozycji (mies.) [zakres]	10,5 [2-32]	
Nudności	25/28 (89)	11/28 (39)
Wymioty	7/28 (25)	1/28 (4)
Biegunka	3/28 (11)	-
Obrzęk obwodowy	1/28 (4)	-
Uczucie zmęczenia	4/28 (14)	1/28 (4)
Limfocytopenia	19/28 (67)	-
Fotowrażliwość	7/28 (25)	-
Toksyczne zapalenie skóry	1/28 (4)	1/28 (4)
Cytolityczne zapalenie wątroby	2/28 (7)	-

a) Z uwzględnieniem pts z mastocytomą (1pts) oraz postępującym SSM (2 pts).

5.2. Kladrybina

5.2.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniach RWD odpowiedź na leczenie 2-CdA oceniano wg kryteriów Valenta z modyfikacją Lima a wystąpienie odpowiedzi nie wymagało potwierdzenia w czasie kolejnych wizyt (z wyjątkiem remisji całkowitej). W badaniu Barete 2015 oceny odpowiedzi dokonywano po 2 mies. od zakończenia leczenia 2-CdA (mediana przyjętych cykli leczenia: 3,68), zaś w badaniu Lim 2009 raportowano najlepszą uzyskaną odpowiedź w czasie trwania obserwacji. Pacjenci nie przyjmowali GKS.

Wyniki obu badań wskazują, iż odpowiedź na leczenie 2-CdA obserwuje się u około 50% pacjentów z AdvSM, przy czym odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź był nieznacznie wyższy w subpopulacji chorych z SM-AHN w porównaniu do ASM (Tabela 33). W badaniu Barete 2015 żaden z leczonych nie osiągnął remisji całkowitej (Tabela 55 w Rozdz. D.2), w przypadku badania Lim 2009 danych szczegółowych nie przedstawiono.

Tabela 33.
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach RWD dla 2-CdA

Badanie	OI/Ob	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN
Większa lub częściowa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]								
Barete 2015 [19]	mediana 3,68 cykli + 2 mies. FU	Valenta/Lim	32	16/32 (50)	14	6/14 (43)	17	10/17 (59)
			26 ^a	11/26 (42)			11 ^b	5/11 (45)
Lim 2009 [22]	bd	Valenta/Lim	13	7/13 (54)	2	1/2 (50)	11	6/11 (55)

a) Z wyłączeniem pacjentów z ISM/SSM-AHN;

b) Wyłącznie pacjenci z ASM-AHN.

W badaniach nie raportowano czasu do wystąpienia najlepszej odpowiedzi, natomiast estymowana mediana czasu jej trwania (lub przeżycia wolnego od nawrotu) wyniosła w badaniu Barete 2015 blisko 30 mies. wśród chorych z rozpoznaniem ASM i 57 mies. wśród pacjentów z SM-AHN (Tabela 34, Rysunek 6).

Tabela 34.
Estymowany czas trwania odpowiedzi (DOR)/przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) w badaniach RWD dla 2-CdA

Badanie	Ob.	Kryteria	N	ASM	N	SM-AHN
Mediana DOR lub RFS (mies.) [zakres] oszacowana w oparciu o krzywą K-M						
Barete 2015 [19]	bd ^a	Valenta/Lim	6	29,6 [6-103,2] ^b	10	57,2 [3,6 – 76,8] ^{bc}

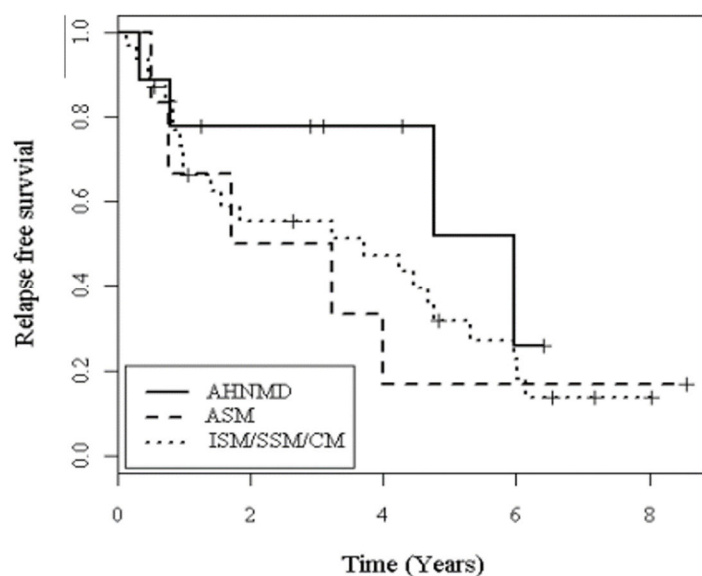
a) Dla wszystkich pacjentów z odpowiedzią (N = 48 pts) mediana Ob. [zakres]: 5,8 lat [21 dni-9 lat];

b) Raportowano w latach; wartości przeliczono;

c) 5 pts zakwalifikowano jako ASM-AHN, 5 jako ISM/SSM-AHN.

Rysunek 6.

Czas trwania odpowiedzi (DOR)/przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) w badaniu Barete 2015 w zależności od rozpoznanego podtypu AdvSM [19]



5.2.2. Przeżycie całkowite

W badaniu Barete 2015 mediana OS różniła się znacznie pomiędzy subpopulacjami pacjentów. W grupie ze zdiagnozowanym ASM wynosiła 33,6 mies. zaś u chorych z SM-AHN 88 mies. (Tabela 35, Rysunek 7).

Tabela 35.
Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniach RWD dla 2-CdA

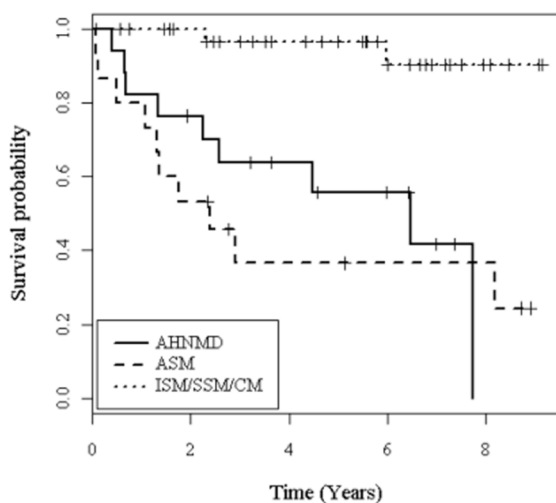
Badanie	Ob. (mies.)	N	ASM	N	SM-AHN
Mediana OS (mies.) [95% CI] oszacowana w oparciu o krzywą K-M					
Barete 2015 [19]	bd	14	33,6 [bd] ^a	17	88 [bd] ^{ab}

a) Wartość szczytana z wykresu;

b) 11 pts zakwalifikowano jako ASM-AHN, 6 jako ISM/SSM-AHN.

Rysunek 7.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Barete 2015 w zależności od rozpoznanego podtypu AdvSM [19]



5.2.3. Bezpieczeństwo

W badaniach RWD dla 2-CdA dane dotyczące bezpieczeństwa raportowano wybiórczo.

W pracy Lim 2009 zawarto wyłącznie informację, iż wśród pacjentów obserwowano działanie mielosupresyjne 2-CdA oraz zwiększone ryzyko infekcji, nie podano jednak żadnych danych liczbowych [22]. W badaniu Barete 2015 raportowano wyłącznie AE specjalnego zainteresowania. Infekcje wczesne w trakcie terapii obserwowano wśród 22% leczonych (w tym u 4% infekcje oportunistyczne), zaś infekcje późne, które rozwinęły się >3 mies. od zakończenia terapii 2-CdA u kolejnych 9% pacjentów, z czego u jednego nastąpił zgon z powodu rozwiniętej w wyniku infekcji posocznicy. Gorączkę, bez wyraźnej przyczyny, raportowano natomiast u 6% leczonych. Wśród działań mielosupresyjnych odnotowano u 47% leczonych ostrą neutropenię oraz u 82% utrzymującą się przez dłuższy okres czasu limfopenię. Nie odnotowano zgonów związanych z przyjmowaną terapią (Tabela 36)

Tabela 36.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RWD dla 2-CdA – zdarzenia szczegółowe

Punkt końcowy	Barete 2015 [19] (n = 68) ^a	
	ogółem	3/4 stopień
Okres ekspozycji	mediana 3,68 cyki	
Infekcje wczesne	15/68 (22)	-
Infekcje późne	6/68 (9)	-
Gorączka	4/68 (6)	-
Ostra neutropenia	-	32/68 (47)
Limfopenia	-	56 (82)
Zgony w trakcie leczenia	bd	-

a) W tym 47% pts z AdvSM oraz 53% z SM w postaci łagodnej

5.3. IFN α

5.3.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniach RWD odpowiedź na leczenie IFN α oceniano wg zróżnicowanych kryteriów, co więcej w części badań nie podano czasu w jakim dokonano oceny.

Wyniki badania Hennessy 2004 wskazują na niską skuteczność IFN α wśród pacjentów z AdvSM wśród których odpowiedź uzyskano wyłącznie u 2 leczonych (tj. jednego chorego z ASM i kolejnego z SM-AHN) (Tabela 37). W badaniu nie raportowano czasu potrzebnego do uzyskania odpowiedzi, zaobserwowano natomiast, iż obserwowana poprawa była krótkotrwała u pacjenta z SM-AHN (brak szczegółowych danych), natomiast stan zdrowia chorego z ASM utrzymywał się bez zmian przez okres 2 lat.

W badaniu Hauswirth 2004, w którym oceny dokonano wg kryteriów Valenta, odpowiedź na leczenie obserwowano u 3 pacjentów leczonych IFN α +GKS przy medianie okresu obserwacji równej 18 mies. (Tabela 37). Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie wynosił się przy tym od 1 do 9 mies., choć jak wskazują dane, odpowiedź dotycząca niektórych objawów C, może rozwinąć się nawet po 12 mies. terapii (Tabela 38).

W pracy Lim 2009 odsetek najlepszych odpowiedzi na leczenie IFN α \pm GKS wg kryteriów Valenta z modyfikacją Lima w populacji 30 pacjentów z AdvSM wynosił 50%, w tym u pacjentów z ASM sięgnął 60% (Tabela 37).

Tabela 37.
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach RWD dla IFN α

Badanie	Ob, mediana [zakres]	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN
Większa lub częściowa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]								
Hauswirth 2004 [20]	18 [6-29] mies.	Valenta	5	3/5 (60)	3	1/3 (33)	2	2/2 (100)
Hennessy 2004 [21]	bd	bd	9	2/9 (22)	8	1/8 (13)	1	1/1 (100)
Lim 2009 [22]	bd	Valenta/Lim	30	15/30 (50)	10	6/10 (60)	20	9/20 (45)

Tabela 38.
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie w badaniach RWD dla IFN α

Badanie	Ob, mediana [zakres]	Kryteria	N	ASM	N	SM-AHN
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi (mies.)						
Hauswirth 2004 [20]	18 [6-29] mies.	Valenta	1	9	2	1

5.3.2. Przeżycie wolne od progresji

W badaniu Hauswirth 2004 nie podano mediany czasu przeżycia wolnego od progresji, zaznaczono jednak, iż u jednego pacjenta z ASM doszło do progresji choroby w MCL po 3 mies. terapii IFN α . U pozostałych leczonych progresji nie obserwowano przy medianie okresu obserwacji równej 18 mies. (Tabela 39).

Tabela 39.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniach RWD dla IFN α

Badanie	Ob, mediana [zakres]	Kryteria	N	ASM	N	SM-AHN
Przeżycie wolne od progresji [zakres] (mies.)						
Hauswirth 2004 [20]	18 [6-29] mies.	Valenta	3	[3-bd]	2	nd

5.3.3. Bezpieczeństwo

W badaniach RWD dla IFN α dane dotyczące bezpieczeństwa raportowano wybiórczo.

W pracy Lim 2009 zawarto wyłącznie informację, iż wśród pacjentów obserwowano zmęczenie, depresję i trombocytopenię, nie podano jednak żadnych danych liczbowych. Wyniki badania Hauswirth 2004 sugerują jednak, że AE w czasie terapii IFN α mogą dotyczyć wszystkich leczonych. Analiza łączy doniesień Hauswirth 2004 i Hennessy 2004 wskazuje, iż zaprzestanie terapii wystąpiło

u około 20% leczonych, głównie z powodu postępującego uczucia zmęczenia, utraty apetytu, bólów brzucha, bólów kostnych i gorączki. Zamiana dawkowania była konieczna u kolejnych 14% pacjentów, co spowodowane było nudnościami, postępującym zmęczeniem i depresją (Tabela 40).

Tabela 40.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RWD dla IFN α

Punkt końcowy	Hauswirth 2004 [20] (n = 5)	Hennessy 2004 [21] (n = 9)	Łącznie
Okres obserwacji	18 [6-29] mies.	bd	-
AE ogółem	5/5 (100)	bd	-
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	1/5 (20)	2/9 (22)	3/14 (21)
Zmiana dawkowania lub okresowe wstrzymanie leczenia z powodu AE	1/5 (20)	1/9 (11)	2/14 (14)
Zgony w trakcie leczenia	0/5	bd	-

6. Analiza uzupełniająca

Ze względu na rzadki charakter AdvSM, a tym samym ograniczony materiał dowodowy i brak randomizowanych badań klinicznych, w ramach analizy uzupełniającej zdecydowano się zaprezentować dowody o niższej randze metodologicznej, polegające na porównaniu danych historycznych z kliniczną (Reiter 2017) lub rzeczywistą (CEREMAST) skutecznością MIDO.

Badanie CEREMAST spełniło kryteria włączenia do analizy głównej i zostało scharakteryzowane w Rozdz. 3.2.2.1. Natomiast skróconą charakterystykę pracy Reiter 2017 przedstawiono poniżej.

6.1. Charakterystyka badania Reiter 2017 – analiza uzupełniająca

Badanie Reiter 2017 [2] zaprojektowano w celu określenia wpływu MIDO na przeżycie całkowite w populacji pacjentów z AdvSM. W tym celu zagregowano dane z badań klinicznych dla MIDO (Gotlib 2016 oraz DeAngelo 2017) dla pacjentów, dla których znana była data rozpoznania choroby (n = 89) i porównano ich efekty zdrowotne z historyczną grupą kontrolną wyłonioną z niezależnego rejestru niemieckiego nieleczonych przedmiotową substancją (n = 46).

W opinii badaczy wyjściowe charakterystyki chorych w obu grupach były zbliżone (Tabela 41), przy czym pacjenci z rejestru byli starsi od leczonych MIDO w momencie diagnozy AdvSM. Mutacje KIT D816 oznaczono u 82% pacjentów stosujących MIDO oraz wśród 96% chorych z historycznej grupy kontrolnej. W badaniu nie określono szczegółowo jakie podejście terapeutyczne stosowano u pacjentów z grupy historycznej. Mediana czasu jaki upłynął od diagnozy do włączenia ostatniego leczenia była wyraźnie krótsza w populacji zagregowanej (2,2 mies.) w porównaniu do grupy historycznej (5,5 mies.), przy jednakowej medianie liczby wcześniej przyjętych terapii (n = 2).

Tabela 41.
Charakterystyka pacjentów w badaniu Reiter 2017 [2]

Charakterystyka	Próba zagregowana (N = 89)	Historyczna kontrola (N = 46)
Wiek w momencie diagnozy, n (%)	≤65	52 (58)
	>65	37 (42)
Mutacja KIT D816, n (%)	Tak	73 (82)
	Nie	15 (17)
	Nie zbadano	1 (1)

Charakterystyka		Próba zagregowana (N = 89)	Historyczna kontrola (N =46)
Podtyp AdvSM, n (%)	ASM	16 (18)	12 (26)
	SM-AHN	59 (66)	29 (63)
	MCL	14 (16)	5 (11)
Czas od diagnozy do włączenia ostatniego leczenia, mediana [IQR], mies		2,2 [0,5 – 7,8]	5,5 [0,8 – 21,0]
Liczba wcześniejszych terapii, mediana [zakres]		2 [1-5]	2 [0-5]

Analizę OS przeprowadzono od momentu diagnozy AdvSM do wystąpienia zgonu z uwzględnieniem trzech wariantów metodologicznych: bez dostosowania, z dostosowaniem względem różnic w charakterystykach z zastosowaniem wieloczynnikowego modelu Coxa oraz z zastosowaniem metody *propensity score matching*, co zapewnić ma większy poziom wiarygodności porównania.

Badanie opublikowano wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego. Wiarygodność metodologiczną pracy oceniono na 6 pkt w skali NOS (jakość umiarkowana) (Tabela 42).

Tabela 42.
Ocena wiarygodności metodologicznej badania Reiter 2017

NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE										
Badanie	Selekcja pacjentów (maks. 4 pkt)				Porównywalność grup (maks. 2 pkt)		Wyniki (maks. 3 pkt)			Łącznie (maks. 9 pkt)
Reiter 2017 [2]	1	0	1	1	0	1	1	1	0	6/9

6.2. Wyniki analizy uzupełniającej

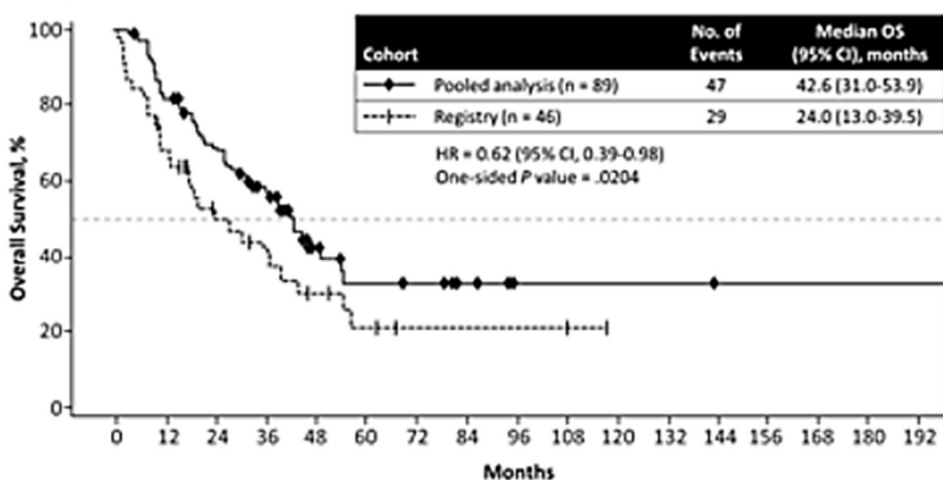
W pracy Reiter 2017, w której dokonano próby porównania skuteczności klinicznej MIDO (dane zagregowane) z historyczną grupą kontrolną pacjentów leczonych z zastosowaniem innych preparatów, wskazuje się, iż hazard względny zgonu po wprowadzeniu nowej opcji terapeutycznej (MIDO) może ulec istotnej statystycznie redukcji o 38% ($p = 0,0204$) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej około 54 mies. Obserwowana mediana przeżycia całkowitego była prawie dwukrotnie dłuższa w populacji leczonej MIDO w porównaniu z grupą historyczną (42,6 mies. vs 24 mies.) (Tabela 43, Rysunek 8).

Tabela 43.
Przeżycie całkowite – porównanie skuteczności MIDO z historyczną grupą kontrolną

Badanie	Ob. mies. mediana [zakres]	Populacja	N	AdvSM	HR [95% CI]	p
Mediana OS [95% CI]						
Reiter 2017	53,6 [31,6-215]	MIDO	89	42,6 [31,0; 53,9]	0,62 [0,39; 0,98] ^a	0,0204
	54,9 [1,9-150,4]	Grupa historyczna	46	24,0 [13,0; 39,5]		

a) Analiza naiwna; w przypadku dostosowania względem różnic w charakterystykach z zastosowaniem wieloczynnikowego modelu Coxa – HR=0,51 przedział ufności 95% [0,30; 0,88] z p = 0,0147 oraz z zastosowaniem metody *propensity score matching* – HR=0,38 przedział ufności 95% (0,17; 0,96), p= 0,101.

Rysunek 8.
Krzywe przeżycia dla porównania skuteczności MIDO w badaniach klinicznych z historyczną grupą kontrolną bez względu na podtyp AdvSM – analiza naiwna bez dostosowania



We wcześniej opisanym już badaniu CEREMAST (Rozdz. 3.2.1.1), autorzy dokonali próby porównania efektywności rzeczywistej MIDO z historyczną grupą kontrolną pacjentów nieleczonych przedmiotową substancją. W pracy analizowano dane dotyczące estymowanego odsetka pacjentów pozostających przy życiu przy zbliżonym okresie obserwacji liczonym od czasu diagnozy (brak danych szczegółowych). Wyniki opracowania wskazują, iż włączenie do postępowania terapeutycznego MIDO pozwoliło na znamiennej redukcję hazardu względnego zgonu o blisko 55% (Tabela 44, Rysunek 9). Badacze jednocześnie zauważają, iż w ramach programu *compassionate use* osiągnęli korzystniejsze wyniki niż w programie badań klinicznych II fazy dla MIDO.

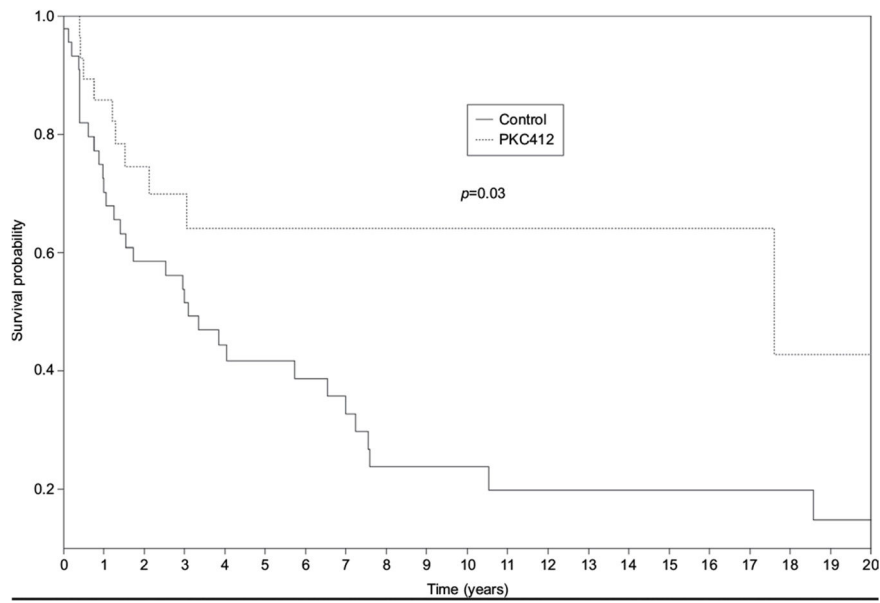
Tabela 44.
Odsetek pacjentów pozostających przy życiu [95%] – porównanie MIDO w programie *compassionate use* z historyczną grupą kontrolną

Badanie	Ob.	Populacja	N	AdvSM	HR [95% CI]	p
Odsetek pacjentów pozostających przy życiu [95% CI]						
CEREMAST [12, 13]	bd ^a	MIDO	28	42,7 [18; 1]	2,20 [1,08; 4,47] ^b	0,02
		Grupa historyczna	44	14,9 [6; 36]		

a) Średnia okresu obserwacji zbliżona w obu grupach (brak danych szczegółowych);

b) Dla porównania MIDO vs historyczna grupa kontrolna: 0,45 [0,22; 0,93] w odniesieniu do hazardu względnego dla zgonu w zadanym czasie obserwacji.

Rysunek 9.
Krzywe przeżycia dla porównania MIDO w programie *compassionate use* z historyczną grupą kontrolną bez względu na podtyp AdvSM



7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania MIDO, 2-CdA, IFN α , DNR oraz Ara-C opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO *Uppsala Monitoring Centre (VigiBase)*.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania MIDO, IFN α , DNR oraz Ara-C na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, MHRA.

URPL oraz MHRA opublikowały ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów stosujących 2-CdA. Jest to rzadka, potencjalnie śmiertelna choroba demielinizacyjna mózgu wywoływana przez plimawirus JC. Agencje zaznaczają, że PML diagnozowano od 6 miesięcy do kilku lat po zastosowaniu 2-CdA u pacjentów onkologicznych [24, 25]. URPL zwraca uwagę iż należy rozważyć możliwość wystąpienia PML w diagnozie różnicowej pacjentów z nowymi lub pogarszającymi się objawami neurologicznymi oraz w zakresie funkcji poznawczych i zachowania. W przypadku podejrzenia PML pacjenci nie powinni kontynuować terapii 2-CdA [24].

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia MIDO na rynek (rok 2004) odnotowano łącznie 899 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, infekcji i infestacji, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (Tabela 45) [26].

W 2018 roku (stan na miesiąc sierpień) zgłoszono 384 rekordy po zastosowaniu MIDO, 359 w przypadku zastosowania 2-CdA, 288 – IFN α , 539 – DNR oraz 2606 – Ara-C [26].

Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku [27].

Tabela 45.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na sierpień 2018) [26]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu				
	MIDO	2-CdA	IFN α^a	DNR	Ara-C
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2004	1993	1987	1970	1970
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	186	408	1536	2144	8814
Zaburzenia serca	67	44	696	908	1843
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	9	36	56	180
Zaburzenia słuchu i błędnika	4	21	228	19	117
Zaburzenia endokrynologiczne	4	10	228	40	80
Zaburzenia wzroku/oka	7	31	722	130	585
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	266	179	2162	1285	4613
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	262	469	5191	1739	6332
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	38	64	452	517	1336
Zaburzenia układu immunologicznego	18	31	532	95	428
Infekcje i infestacje	240	330	1532	1793	5716
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	44	152	536	391	1307
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	173	159	1557	1385	3394
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	62	57	1029	683	1585
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	27	78	1309	319	881
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	91	163	305	403	1501
Zaburzenia układu nerwowego	65	264	2832	921	3984
Cięża, połóg i warunki okołoporodowe	-	2	68	49	92
Problemy z produktem	1	5	47	3	16
Zaburzenia psychiczne	16	54	1826	229	706
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	42	60	414	483	1367
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	18	212	37	107
Zaburzenia układu oddechowego	112	161	1391	1219	3011
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	61	263	2029	504	3069
Okoliczności społeczne	-	2	49	29	72
Procedury chirurgiczne i medyczne	7	1	98	175	332
Zaburzenia naczyniowe	40	78	610	769	1808

a) Dane dla preparatu Intron.

8. Wnioski końcowe

Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji w populacji pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL. Co więcej ze względu na dużą heterogeniczność analizowanej próby, zróżnicowane okresy interwencji oraz zastosowanie rozmaitych kryteriów odpowiedzi w poszczególnych pracach, w analizie zastosowano wyłącznie ujęcie opisowe.

Należy przy tym zauważyć, iż odnalezione badania dla MIDO to największe przeprowadzone do tej pory prospektywne badania kliniczne w przedmiotowej populacji, których wyniki zostały dodatkowo potwierdzone w próbach z rzeczywistej praktyki klinicznej (program *compassionate use*). W przypadku innych dostępnych terapii, takich jak IFN α i 2-CdA, dowody na skuteczność są znacznie słabsze i pochodzą głównie z badań retrospektywnych i niewielkich eksperymentalnych badań jednoramiennych. W toku przeszukania systematycznego nie odnaleziono prac dotyczących zastosowania poli-CT wśród pacjentów z MCL.

8.1. Midostauryna

Wyniki jednoramiennych badań klinicznych II fazy wskazują, iż **MIDO pozwala na osiągnięcie efektów zdrowotnych u dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL** bez względu na wcześniej stosowane leczenie czy obecność mutacji KIT D816.

- W głównym badaniu rejestracyjnym (Gotlib 2016) **odsetek pacjentów, u których obserwowano potwierdzoną, trwającą ≥ 8 tyg. odpowiedź na leczenie** (wg zmodyfikowanych kryteriów Valenta i Chesona, po 6 cyklach terapii) **wynosił 60% w populacji PEP**, będącej podzbiorem populacji badanej (N = 89 ze 116). Wśród pacjentów z ASM odpowiedź uzyskało 75% leczonych (w tym u 63% obserwowano MR), u pacjentów z SM-AHN odsetek ten wyniósł 58% (40% z MR) a w populacji z MCL 50% (w tym 44% MR). Wśród leczonych nie obserwowano wystąpienia całkowitej remisji choroby. W analizie przeprowadzonej z zastosowaniem bardziej rygorystycznych kryteriów odpowiedzi (IWG-MRT-ECNM), wskaźnik ORR w populacji badanej był niższy (28%). Niezależnie jednak od zastosowanego zestawu kryteriów odpowiedzi, **efekt zdrowotny MIDO został wykazany we wszystkich podtypach AdvSM oraz w innych głównych podgrupach (obecność mutacji KIT D816, wcześniejsze leczenie, płeć, wiek)**. Efekt obserwowany w badaniu głównym nie był modulowany przez dodatkowo przyjmowane kointerwencje, gdyż GKS były dozwolone jedynie w niskich dawkach, odpowiadających leczeniu objawowemu. Dane pochodzące z badania pomocniczego oraz doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają te obserwacje.

- Początek odpowiedzi na leczenie MIDO zazwyczaj obserwowano w ciągu kilku dni od rozpoczęcia terapii, zaś pełna odpowiedź rozwijała się najczęściej w pierwszych 2-3 cyklach leczenia. **Uzyskana poprawa była trwała i utrzymywała się w czasie** (mediana DOR: 19 mies.).
- Estymowane prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wolnego od progresji na podstawie badania głównego wyniosło blisko 40% w populacji ogólnej AdvSM, w tym najwyższe było w przypadku pacjentów z ASM (87%), a najniższe wśród chorych z SM-AHN (25%), co w tym wypadku związane było z progresją choroby towarzyszącej. U pacjentów z SM-AHN wpływ toczącej się jednocześnie innej choroby nowotworowej układu krwiotwórczego widoczny jest także przy analizie przeżycia całkowitego, bowiem przy medianie okresu obserwacji równej 40 mies. OS w tej subpopulacji wyniósł 21 mies., podczas gdy w populacji z MCL 23 mies. a wśród chorych z ASM 51 mies. (Gotlib 2016). Sugeruje to, iż **MIDO ma potencjał, aby odwrócić złe rokowania w przypadku ASM i MCL, zaś komponent AHN pozostaje niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym**.
- Próba odniesienia efektów zdrowotnych MIDO wyrażonych jako OS (od momentu postawienia diagnozy) względem aktualnego podejścia terapeutycznego, mimo licznych ograniczeń metodologicznych, wskazuje, iż wprowadzenie **MIDO wpłynie na znaczną redukcję śmiertelności w przedmiotowej populacji**.
- U około 30-40% pacjentów przyjmujących MIDO w ramach badań eksperymentalnych obserwowano utrzymującą się przez ≥ 56 dni redukcję aktywności tryptazy, co w sposób pośredni **świadczy o wpływie MIDO na zmniejszenie obciążenia organizmu MC i uwalnianymi przez nie mediatorami**.
- Ocena jakości życia miała charakter wyłącznie eksploracyjny i dotyczyła tylko części badanych w pracach eksperymentalnych, niemniej jednak utrzymującą się poprawę wg kwestionariusza MSAS (oceniającego przede wszystkim stosunek pacjenta do odczuwalnych objawów choroby) obserwowano u 39% ankietowanych pacjentów. Odpowiednio u 20 i 6% ankietowanych zaobserwowano także poprawę w domenie fizycznej i psychicznej w skali SF-12.
- W badaniach eksperymentalnych dla MIDO u wszystkich pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej 1 AE, zaś zdarzenia o charakterze ciężkim (SAE) raportowano u 68% chorych. **Najczęściej obserwowanym AE zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i RWD, były te związane z przewodem pokarmowym (nudności, wymioty i biegunka), przy czym ich dominująca część charakteryzowała się łagodnym przebiegiem**. Co więcej, większość z tych zdarzeń wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i odpowiadała na wspomagające produkty lecznicze o profilaktycznym działaniu. **Wśród pacjentów leczonych MIDO często raportowano również zakażenia i zahamowanie czynności szpiku (niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia)**. U części pacjentów zgłaszane jest także wystąpienie obrzęku obwodowego, zmęczenie, gorączki czy bólów głowy. Z powodu AE u około 18-25% rozpoczynających leczenie konieczne było zarzucenie terapii. Obserwowane w czasie prób klinicznych **zgony, nie zostały uznane za związane z przyjmowaną interwencją**. Profil

bezpieczeństwa pozyskany w oparciu o dane eksperymentalne i RWD odpowiada danym zgłaszanym do bazy *Vigibase*.

8.2. Kladrybina

- **Dane dotyczące skuteczności eksperymentalnej dla 2-CdA są szczątkowe** (7 pacjentów z ASM i 3 z SM-AHN), wskazuje się w nich, iż **pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie nawet na poziomie 100% leczonych** (najlepsza obserwowana odpowiedź w trakcie 3-8 cykli, bez wymogu potwierdzenia na kolejnej wizycie), **uzyskana poprawa jest raczej krótkotrwała i ustępuje miejsca progresji**. Mediana przeżycia całkowitego w populacji z ASM wyniosła 14 mies. co może wskazywać na **brak faktycznego wpływu 2-CdA na rokowania pacjenta**.
- Obserwowane w badaniach spadki aktywności tryptazy uzyskiwane u 25-50% pacjentów z AdvSM były zapisem najniższych obserwowanych wartości i nie przedstawiono danych czy utrzymywały się one w czasie – jednorazowe pomiary są w tym wypadku mało informatywne.
- Główne dane na temat efektywności 2-CdA pochodzą z badań retrospektywnych, w których łącznie przebadano 16 pacjentów z ASM oraz 28 z SM-AHN. Tutaj wskazuje się, iż **odpowiedź na leczenie** (kryteria Valenta w modyfikacji Lima, bez wymogu potwierdzenia) **obserwuje się u około 50% pacjentów z AdvSM (dotyczy ASM i SM-AHN,)**, przy czym odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź w badaniach był nieznacznie wyższy w subpopulacji chorych z SM-AHN w porównaniu do ASM. Większą odpowiedź na leczenie, przy braku całkowitej remisji, obserwowano u 38% pacjentów z ASM i 41% z SM-AHN. Stan taki można tłumaczyć faktem, iż część próby badanej stanowili pacjenci z SSM-AHN i ISM-AHN, których rokowania są korzystniejsze.
- **Czas trwania odpowiedzi lub przeżycia wolnego od nawrotu wyniósł 30 mies. wśród chorych z rozpoznaniem ASM i 57 mies. wśród pacjentów z SM-AHN, zaś mediana OS odpowiednio 34 i 88 mies.** Tak jak zaznaczono powyżej, analizując te dane trzeba mieć na uwadze, iż w badaniu uwzględniono także pacjentów z nieco łagodniejszym przebiegiem SM-AHN tj. SSM-AHN i ISM-AHN.
- **Wśród chorych leczonych 2-CdA często obserwowano działanie mielosupresyjne (neutropenia, trombocytopenia, anemia, pancytopenia), gorączkę bez wyraźnej przyczyny i zwiększoną podatność na infekcje** (w tym późne, obserwowane >3 mies. od zakończenia leczenia). Dane te spójne są pomiędzy badaniami eksperymentalnymi i RWD oraz bazą *Vigibase*.

8.3. IFN α

- **Dane dotyczące skuteczności eksperymentalnej dla IFN α są szczątkowe** (16 pacjentów z ASM) – po 6 mies. terapii **wystąpienie odpowiedzi** (bez konieczności jej potwierdzenia) **obserwowano u 69% leczonych, jednak u żadnego z nich nie odnotowano większej**

odpowiedzi. Nie raportowano danych dotyczących czasu trwania zaobserwowanej poprawy, ani OS.

- **Główne dane na temat efektywności IFN α pochodzą z badań retrospektywnych** (liczba uwzględnionych pacjentów: 44 w tym 21 z ASM i 23 z SM-AHN) – tutaj wskazuje się na raczej niską efektywność tego podejścia terapeutycznego. Odpowiedź na leczenie, w zależności od badania osiągnęło od 22 do 60% pacjentów z AdvSM, w tym od 13 do 60% z ASM i od 45 do 100% z SM-AHN, przy czym podobnie jak w przypadku badań dla 2-CdA odpowiedzi te nie wymagały potwierdzenia na kolejnych wizytach. Rozpiętość uzyskanych efektów zdrowotnych świadczy o wysokiej heterogenności analizowanej próby i nie pozwala na uogólnienia.
- Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii raportowane były wyłącznie wybiórczo. **Wśród pacjentów leczonych IFN α obserwuje się głównie postępujące zmęczenie, depresję i trombocytopenię. Z powodu AE (głównie zaburzenia psychiatryczne i nieprawidłowości laboratoryjne) terapię w opisanej populacji zarzuciło 20-30% leczonych a u kolejnych 14% konieczna była jej modyfikacja.** Dane te spójne są pomiędzy badaniami eksperymentalnymi i RWD oraz bazą *Vigibase*.

9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

- *Brak badań z najwyższego poziomu wiarygodności, które pozwoliłyby na określenie rzeczywistego wpływu MIDO na oceniane punkty końcowe.*
 - Dowody naukowe dla MIDO zostały zebrane w ramach dwóch prospektywnych jednoramiennych badań klinicznych II fazy, prowadzonych w populacji z AdvSM. Łącznie przeanalizowano dane dla 142 pacjentów, co pozwala na stwierdzenie, iż MIDO jest najszerzej przebadanym preparatem w przedmiotowej populacji. Biorąc pod uwagę, iż AdvSM to heterogeniczna grupa chorób rzadkich, związana ze złym rokowaniem, o dużych niezaspokojonych potrzebach medycznych, brak randomizowanej próby klinicznej można uznać za akceptowalny i podyktowany względami etycznymi.
 - Zaobserwowane efekty zdrowotne w populacji stosującej MIDO można uznać za wynik działania interwencji, gdyż w naturalnym przebiegu choroby nie można spodziewać się wystąpienia spontanicznej poprawy utrzymującej się w czasie, czy znacznej zmiany w obciążeniu organizmu przez MC, czego wykładnikiem jest spadek aktywności tryptazy, co z kolei obserwowano w populacji badanej.
- *I-rzędowy punkt końcowy (ORR) w badaniu głównym dla MIDO (Gotlib 2016) oceniano w podzbiorze pacjentów (78% populacji badanej).*
 - Rozwiązanie takie było podyktowane ograniczeniami formalnymi oceny efektów, gdyż nie każdy z objawów możliwy jest do prostego skwantyfikowania, dodatkowo w analizie głównej nie analizowano danych pacjentów, którzy przyjmowali GKS w dawkach wyższych niż stosowane w leczeniu objawowym, co zapewnia iż obserwowane efekty zależą od działania MIDO a nie kointerwencji.
 - W ramach analizy *post-hoc* oceny dokonano także w szerszej populacji (97% pacjentów leczonych), co więcej zastosowano bardziej rygorystyczne kryteria oceny. Rozwiązanie to zostało zaakceptowane przez agencje regulatorowe podczas rejestracji leku w przedmiotowym wskazaniu.
- *W badaniu głównym dla MIDO oryginalne kryteria włączenia do badania pozwalają przypuszczać, iż analizowano w nim wyłącznie najcięższe postaci SM-AHN, tj. ASM-AHN oraz MCL-AHN; zaś w pozostałych pracach populacja była bardziej zróżnicowana.*
 - Zapis ten spowodowany jest prawdopodobnie zmianą kryteriów klasyfikacji SM przez WHO w trakcie trwania badania.

- Należy przypuszczać, iż w codziennej praktyce klinicznej obserwowane efekty MIDO mogą być korzystniejsze od tych raportowanych w badaniach klinicznych, zaś efekt prezentowany dla komparatorów może być przeszacowany w odniesieniu do tak skonstruowanej populacji.
- *W ramach przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności klinicznej lub efektywności rzeczywistej poli-CT w populacji pacjentów z MCL.*
- *Nie odnaleziono publikacji dotyczących skuteczności klinicznej lub efektywności rzeczywistej IFN α -2a, czyli opcji terapeutycznej refundowanej w warunkach polskich, do analizy włączono natomiast prace w których nie określono rodzaju stosowanego IFN α lub wykorzystano IFN α -2b.*
 - Kierując się zapisami wytycznych praktyki klinicznej, w terapii AdvSM nie różnicuje się preparatów IFN α na -2a lub -2b, stąd uznano, iż włączenie szerszej puli doniesień, przy tak ograniczonym materiale dowodowym, jest uzasadnione.
- *Dane dotyczące bezpieczeństwa komparatorów ograniczają się do wybiórczych informacji, nie jest możliwa prawidłowa ocena ryzyka związanego z przyjmowaniem ocenianych substancji.*
 - W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wykorzystano dane zebrane w ramach bazy Vigibase, aby zweryfikować profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji.
- *Do analizy włączono badania o ograniczonej wiarygodności metodologicznej.*
 - Ze względu na znikomą bazę dowodową zdecydowano się włączyć do analizy także badania, które wykazują cechy serii przypadków lub zostały opublikowane włącznie w postaci doniesień konferencyjnych. Podczas kwalifikacji badań ograniczono się jednak do prac w których analizowano wyniki dla co najmniej 5 pacjentów, co w opinii autorów, zapewnia iż ośrodek z którego prezentowane są dane ma doświadczenie w leczeniu chorych z SM i nie są to pojedyncze, przypadkowe obserwacje.
 - Badania, w których istniało ryzyko, iż dane leczonych pacjentów analizowane były wielokrotnie, oznaczono.
 - Biorąc pod uwagę, iż AdvSM to heterogeniczna grupa chorób rzadkich rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań z niższego szczebla wiarygodności wydaje się być zasadne.
- *Opisowy charakter analizy*
 - Mając na uwadze:
 - brak badań porównawczych w przedmiotowej populacji,
 - wysoką heterogeniczność charakterystyk wyjściowych pacjentów w zakwalifikowanych pracach, co związane jest z samą specyfiką AdvSM i szeregiem jej podtypów,
 - odmienny reżim dotyczący stosowania kointerwencji w czasie właściwego leczenia,
 - odmienne definicje punktów końcowych i zastosowanych kryteriów odpowiedzi,
 - zróżnicowany okres obserwacjipodejście takie wydaje się być prawidłowe.
- *W niektórych przypadkach konieczne było samodzielne sczytanie danych z wykresu oraz przeprowadzenie obliczeń własnych, co zmniejsza precyzję prezentowanych danych.*
 - Wartości, które w ten sposób pozyskano, oznaczono.

10. Dyskusja

Mastocytoza układowa to heterogenna grupa nowotworowych chorób rzadkich [28, 29]. Rokowania u pacjentów, u których diagnozuje się podtyp SM o ciężkim przebiegu klinicznym (tj. ASM, SM-AHN lub MCL) są bardzo złe. Pomimo stosowanego leczenia mediana przeżycia pacjentów z ASM od momentu diagnozy wynosi 3,5 roku, 2 lata w przypadku chorych z SM-AHN i zaledwie 2 miesiące wśród chorych z MCL [28, 30]. Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne, stosowana głównie kładrybina oraz IFN α , nie są zarejestrowane w powyższych wskazaniach, co więcej w literaturze przedmiotu określane są jako paliatywne, co wskazuje, iż nie przedłużają one życia pacjenta [28]. W związku z powyższym konieczne jest udostępnienie dla tej grupy chorych nowych skutecznych opcji terapeutycznych.

W dniu 18 września 2017 roku dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej uzyskała midostauryna, pierwsza substancja zarejestrowana w terapii AdvSM, niezależnie od jej podtypu (ASM, SM-AHN czy MCL), historii wcześniejszego leczenia czy obecności mutacji KIT D816.

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 jednoramienne badania II fazy, będące podstawą rejestracji MIDO w przedmiotowym wskazaniu oraz 4 prace prowadzone w realiach RWD. W pracach eksperymentalnych przeanalizowano dane dla 142 pacjentów z różnymi podtypami AdvSM, co czyni MIDO najszerzej przebadaną substancją w prospektywnym programie badawczy w przedmiotowym wskazaniu. Co prawda, badania jednoramienne cechują się ograniczoną wiarygodnością i niekiedy trudno przełożyć jest obserwowane wyniki na rzeczywisty efekt działania substancji, w tym przypadku jednak brak prób randomizowanych uzasadniony jest charakterem choroby, jej rzadkością i względami etycznymi. Jeśli chodzi zaś o obserwowane efekty, w przypadku AdvSM, u pacjentów nie obserwuje się w naturalnym przebiegu choroby spontanicznej poprawy, a tym bardziej takiej, która utrzymuje się w czasie, czy też zmniejszenia obciążenia organizmu MC, co mierzone jest w sposób pośredni poziomem aktywności tryptazy w surowicy krwi [28, 31]. Efekty te, utrzymujące się w czasie, odnotowano natomiast w populacji przyjmującej MIDO stąd należy przyjąć, iż pozwala ona na osiągnięcie efektów zdrowotnych u dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL. Odpowiedź obserwuje się u chorych niezależnie od wcześniej przyjmowanego leczenia czy obecności mutacji KIT D816, co w ujęciu historycznym modelowało wybór terapii oraz jej efekty [28, 32, 33]. Uzyskane wyniki w ramach prób klinicznych zostały potwierdzone także w badaniach prowadzonych w ramach narodowych programów *compassionate use*. Trwałą, potwierdzoną odpowiedź na leczenie MIDO obserwuje się u 50-75% leczonych z AdvSM (w zależności od analizowanego podtypu), a początek odpowiedzi raportowany jest nawet w trakcie pierwszych kilku dni przyjmowania leczenia. Co ciekawe w ramach programu francuskiego pacjenci osiągnęli korzystniejsze wyniki niż w programie badań klinicznych II fazy.

Prawdopodobnie znajduje to swoje wytłumaczenie w wysokiej heterogeniczności ocenianych jednostek chorobowych. Zarówno ASM jak i MCL mogą cechować się ostrym, jak i chronicznym przebiegiem, a w obu przypadkach rokowania będą odmienne. Co więcej, oryginalny zapis kryteriów włączenia do głównego badania dla MIDO, pozwalał na kwalifikację do badania pacjentów z ASM i MCL (\pm AHN), co implikuje to, że prawdopodobnie w populacji badanej nie uwzględniono pacjentów z ISM-AHN oraz SSM-AHN, klasyfikowanych obecnie wg WHO do grupy SM-AHN [28, 32, 34], a u których przebieg choroby może być łagodniejszy a rokowania korzystniejsze [28, 30]. Co za tym idzie, w badaniu analizowano dane dla najbardziej obciążonej populacji, zaś w warunkach RWD populacja ta będzie nieznacznie szersza i z wyraźnym potencjałem na uzyskanie jeszcze lepszych wyników. Niezmiennie jednak w przypadku SM-AHN, towarzysząca choroba nowotworowa układu krwiotwórczego pozostaje negatywnym czynnikiem rokowniczym i wymaga odrębnego podejścia terapeutycznego [12, 13].

Próby odniesienia obserwowanych efektów MIDO do aktualnie wykorzystywanej strategii terapeutycznej, mimo licznych ograniczeń metodologicznych, wskazują iż oceniana interwencja wyraźnie wpływa na przeżycie całkowite pacjentów z AdvSM, tym samym MIDO wychodzi poza kanon terapii paliatywnych.

W przypadku pozostałych ocenianych interwencji (2-Cda, IFN α oraz poli-CT) zgromadzony materiał dowodowy jest mocno ograniczony. Dane dotyczące efektywności tych terapii pochodzą głównie z małolicznych retrospektywnych prac opisujących doświadczenia pojedynczych ośrodków, zaś w przypadku poli-CT prac takich w ogóle nie odnaleziono. Co ważne, w badaniach raportowano najczęściej najlepszą zaobserwowaną odpowiedź, przy czym stan ten nie wymagał potwierdzenia przy kolejnych wizytach i mógł być tylko krótkotrwałą poprawą, bez większego znaczenia klinicznego dla pacjenta. Podobnie raportowano poziom aktywności tryptazy, skupiając się na pojedynczych pikach podczas okresu obserwacji. W związku z tym bardzo ciężko odnieść dane uzyskane dla MIDO w ramach ustrukturyzowanego programu badawczego do wyników raportowanych dla komparatorów. Autorzy odnalezionych prac, wskazują iż obserwowane efekty zdrowotne uzyskiwane z wykorzystaniem 2-CdA oraz IFN α są zróżnicowane, często krótkotrwałe i zależą głównie od podtypu AdvSM, stąd 2-CdA znalazła zastosowanie przede wszystkim u pacjentów z cięższym przebiegiem choroby (odpowieź na poziomie około 50%), IFN α w populacji o nieco lżejszym kursie (odpowieź u 20-60% leczonych), zaś poli-CT wykorzystuje się przede wszystkim w populacji z MCL. Co więcej w odnalezionych badaniach brała udział mocno heterogeniczna grupa pacjentów, stąd w przypadku potencjalnej obserwacji większej grupy pacjentów z lepszym rokowaniem w próbie (np. z ISM-AHN, SSM-AHN) uzyskany efekt terapeutyczny dla komparatorów mógł być wyższy i nie da się go bezpośrednio przyłożyć do efektów jakie uzyskano w wyniku podawania MIDO w programie badawczym, o czym już wcześniej pisano.

Należy także pamiętać, iż ograniczeniem oceny efektów każdej z analizowanych substancji, jest sama specyfika choroby. Kryteria odpowiedzi bazują bowiem na obecności objawów, które mogą nie być mierzalne. Stopień uszkodzenia organów w toku AdvSM może być trudny do skwantyfikowania

(wodobrzusze, wysięki, zmiany w strukturze kości, zmiany w układzie pokarmowym), co utrudnia przeprowadzenie rzetelnej i co najważniejsze powtarzalnej oceny odpowiedzi. Dodatkowo, należy pamiętać, iż zaburzenia pracy organów oraz wszelkie obserwowane cytopenie mogą mieć różne podłoże (np. trombocytopenia może być spowodowana naciekaniem szpiku kostnego przez MC, powiększeniem śledziony, komponentem AHN, lub krwawieniem), a obraz kliniczny SM i AHN często się nakłada [35]. Do tego dochodzą także różne długości trwania terapii, możliwość stosowania kointerwencji (np. GKS, które łagodzą objawy) czy różny okres obserwacji. W związku z powyższym należy mieć na uwadze, iż zestawianie wyników pomiędzy ocenianymi interwencjami jest obciążone dużą dozą niepewności.

Profil bezpieczeństwa MIDO jest znany i opisany w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Rydapt. Szczególne nasilenie AE obserwuje się u pacjentów na początku terapii. Są to przede wszystkim zdarzenia związane z układem pokarmowym (nudności, wymioty), które mają charakter łagodny i dają się opanować z wykorzystaniem dodatkowego leczenia przeciwwymiotnego. Niemniej jednak, u części pacjentów są to objawy nieakceptowalne i część z nich rezygnuje z dalszego leczenia lub przyjmuje MIDO w zmodyfikowanych dawkach. Do innych często raportowanych zdarzeń zalicza się zakażenia i zahamowanie czynności szpiku (niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia), obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączkę i bóle głowy. Są to jednak w większości zdarzenia stopnia 1 do 2, co może wskazywać, iż MIDO cechuje się korzystnym stosunkiem korzyści do ryzyka.

Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane dla komparatorów, z włączonych do przeglądu badań, są wybiórcze. Wskazuje się, iż stosowanie 2-CdA związane jest z działaniem mielosupresyjnym oraz zwiększonym ryzykiem infekcji i zakażeń, zaś w przypadku pacjentów przyjmujących IFN α dużym obciążeniem jest ryzyko zaburzeń depresyjnych oraz, podobnie jak w 2-CdA, cytopenie. Są to zdarzenia dobrze znane i opisane w innych jednostkach chorobowych leczonych z wykorzystaniem w/w substancji.

Należy przypuszczać, iż nie bez znaczenia dla pacjentów jest także forma terapii. W przypadku 2-CdA infuzje podawane są w warunkach szpitalnych przez 5 kolejnych dni, a często konieczne jest powtórzenie kilku takich podań, IFN α pacjent może przyjmować samodzielnie, jednak udostępniony jest on w postaci iniekcji. Stąd odmiana formy podania, jaką oferuje postać doustna MIDO, powinna być dobrze przyjęta przez pacjentów i ułatwić im funkcjonowanie i organizację w życiu codziennym. Wpływ MIDO na jakość życia leczonych jest jednak niepewny. Dane zebrane w ramach badań eksperymentalnych (analiza eksploracyjna) obciążone są dużym brakiem danych, nie można także zapomnieć, iż u części chorych rozmiar ewentualnej poprawy został zredukowany przez AE takie jak nudności i wymioty. Warto jednak mieć na uwadze, że danych dotyczących jakości życia w czasie terapii z wykorzystaniem komparatorów nie odnaleziono, natomiast ciężko jest przypuszczać, iż konieczność hospitalizacji czy zagrożenie zaburzeniami depresyjnymi będzie pozytywnie odbierane przez leczonych.

Podsumowując, MIDO pozwala na osiągnięcie efektów zdrowotnych u dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową, tj. ASM, SM-AHN lub MCL bez względu na wcześniej stosowane leczenie czy obecność mutacji KIT D816 przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Warto podkreślić, że MIDO jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w tym szerokim wskazaniu stanowiąc odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne w tej grupie pacjentów.

11. Zestawienie weryfikacyjne

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.2 Aneks A.1	Str. 16 Str. 82
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Przedstawiony w ramach APD [36]	
2. opis technologii opcjonalnych	Przedstawiony w ramach APD [36]	
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks A.1	Str. 19 Str. 82
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 14
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3.1	Str. 19
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 14 Str. 89
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 14 Str. 89
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2	Str. 14
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 19
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	Str. 82
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 19
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2 Aneks B	Str. 21 Str. 89
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4 Rozdz. 5	Str. 29 Str. 49
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7	Str. 63
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d

12. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych - 20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (13.4.2017).
2. Reiter A., Kluin-Nelemans H. C., George T., Akin C., DeAngelo D. J., Hermine O., Awan F., Hexner E., Mauro M., Schwaab J., Jawhar M., Sternberg D., Berkowitz N., Niolat J., Huntsman Labeled A., i in. (2017) Pooled survival analysis of midostaurin clinical study data (D2201+A2213) in patients with advanced systemic mastocytosis compared with historical controls. *Haematologica* 102:321–322.
3. EMA. (2017) Assessment report - Rydapt. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf (5.7.2017).
4. Kasamon Y. (2017) Clinical Review - Rydapt. FDA Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/207997Orig1Orig2s000MedR.pdf (5.7.2018).
5. Gotlib J., Kluin-Nelemans H. C., George T. I., Akin C., Sotlar K., Hermine O., Awan F. T., Hexner E., Mauro M. J., Sternberg D. W., Villeneuve M., Huntsman Labeled A., Stanek E. J., Hartmann K., Horny H. P., i in. (2016) Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 374(26):2530–2541.
6. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Midostaurin in Patients With Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782067?term=NCT00782067&rank=1> (6.7.2018).
7. DeAngelo D. J., George T. I., Linder A., Langford C., Perkins C., Ma J., Westervelt P., Merker J. D., Berube C., Coutre S., Liedtke M., Medeiros B., Sternberg D., Dutreix C., Ruffie P. A., i in. (2018) Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia* 32(2):470–478.
8. ClinicalTrials.gov. Phase 2 Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00233454?term=NCT00233454&rank=1> (6.7.2018).
9. Böhm A., Sonneck K., Gleixner K. V., Schuch K., Pickl W. F., Blatt K., Peter B., Herrmann H., Scherthaner G. H., Pehamberger H., Rabitsch W., Sperr W. R., Valent P. (2010) In vitro and in vivo growth-inhibitory effects of cladribine on neoplastic mast cells exhibiting the imatinib-resistant KIT mutation D816V. *Experimental Hematology* 38(9):744–755.
10. Kluin-Nelemans H. C., Oldhoff J. M., Van Doormaal J. J., Van 't Wout J. W., Verhoef G., Gerrits W. B., van Dobbenburgh O. A., Pasmans S. G., Fijnheer R. (2003) Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *BLOOD* 102(13):4270–4276.
11. Casassus P., Caillat-Vigneron N., Martin A., Simon J., Gallais V., Beaudry P., Eclache V., Laroche L., Lortholary P., Raphaël M., Guillevin L., Lortholary O. (2002) Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *British Journal of Haematology* 119(4):1090–1097.
12. Chandesris M. O., Damaj G., Canioni D., Brouzes C., Lhermitte L., Hanssens K., Frenzel L., Cherquaoui Z., Durieu I., Durupt S., Gyan E., Beyne-Rauzy O., Launay D., Faure C., Hamidou M., i in. (2016) Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 374(26):2605–2607.
13. Chandesris M. O., Damaj G., Lortholary O., Hermine O. (2017) Clinical potential of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* (7):25–35.
14. Papayannidis C., Soverini S., De Benedittis C., Rondoni M., Abbenante M., Sartor C., Iacobucci I., Volpato F., Baldazzi C., Ottaviani E., Ferrari A., Guadagnuolo V., Conficoni A., Paolini S., Parisi S., i in. (2014) PKC412 (midostaurin) is safe and highly effective in systemic mastocytosis: Follow up of a single-center Italian compassionate use. *Journal of Clinical Oncology* 32(15):7113.
15. Jawhar M., Schwaab J., Meggendorfer M., Naumann N., Horny H. P., Sotlar K., Haferlach T., Schmitt K., Fabarius A., Valent P., Hofmann W. K., Cross N. C. P., Metzgeroth G., Reiter A. (2017) The clinical

- and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm. *Haematologica* 102(6):1035–1043.
16. Valent P, Arock M, Akin C, Sperr WR, Reiter A, Sotlar K, Hartmann K, George TI, Brockow K, Kluijn-Nelemans HC, Gotlib J, Metcalfe DD, Horny H-P. (2010) The classification of systemic mastocytosis should include mast cell leukemia (MCL) and systemic mastocytosis with a clonal hematologic non-mast cell lineage disease (SM-AHNMD). *Blood* 116(5):850–851.
 17. Diagnostic Workup for Advanced Forms of Mastocytosis. Dostęp: <https://tmsforacure.org/expert-information/diagnostic-workup-advanced-forms-mastocytosis/> (24.9.2018).
 18. Jawhar M., Schwaab J., Naumann N., Horny H. P., Sotlar K., Haferlach T., Metzgeroth G., Fabarius A., Valent P., Hofmann W. K., Cross N. C. P., Meggendorfer M., Reiter A. (2017) Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *BLOOD* 130(2):137–145.
 19. Barete S., Lortholary O., Damaj G., Hirsch I., Chandesris M. O., Elie C., Hamidou M., Durieu I., Suarez F., Grosbois B., Limal N., Gyan E., Larroche C., Guillet G., Kahn J. E., i in. (2015) Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *BLOOD* 126(8):1009–1016.
 20. Hauswirth A. W., Simonitsch-Klupp I., Uffmann M., Koller E., Sperr W. R., Lechner K., Valent P. (2004) Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leukemia Research* 28(3):249–257.
 21. Hennessy B., Giles F., Cortes J., O'Brien S., Ferrajoli A., Ossa G., Garcia-Manero G., Faderl S., Kantarjian H., Verstovsek S. (2004) Management of patients with systemic mastocytosis: review of M. D. Anderson Cancer Center experience. *American Journal of Hematology* 77(3):209–214.
 22. Lim K. H., Pardanani A., Butterfield J. H., Li C. Y., Tefferi A. (2009) Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *American Journal of Hematology* 84(12):790–794.
 23. Simon J., Lortholary O., Caillat-Vigneron N., Raphaël M., Martin A., Brière J., Barète S., Hermine O. (2004) Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathologie Biologie* 52(5):294–299.
 24. URPL. (2017) Kladrybina (Biodribin, Litak) - ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Cladribine-PML-DHPC.pdf>.
 25. MHRA. Cladribine (Litak, Leustat) for leukaemia: reports of progressive multifocal encephalopathy (PML); stop treatment if PML suspected. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cladribine-litak-leustat-for-leukaemia-reports-of-progressive-multifocal-encephalopathy-pml-stop-treatment-if-pml-suspected>.
 26. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (11.5.2018).
 27. Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.who-umc.org/> (11.5.2018).
 28. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2018.
 29. Lange M, Flisiak I, Kapińska-Mrowiecka ML, Kaszuba A, Maj J, Rudnicka L, Sokołowska-Wojdyło M. (2018) Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Przegl Dermatol* 105(3):358–383.
 30. Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li C-Y, Pardanani A. (2009) Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 113(23):5727–5736.
 31. Dereń-Wagemann I, Kuliszkievicz-Janus M, Kuliczowski K. (2009) Mastocytoza – rozpoznawanie i leczenie. *Postepy Hig Med Dosw. (online)* 63:564–576.
 32. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. (2017) Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 129(11):1420–1427.
 33. Akin C, Gotlib J. (2018) Systemic mastocytosis: Management and prognosis - UpToDate. Dostęp: https://www.uptodate.com/contents/systemic-mastocytosis-management-and-prognosis?search=systemic%20mastocytosis&source=search_result&selectedTitle=2~92&usage_type=default&display_rank=2 (18.9.2018).
 34. Sperr WR, Kundi M, Elberink HO, Anrooij B van, Gleixner KV, Hadzijusufovic E, Górska A, Lange M, Rabenhorst A, Merante S, Elena C, Fortina AB, Fontana E, Schwaab J, Jawhar M, i in. (2016) Prognostic Factors and Survival Prediction in 1,088 Patients with Mastocytosis Collected in the

- Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM Registry). *Blood* 128(22):396–396.
35. Kasamon YL, Ko C-W, Subramaniam S, Ma L, Yang Y, Nie L, Shord S, Przepiorka D, Farrell AT, McKee AE, Pazdur R. (2018) FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist*.
36. Małowicka, Szalańska, Malinowski, Barchańska, Ryś. (2018) Midostauryna (Rydapt) w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną- Analiza Problemu Decyzyjnego. HTA Consulting, Krakow.
37. Chang V. T., Hwang S. S., Thaler H. T., Kasimis B. S., Portenoy R. K. (2004) Memorial symptom assessment scale. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 4(2):171–178.

Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzonej analizy klinicznej	13
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej.....	14
Tabela 3.	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO.....	31
Tabela 4.	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO – wyniki w podgrupach.....	32
Tabela 5.	Czas do wystąpienia początku odpowiedzi i uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie w badaniach eksperymentalnych dla MIDO	33
Tabela 6.	Estymowany czas trwania odpowiedzi (DOR) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO	34
Tabela 7.	Estymowany czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO	36
Tabela 8.	Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO.....	38
Tabela 9.	Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniach eksperymentalnych dla MIDO w zależności od obecności mutacji KIT D816 w populacji PEP – analiza w podgrupach [3]	39
Tabela 10.	Redukcja poziomu tryptazy w badaniach eksperymentalnych dla MIDO.....	40
Tabela 11.	Jakość życia w badaniu eksperymentalnym dla MIDO [3].....	40
Tabela 12.	Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach eksperymentalnych dla MIDO [3]	41
Tabela 13.	Przerwanie leczenia lub zmiana dawkowania raportowane w badaniach eksperymentalnych dla MIDO [3]	41
Tabela 14.	Zgony w trakcie leczenia raportowane w badaniach eksperymentalnych dla MIDO [3].....	42
Tabela 15.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach eksperymentalnych dla MIDO [3, 4].....	43
Tabela 16.	Szczegółowe SAE raportowane w badaniach eksperymentalnych dla MIDO u $\geq 5\%$ leczonych [3, 4]	44
Tabela 17.	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA	45
Tabela 18.	Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA.....	45
Tabela 19.	Przeżycie całkowite w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA	46
Tabela 20.	Redukcja poziomu tryptazy w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA.....	46
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA.....	46
Tabela 22.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA	47
Tabela 23.	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach eksperymentalnych dla IFN α	48
Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach eksperymentalnych dla IFN α	48
Tabela 25.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach eksperymentalnych dla IFN α	48
Tabela 26.	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach RWD dla MIDO.....	50
Tabela 27.	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach eksperymentalnych/RWD dla MIDO – wyniki w podgrupach.....	50
Tabela 28.	Czas do uzyskania odpowiedzi w badaniach RWD dla MIDO	51
Tabela 29.	Czas trwania odpowiedzi (DOR) w badaniach RWD dla MIDO	51
Tabela 30.	Przeżycie całkowite w badaniach eksperymentalnych/RWD dla MIDO.....	51
Tabela 31.	Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach RWD dla MIDO	52
Tabela 32.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RWD dla MIDO.....	52
Tabela 33.	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach RWD dla 2-CdA.....	53
Tabela 34.	Estymowany czas trwania odpowiedzi (DOR)/przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) w badaniach RWD dla 2-CdA	54
Tabela 35.	Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniach RWD dla 2-CdA	55

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RWD dla 2-CdA – zdarzenia szczegółowe.....	56
Tabela 37. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w badaniach RWD dla IFN α	57
Tabela 38. Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie w badaniach RWD dla IFN α	57
Tabela 39. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniach RWD dla IFN α	57
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RWD dla IFN α	58
Tabela 41. Charakterystyka pacjentów w badaniu Reiter 2017 [2].....	59
Tabela 42. Ocena wiarygodności metodologicznej badania Reiter 2017	60
Tabela 43. Przeżycie całkowite – porównanie skuteczności MIDO z historyczną grupą kontrolną	61
Tabela 44. Odsetek pacjentów pozostających przy życiu [95%] – porównanie MIDO w programie <i>compassionate use</i> z historyczną grupą kontrolną.....	61
Tabela 45. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na sierpień 2018) [26].....	64
Tabela 46. Wyniki przeszukania w bazie PubMed	82
Tabela 47. Wyniki przeszukania w bazie Cochrane	83
Tabela 48. Wyniki przeszukania w bazie Embase.....	85
Tabela 49. Wyniki przeszukania abstraktów dla midostauryny w bazie Embase	87
Tabela 50. Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych	88
Tabela 51. Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach eksperymentalnych dla MIDO – dane szczegółowe.....	109
Tabela 52. Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA.....	112
Tabela 53. Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach eksperymentalnych dla IFN α	112
Tabela 54. Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach RWD dla MIDO.....	113
Tabela 55. Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach RWD dla 2-CdA	114
Tabela 56. Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach RWD dla IFN α	115
Tabela 57. Definicja odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanych i oryginalnych kryteriów Valenta.....	116
Tabela 58. Kryteria oceny odpowiedzi zastosowane w przypadku objawów C: niedokrwistość i trombocytopenia u pacjentów, którzy otrzymali transfuzję w ciągu 56 dni przed rozpoczęciem badania (Gotlib 2016).....	117
Tabela 59. Kryteria odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych objawów C w badaniach Gotlib 2016 i DeAngelo 2017	117
Tabela 60. Kryteria poprawy klinicznej dla poszczególnych objawów C u pacjentów z AdvSM wg IWG-MRT-ECNM	119
Tabela 61. Kryteria odpowiedzi na leczenie wg IWG-MRT-ECNM dla pacjentów z AdvSM.....	120
Tabela 62. Kryteria odpowiedzi na leczenie w badaniu Casassus 2002 [11]	121
Tabela 63. Kryteria odpowiedzi na leczenie wg kryteriów Valenta w modyfikacji Lima	121
Tabela 64. Definicje ocenianych punktów końcowych.....	121
Tabela 65. Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów.....	125
Tabela 66. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych	130

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	20
Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg zmodyfikowanych kryteriów Valenta/ Chesona w badaniu Gotlib 2016 [4] w zależności od rozpoznanego podtypu AdvSM w populacji PEP (A) wg kryteriów Valenta/ Chesona w badaniu DeAngelo 2017 [7] w populacji ogólnej AdvSM (B).....	36
Rysunek 3. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Gotlib 2016 w zależności od rozpoznanego podtypu AdvSM w populacji FAS [3].....	39
Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu DeAngelo 2017 w zależności od rozpoznanego podtypu AdvSM [7].....	39
Rysunek 5. Czas do pierwszej modyfikacji dawki lub okresowego wstrzymania MIDO związanych z wystąpieniem AE [4].....	42
Rysunek 6. Czas trwania odpowiedzi (DOR)/przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) w badaniu Barete 2015 w zależności od rozpoznanego podtypu AdvSM [19].....	54
Rysunek 7. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Barete 2015 w zależności od rozpoznanego podtypu AdvSM [19].....	55
Rysunek 8. Krzywe przeżycia dla porównania skuteczności MIDO w badaniach klinicznych z historyczną grupą kontrolną bez względu na podtyp AdvSM – analiza naiwna bez dostosowania	61
Rysunek 9. Krzywe przeżycia dla porównania MIDO w programie <i>compassionate use</i> z historyczną grupą kontrolną bez względu na podtyp AdvSM	62

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Bazy informacji medycznej

Tabela 46.
Wyniki przeszukania w bazie PubMed

Lp.	PICO	Kwerenda	Wynik
#1.		systemic OR aggressive OR aggrasive OR advance*	1 371 563
#2.	Układowa mastocytoza (zaawansowana)	mastocytosis OR mastocitosis OR mastocytoses OR mastocitoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases))	19 293
#3.		#1 AND #2	3 648
#4.		"Mastocytosis, Systemic"[Mesh]	895
#5.		#3 OR #4	3 750
#6.		Agresywna mastocytoza układowa	ASM
#7.		#2 AND #6	84
#8.	Populacja Mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego	SM-AHN OR SM-AHNMD	65
#9.		AHNMD[Title/Abstract] OR AHN[Title/Abstract]	419
#10.		#8 OR #9	419
#11.		leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	315 793
#12.		(mast AND (cell OR cells)) OR MC	129 616
#13.	Białaczka mastocytarna	#11 AND #12	3 623
#14.		MCL	9 150
#15.		#11 AND #14	3 201
#16.		"Leukemia, Mast-Cell"[Mesh]	189
#17.		#13 OR #15 OR #16	6 719
#18.		#5 OR #7 OR #10 OR #17	10 323
#19.	Interwencja	midostaurin OR rydapt	394
#20.		"midostaurin" [Supplementary Concept]	293
#21.		PKC-412 OR PKC412 OR 'PKC 412'	452
#22.		Cgp-41251 OR Cgp41251 OR 'Cgp 41251'	435
#23.		#19 OR #20 OR #21 OR #22	493
#24.	mpa rato Kladrybina	cladr binum OR cladribine OR cladarabine OR cladribine OR cladr bina OR leustatin OR litak OR leustat OR movectro OR mylinax OR biodribin OR mavenclad	1 917

Lp.	PICO	Kwerenda	Wynik	
#25.		RWJ-26251 OR 'RWJ 26251' OR RWJ26251	0	
#26.		"Cladribine"[Mesh]	1 395	
#27.		#24 OR #25 OR #26	1 917	
#28.	Interferon 2-alfa A	interferon* OR IFN* OR alfaferone OR referon-a OR alpheon	218 647	
#29.		"interferons"[MeSH Terms]	127 183	
#30.		#28 OR #29	218 647	
#31.	Daunorubicyna	Daunorubicin OR Daunomycin OR Rubidomycin OR Cerubidine OR Daunorubicine OR Acetyladiamycin OR Leukaemomycin OR Daunamycin OR Daunorubicinum OR Daunorubicina OR Daunorubicinum OR Cerubidin OR DaunoXome OR Rubomycin OR Daunoblastin* OR Anthracycline OR Rubomycin OR Anthracycline	70 759	
#32.		"Daunorubicin"[Mesh]	58 740	
#33.		NSC-82151 OR 'NSC 82151' OR NSC82151	60 363	
#34.	Chemioterapia DA	#31 OR #32 OR #33	70 759	
#35.		Cytarabina	cytarabin OR cytarabine OR 'Cytosine arabinoside' OR Ara-C OR Arabinocytidine OR Cytosar OR Arabinosylcytosine OR Aracytidine OR Cytarabin OR Cytarabinside OR Tarabine OR Alexan OR Udicil OR Spongocytidine OR Arabinin OR Aracytin OR Cytarabina OR Arafcyt OR Depocyt* OR Erpalfa OR Cytarabinum	17 750
#36.			"Cytarabine"[Mesh]	14 042
#37.			#35 OR #36	17 750
#38.			#34 AND #37	5 281
#39.		CPX-351	45	
#40.		#38 OR #39	5 296	
#41.	#27 OR #30 OR #40	22 594		
#42.	Interwencja OR Komparatory	#23 OR #41	226 333	
#43.	Populacja AND (Interwencja OR Komparatory)	#18 AND #42	470	

Data przeszukania: 06.06.2018 r.

Wyniki dla mastocytozy układowej z nowotworem układu krwiotwórczego oraz agresywnej mastocytozy układowej będą się zawierały w wynikach dla mastocytozy systemowej (z wyłączeniem skrótów)

Tabela 47.
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane

Lp.	PICO	Kwerenda	Wynik
#1.		systemic OR aggressive OR aggresive OR advance*	95 148
#2.	Populacja Układowa mastocytoza (zaawansowana)	mastocytosis OR mastocitosis OR mastocytoses OR mastocitoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases))	397
#3.		#1 AND #2	152
#4.		MeSH descriptor: [Mastocytosis, Systemic]	5
#5.		#3 OR #4	153

Lp.	PICO	Kwerenda	Wynik
#6.	Agresywna mastocytoza układowa	ASM	353
#7.		#2 AND #6	12
#8.	Mastocytoza układowa z nowotworem układu	SM-AHN OR SM-AHNMD	13
#9.	krwiotwórczego	AHNMD[Title/Abstract] OR AHN[Title/Abstract]	19
#10.		#8 OR #9	28
#11.		leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	12 632
#12.		(mast AND (cell OR cells)) OR MC	19 650
#13.		#11 AND #12	393
#14.	Białaczka mastocytarna	MCL	534
#15.		#11 AND #14	88
#16.		MeSH descriptor: [Leukemia, Mast-Cell]	1
#17.		#13 OR #15 OR #16	474
#18.		#5 OR #7 OR #10 OR #17	623
#19.		midostaurin OR rydapt	51
#20.	Interwencja	PKC-412 OR PKC412 OR 'PKC 412'	16
#21.		Cgp-41251 OR Cgp41251 OR 'Cgp 41251'	1
#22.		#19 OR #20 OR #21	59
#23.		cladribinum OR cladribine OR cladarine OR cladribine OR cladribina OR leustatin OR litak OR leustat OR movectro OR mylinax OR biodribin OR mavenclad	288
#24.	Kladrybina	RWJ-26251 OR 'RWJ 26251' OR RWJ26251	0
#25.		MeSH descriptor: [Cladribine]	88
#26.		#23 OR #24 OR #25	288
#27.		interferon* OR IFN* OR alfaferone OR referon-a OR alpheon	16 079
#28.	Interferon 2-alfa A	MeSH descriptor: [interferon]	5 855
#29.		#27 OR #28	16 079
#30.	Komparatory	Daunorubicin OR Daunomycin OR Rubidomycin OR Cerubidine OR Daunorubicine OR Acetyladriamycin OR Leukaemomycin OR Daunamycin OR Daunorubicinum OR Daunorubicina OR Daunorubicinum OR Cerubidin OR DaunoXome OR Rubomycin OR Daunoblastin* OR Anthracycline OR Rubomycin OR Anthracycline	3 252
#31.	Chemioterapia DA	MeSH descriptor: [Daunorubicin]	5 045
#32.	Daunorubicyna	NSC-82151 OR 'NSC 82151' OR NSC82151	8
#33.		#30 OR #31 OR #32	7 407
#34.	Cytarabina	cytarabin OR cytarabine OR 'Cytosine arabinoside' OR Ara-C OR Arabinocytidine OR Cytosar OR Arabinosylcytosine OR Aracytidine OR Cytarabin OR Cytarabioside OR Tarabine OR Alexan OR Udicol OR Spongocytidine OR Arabitin OR Aracytin OR Cytarabina OR Arafcyt OR Depocyt* OR Erpalfa OR Cytarabinum	2 970
#35.		MeSH descriptor: [Cytarabine]	1 180
#36.		#34 OR #35	2 970

Lp.	PICO	Kwerenda	Wynik
#37.		#34 AND #35	1 260
#38.		CPX-351	49
#39.		#37 OR #38	1 262
#40.		#26 OR #29 OR #39	17 574
#41.	Interwencja OR Komparatory	#22 OR #40	115
#42.	Populacja AND (Interwencja OR Komparatory)	#18 AND #41	47
Data przeszukania: 06.06.2018 r.			

Tabela 48.
Wyniki przeszukania w bazie Embase

Lp.	PICO	Kwerenda	Wynik
#1.		Systemic OR aggressive OR aggressive OR advance* AND [embase]/lim	1 692 994
#2.	Układowa mastocytoza (zaawansowana)	mastocytosis OR mastocytosis OR mastocytoses OR mastocytoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases)) AND [embase]/lim	22 403
#3.		#1 AND #2	5 724
#4.		'Mastocytosis Systemic'/exp AND [embase]/lim	2 238
#5.		#3 OR #4	5 724
#6.	Agresywna mastocytoza układowa	ASM AND [embase]/lim	58 448
#7.		#2 AND #6	267
#8.	Populacja Mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego	SM-AHN OR SM-AHNMD AND [embase]/lim	145
#9.		AHNMD.ti,ab OR AHN.ti,ab AND [embase]/lim	0
#10.		#8 OR #9	145
#11.		leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica AND [embase]/lim	386 765
#12.		(mast AND (cell OR cells)) OR MC AND [embase]/lim	158 337
#13.	Białaczka mastocytarna	#11 AND #12	6 069
#14.		MCL AND [embase]/lim	17 054
#15.		#11 AND #14	4 388
#16.		'Leukemia Mast-Cel'/exp AND [embase]/lim	0
#17.		#13 OR #15 OR #16	10 254
#18.		#5 OR #7 OR #10 OR #17	15 234
#19.	Interwencja	midostaurin OR rydapt AND [embase]/lim	1 824
#20.		PKC-412 OR PKC412 OR 'PKC 412' AND [embase]/lim	1 030
#21.		Cgp-41251 OR Cgp41251 OR 'Cgp 41251' AND [embase]/lim	228
#22.		#19 OR #20 OR #21	1 870

Lp.	PICO	Kwerenda	Wynik
#23.		cladribinum OR cladribine OR cladarine OR cladribine OR cladribina OR leustatin OR litak OR leustat OR movectro OR mylinax OR biodr bin OR mavenclad AND [embase]/lim	6 033
#24.	Kladrybina	RWJ-26251 OR 'RWJ 26251' OR RWJ26251 AND [embase]/lim	2
#25.		'Cladribine'/exp AND [embase]/lim	5 924
#26.		#23 OR #24 OR #25	6 033
#27.	Interferon 2-alfa A	interferon* OR IFN* OR alfaferone OR referon-a OR alpheon AND [embase]/lim	350 338
#28.		'interferons'/exp AND [embase]/lim	449 521
#29.		#27 OR #28	506 365
#30.	Komparatory Daunorubicyna	('daunorubicin'/exp OR daunorubicin OR 'daunomycin'/exp OR daunomycin OR 'rubidomycin'/exp OR rubidomycin OR 'cerubidine'/exp OR cerubidine OR 'daunorubicine'/exp OR daunorubicine OR acetyladriamycin OR leukaemomycin OR 'daunamycin'/exp OR daunamycin OR daunarubicinum OR 'daunorrubicina'/exp OR daunorrubicina OR daunorubicinum OR 'cerubidin'/exp OR cerubidin OR 'daunoxome'/exp OR daunoxome OR daunoblastin* OR anthracycline OR 'rubomycin'/exp OR rubomycin OR 'anthracycline'/exp OR anthracycline) AND [embase]/lim	53397
#31.		('daunorubicin'/exp OR 'daunorubicin') AND [embase]/lim	26176
#32.		('nsc 82151'/exp OR 'nsc 82151' OR 'nsc82151'/exp OR nsc82151) AND [embase]/lim	25297
#33.		#30 OR #31 OR #32	53398
#34.	Chemioterapia DA Cytarabina	('cytarabine'/exp OR cytarabine OR 'cytosine arabinoside'/exp OR 'cytosine arabinoside' OR 'ara c'/exp OR 'ara c' OR arabinocytidine OR 'cytosar'/exp OR cytosar OR 'arabinosylcytosine'/exp OR arabinosylcytosine OR 'aracytidine'/exp OR aracytidine OR 'cytarabin'/exp OR cytarabin OR 'cytarabinoside'/exp OR cytarabinoside OR 'tarabine'/exp OR tarabine OR 'alexan'/exp OR alexan OR 'udicil'/exp OR udicil OR spongocytidine OR 'arabitin'/exp OR arabitin OR 'aracytin'/exp OR aracytin OR cytarabina OR arafcyt OR depocyt* OR erpalfa OR 'cytarabinum'/exp OR cytarabinum) AND [embase]/lim	56494
#35.		('cytarabine'/exp OR 'cytarabine') AND [embase]/lim	55176
#36.		#34 OR #35	56494
#37.		#33 AND #36	16187
#38.		('cpx 351'/exp OR 'cpx 351') AND [embase]/lim	295
#39.		#37 OR #38	16192
#40.		#26 OR #29 OR #39	513177
#41.	Interwencja OR Komparatory	#22 OR #40	527883
#42.	Populacja AND (Interwencja OR Komparatory)	#18 AND #41	1985
#43.	Bez abstraktów	#42 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it)	1 590
Data przeszukania: 06.06.2018 r.			

Tabela 49.
Wyniki przeszukania abstraktów dla midostauryny w bazie Embase

Lp.	PICO	Kwerenda	Wynik
#1.		Systemic OR aggressive OR aggressive OR advance* AND [embase]/lim	1 692 994
#2.	Układowa mastocytoza (zaawansowana)	mastocytosis OR mastocitosis OR mastocytoses OR mastocitoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases)) AND [embase]/lim	22 403
#3.		#1 AND #2	5 724
#4.		'Mastocytosis Systemic'/exp AND [embase]/lim	2 238
#5.		#3 OR #4	5 724
#6.		Agresywna mastocytoza układowa	ASM AND [embase]/lim
#7.		#2 AND #6	267
#8.	Populacja Mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego	SM-AHN OR SM-AHNMD AND [embase]/lim	145
#9.		AHNMD.ti,ab OR AHN.ti,ab AND [embase]/lim	0
#10.		#8 OR #9	145
#11.		leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica AND [embase]/lim	386 765
#12.		(mast AND (cell OR cells)) OR MC AND [embase]/lim	158 337
#13.	Białaczka mastocytarna	#11 AND #12	6 069
#14.		MCL AND [embase]/lim	17 054
#15.		#11 AND #14	4 388
#16.		'Leukemia Mast-Cel'/exp AND [embase]/lim	0
#17.		#13 OR #15 OR #16	10 254
#18.		#5 OR #7 OR #10 OR #17	15 234
#19.	Interwencja	midostaurin OR rydapt AND [embase]/lim	1 824
#20.		PKC-412 OR PKC412 OR 'PKC 412' AND [embase]/lim	1 030
#21.		Cgp-41251 OR Cgp41251 OR 'Cgp 41251' AND [embase]/lim	228
#22.		#19 OR #20 OR #21	1 870
#23.	Populacja AND Interwencja	#18 AND #22	288
#24.	Abstrakty	#23 AND ('Conference Abstract'/it OR 'Conference Paper'/it)	88
Data przeszukania: 06.06.2018 r.			

A.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 50.
Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych

Źródło informacji medycznej	Włączone prace
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)	
ClinicalTrials.gov	2*
EU Clinical Trials Register	0
Novartis	0
FDA	2
EMA	2
Opracowania wtórne	
CRD	0
Data przeszukania: 06.06.2018	

* Nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań dla midostauryny w przedmiotowym wskazaniu.

Aneks B. Charakterystyka badań włączonych

B.1. Badania eksperymentalne

MIDO

Gotlib 2016 (NCT00782067) [3–6]

Jednoramienne badanie wieloośrodkowe fazy II, otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii MIDO u pacjentów ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 18 lat;
2. Zdiagnozowana ASM, SM-AHN lub MCL (zgodnie z kryteriami WHO; rozpoznać należy 1 kryterium większe + 1 kryterium mniejsze lub 3 kryteria mniejsze)^a;
3. Stan pacjenta 0-3 w skali ECOG;
4. Przewidywana długość życia > 12 tygodni;
5. Odstęp QT ≤ 450 ms w badaniu EKG;
6. Wyniki badań:
 - a. AST, ALT $\leq 5 \times$ ULN jeśli wzrost spowodowany jest wyłącznie mastocytozą lub $\leq 2,5 \times$ ULN;
 - b. Bilirubina w osoczu $\leq 3 \times$ ULN jeśli wzrost spowodowany jest wyłącznie mastocytozą lub $\leq 1,5 \times$ ULN;
 - c. Kreatynina w osoczu $\leq 2,0$ mg/dl;
7. Spełniony co najmniej 1 warunek z poniższych:
 - a. ≥ 1 mierzalny objaw C:
 - i. ANC $< 1000/\mu\text{l}$, hemoglobina $< 10\text{g/dl}$, lub płytki krwi $< 100\ 000/\mu\text{l}$,
 - ii. Powiększenie wątroby z zaburzeniem czynności wątroby (\pm wodobrzusze lub nadciśnienie wrotne),
 - iii. Namacalne powiększenie śledziony z hipersplenizmem,
 - iv. Zespół złego wchłaniania + obniżenie stężenia albumin we krwi i/lub znaczna utrata wagi,
 - v. Anemia zależna od przetoczeń (przetoczone ≥ 4 jednostki w ciągu 56 dni)

Kryteria wykluczenia

1. Zdiagnozowana inna ciężka choroba (z wyłączeniem nowotworu *in situ*) i/lub niestabilny stan pacjenta, które mogą wpłynąć na udział w badaniu (niekontrolowana cukrzyca, niekontrolowana aktywna infekcja);
2. Choroba sercowo-naczyniowa w tym zastoinowa niewydolność serca stopnia III lub IV wg. klasyfikacji NYHA lub frakcja wyrzutowa serca $< 50\%$, zawał serca w ostatnich 6 miesiącach, niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie;
3. Pacjenci z HIV lub aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby;
4. Kobiety ciężarne lub karmiące piersią, dorośli w wieku reprodukcyjnym niestosujący wystarczających metod antykoncepcyjnych;
5. Pacjenci z SM-AHN wymagający leczenia cytordeukcyjnego lub terapii celowanej;
6. Pacjenci z nawrotem choroby po wcześniejszych terapiach (≥ 3) z wyłączeniem pacjentów poddanych leczeniu podtrzymującemu;
7. Chemioterapia, terapia celowana, interferon- α , 2-CdA lub inne leki w fazie badań stosowane na 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki produktu;
8. Pacjenci ze zdiagnozowaną ASM z eozynofilią i rearanżacją FIP1L1-PDGFR α z wyłączeniem pacjentów, u których wykazano nawrót lub postęp choroby w przypadku wcześniejszego leczenia imatynem;
9. Wcześniejsze przyjmowanie MIDO;
10. Leczenie wspomagające krwiotwórczymi czynnikami wzrostu na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki produktu;
11. Pacjenci z naciekiem płucnym, włączając przypadki związane z infekcją (wyjątek stanowią pacjenci ze zdiagnozowanym wysiękiem opłucnowym związanym z mastocytozą).

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FAS	PEP
Liczebność grup	116	89
Płeć żeńska [%]	34	36

Gotlib 2016 (NCT00782067) [3–6]		
Wiek, mediana (zakres)	63 (25-82)	64 (25-82)
Ocena ECOG, n/N (%)	0 lub 1	77/116 (66)
	2 lub 3	39/116 (34)
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne, n/N (%)	TE	52/116 (45) ^b
	TN	64/116 (55)
Podtyp SM, n/N (%)	ASM	16/116 (14)
	SM-AHN	73/116 (63) ^c
	MCL	21/116 (18)
	bd	6/116 (5)
Mutacja KIT D816, n/N (%)	Tak	98/116 (84)
	Nie	13/116 (11)
	Brak danych	5/116 (4)
Tryptaza w surowicy, mediana (zakres) [µg/l]	200 (2 – 12 069)	236 (27 – 12 069)
Interwencja		
Schemat leczenia	MIDO w ciągłych 28-dniowych cyklach do czasu progresji choroby, zgonu, przekroczenia dopuszczalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody	
Dawkowanie	MIDO 100 mg BID. W przypadku wystąpienia toksyczności możliwa redukcja dawki do 50 mg BID lub wstrzymanie terapii do 21 dni.	
Kointerwencje	Niedozwolone stosowanie leków antyneoplastycznych; pacjenci przyjmujący glikokortykoidy (prednizon w dawce >10 mg dziennie lub równoważność ≥1 cyklu) wyłączani byli z oceny odpowiedzi; profilaktyka przeciwwymiotna została wprowadzona u wszystkich pacjentów	
Czas trwania badania	5 lat od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku przez ostatniego z pacjentów lub do czasu utraty z badania wszystkich pacjentów – cokolwiek będzie pierwsze.	
	Data zamknięcia bazy danych: 01.12.2014	
	Mediana FU: 43 mies. (29-70)	
	Pacjenci kontynuujący leczenie w dniu zamknięcia bazy: 21 FAS w tym 15 z PEP	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID	
Skrócony opis metodyki badania	2 etapowe badanie adaptacyjne wg Fleminga z fazą przedłużoną, niezaślepienie, jednoramienne	
Testowana hipoteza wyjściowa	H_0 na 1 etapie: ORR <30%	
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> FAS – wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania, u których możliwe było dokonanie oceny; podstawa analizy bezpieczeństwa PEP – pacjenci z ≥1 mierzalnym objawem C lub anemią zależną od przetoczeń, u których możliwe było oznaczenie odpowiedzi zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi Valenta i Chesona; PPS (<i>per protocol</i>) – jw. + brak odchyżeń od protokołu dot. terapii towarzyszących 	

Gotlib 2016 (NCT00782067) [3–6]

Zaprzestanie leczenia (%)	95/116 (82) – opisano prawidłowo: 44 pts – progresja 28 pts – AE 10 pts - wycofanie zgody 8 pts - zgon 2 pts – naruszenie protokołu 1 pts – utrata z okresu obserwacji 1 pts – problemy administracyjne 1 pts – Nieprawidłowe wyniki badań
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierano systematycznie do 28 dnia od zakończenia terapii, klasyfikacja AE w oparciu o słownik MedDRA (nie podano wersji) oraz CTCAE v 3.0
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (29 ośrodków w 12 krajach: USA, Australia, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Norwegia, Polska, Turcja, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals
Oceniane punkty końcowe	I-rz. PK: ORR po zakończonych 6 cyklach terapii Pozostałe PK: DOR, TTR, PFS, OR, PRO, odpowiedź histopatologiczna, bezpieczeństwo

- a) Oryginalny zapis w protokole: ASM lub MCL ± AHN; ze względu na fakt, iż zgodnie z klasyfikacją WHO rozpoznanie ASM lub MCL z definicji wyklucza AHN u pacjentów dokonano ponownego rozpoznania histopatologicznego podtypu SM przez centralną komisję;
b) 15% pts przyjmowało wcześniej inhibitory kinazy tyrozynowej, 14% 2-CdA, 11% interferon;
c) Do najczęstszych chorób nowotworowych należały CMML oraz MDS/MPN.

DeAngelo 2017 (NCT00233454) [3, 4, 7, 8]

Jednoramienne badanie wieloośrodkowe fazy II, otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii MIDO u pacjentów ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 18 lat;
2. Stan pacjenta $\geq 30\%$ w skala sprawności Karnofsky'ego (odpowiednik 0-3 w skali ECOG);
3. Zdiagnozowana i potwierdzona badaniem histopatologicznym ASM, SM-AHN lub MCL, niezależnie od statusu mutacji KIT D816V;
4. Obecność ≥ 1 objawu C;
5. Kreatynina w surowicy $\leq 2,0$ mg/dl;
6. Enzymy wątrobowe w normie lub podwyższone $\leq 4x$ ULN (ALT, AST i/lub bilirubina) jeśli w wyniku AdvSM;
7. Brak aktywnej choroby płuc, chyba że w wyniku AdvSM.

Kryteria wykluczenia

1. Ciąża i karmienie piersią;
2. Chemioterapia, terapia celowana, interferon- α , 2-CdA lub inne leki w fazie badań stosowane na 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki produktu;
3. Leczenie wspomagające krwiotwórczymi czynnikami wzrostu na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki produktu;
4. Pacjenci z HIV lub aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby;
5. Zdiagnozowana inna ciężka choroba i/lub niestabilny stan pacjenta (niekontrolowana cukrzyca);
6. Choroba sercowo-naczyniowa w tym zastoinowa niewydolność serca stopnia III lub IV wg. klasyfikacji NYHA lub frakcja wyrzutowa serca $< 50\%$, zawał serca w ostatnich 6 miesiącach, niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie;
7. Inna choroba z zajęciem centralnego układu nerwowego.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	AdvSM
Liczebność grup	26
Płeć żeńska [%]	42
Wiek, mediana (zakres)	65 (24-79)

DeAngelo 2017 (NCT00233454) [3, 4, 7, 8]		
Ocena ECOG [%]	0 lub 1	12/26 (46)
	2 lub 3	14/26 (54)
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [%]	TE	21/26 (81) ^a
	TN	5/26 (19)
Podtyp SM [%]	ASM	3/26 (12)
	SM-AHN	17/26 (65) ^b
	MCL	6/26 (23)
Mutacja KIT D816 [%]	Tak	20/26 (77)
	Nie	5/26 (19)
	Brak danych lub inna mutacja KIT	1/26 (4)
Tryptaza w surowicy, mediana (zakres) [ng/ml]	323 (22 – 1255)	
Interwencja		
Schemat leczenia	MIDO w ciągłych 28-dniowych cyklach do ukończenia cyklu 12.	
	<p>Pacjentów, u których nie odnotowano częściowej lub pełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu 2 cyklu dyskwalifikowano z dalszego badania.</p> <p>Pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się na koniec 12 cyklu, mogli kontynuować leczenie (w fazie przedłużonej badania) do czasu konieczności włączenia chemioterapii, progresji AdvSM lub AHN, wystąpienia nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu, wycofania zgody</p>	
Dawkowanie	<p>MIDO 100 mg BID</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności możliwe wstrzymanie terapii do 14 dni i następnie redukcja dawki do 50 mg BID do czasu rozpoczęcia kolejnego cyklu.</p>	
Kointerwencje	Dozwolone było przyjmowanie glikokortykoidów i leków przeciwwymiotnych	
Czas trwania badania	12 cykli leczenia (faza podstawowa) + faza przedłużona (nie określono maksymalnego czasu leczenia w badaniu)	
	Data zamknięcia bazy danych: 01.03.2017	
	Mediana FU: 124 mies. (82-140)	
	Pacjenci kontynuujący leczenie w dniu zamknięcia bazy: 2	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID	
Skrócony opis metodyki badania	2 etapowe badanie metodą Simona z fazą przedłużoną, niezaślepienie, jednoramiennie, inicjowane przez badaczy	
Testowana hipoteza wyjściowa	$H_0: ORR \leq 10\%$	
Metoda analizy wyników	ITT	
Zaprzestanie leczenia, n/N (%)	<p>Opisano prawidłowo:</p> <p>8/26 (31) – niezadowolające wyn ki leczenia w opinii badacza</p> <p>6/26 (23) – AE</p> <p>7/26 (27) – progresja AdvSM lub AHN</p> <p>3/26 (12) – wycofanie zgody</p>	
Metody implementacji danych utraconych	bd	

DeAngelo 2017 (NCT00233454) [3, 4, 7, 8]	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierano systematycznie do 28 dnia od zakończenia terapii, klasyfikacja AE w oparciu o słownik MedDRA (nie podano wersji) oraz CTCAE v 3.0 i 4.0
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (3 ośrodki w USA)
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals
Oceniane punkty końcowe	I-rz. PK: ORR po zakończonych 12 cyklach terapii Pozostałe PK: DOR, TTD, PFS, OS, odpowiedź histopatologiczna, bezpieczeństwo

- a) 50% pts przyjmowało wcześniej inhibitory kinazy tyrozynowej, 19% 2-CdA, 12% interferon;
b) Do najczęstszych chorób nowotworowych należały CMML oraz MDS/MPN.

2-CdA

Bohm 2010 [9]			
Jednoośrodkowe badanie jednoramienne zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii 2-CdA u pacjentów ze zdiagnozowaną AdvSM.			
Kryteria włączenia			
1. Potwierdzona choroba wg. kryteriów Valent; 2. Pisemna zgoda na udział w badaniu.			
Kryteria wykluczenia			
bd			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji		AdvSM	Uwzględnione w analizie ASM
Liczebność grup		7	4
Płeć żeńska [%]		43	25
Wiek, mediana (zakres)		42 (21-71)	47 (21-71)
Ocena ECOG [%]		bd	
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [%]	TE	100 ^a	100 ^a
	TN	0	0
Podtyp zaawansowanej mastocytozy układowej [%]	ASM	4/7 (57)	
	SM-AHN	0/7 (0)	
	MCL		
	Inny	3/7 (43)	
Mutacja KIT D816 [%]		6/7 (86)	3/4 (75)
Tryptaza w surowicy, mediana (zakres) [ng/ml]		256 [54-1432]	271 [54-1432]
Interwencja			
Schemat leczenia	2-CdA w 5- dniowych cyklach		
Dawkowanie	0,13 mg/kg/dzień w postaci wlewu dożylnego (2h) przez 5 dni w tygodniu		

Bohm 2010 [9]	
Kointerwencje	Antagoniści receptora histaminowego; prednizolon lub metyloprednizolon
Okres interwencji/badania	3-8 pełnych cykli
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>bd</i>
Skrócony opis metodyki badania	<i>Jednoramienne badanie otwartej próby</i>
Metoda analizy wyników	ITT ^b
Utrata z badania (%)	0/7
Metody implementacji danych utraconych	nd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bd, klasyfikacja nasilenia zgodna z WHO
Lokalizacja badania	Austria; brak danych dot. ośrodków
Sponsor badania	Grant <i>Forderung der Wissenschaftlichen Forschung in Osterreich</i> ; <i>Center of Molecular Medicine, Austrian Academy of Sciences</i>
Oceniane punkty końcowe	ORR, TTR, OS, odpowiedź histopatologiczna, bezpieczeństwo

a) Wszyscy pacjenci przyjmowali wcześniej IFN+prednizolon;

b) W ramach niniejszej analizy uwzględniano wyłącznie grupę pacjentów z rozpoznaniem ASM lub SM-AHN.

Kluin-Nelemans 2003 [10]				
Badanie pilotażowe zaprojektowane w celu wykazania skuteczności 2-CdA w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną SM				
Kryteria włączenia				
1. Pacjenci ze zdiagnozowaną mastocytozą systemową o nasileniu, dla którego zalecane jest leczenie cytostatykami; 2. Diagnoza potwierdzona biopsją tkanek i sklasyfikowanie wg kryteriów WHO.				
Kryteria wykluczenia				
<i>bd</i>				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	SM	Uwzględnione w analizie		
		ASM	SM-AHN	
Liczebność grup	10	3	3	
Płeć żeńska [%]	60	67	33	
Wiek, mediana (zakres)	53 (32-75)	46 (32-51)	54 (44-64)	
Ocena ECOG [%]		<i>bd</i>		
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [%]	3/10 (30) ^a	1/3 (33)	1/3 (33)	
Podtyp SM [%]	ASM	3/10 (30)		
	SM-AHN	3/10 (30) ^b		
	MCL	0		
	Inny	4/10 (40)		
Mutacja KIT D816 [%]	TAK	3/10 (30)	2/3 (67)	1/3 (33)
	NIE	1/10 (10)	0	1/3 (33)

Kluin-Nelemans 2003 [10]			
	Nie oznaczono	6/10 (60)	1/3 (33)
	Tryptaza w surowicy mediana [µg/l] (zakres)	[34-497]	224 [165-497]
			170 [100-270]
Interwencja			
Schemat leczenia	2-CdA w 5- dniowych cyklach powtarzanych co 4-6 tygodni; możliwość wydłużenia przerwy przy objawach supresji szpiku kostnego		
Dawkowanie	0,13 mg/kg m.c. w postaci w 2 godzinnej infuzji dożylniej, przez 5 dni w tygodniu		
Kointerwencje	Premedykacja: leki przeciwhistaminowe (najczęściej klemastyna 1-2 mg dożylnie), kortykosteroidy (dożylnie 5 mg deksametazon lub 25 mg prednizolonu) Kointerwencje: flukonazol i kotrimoksazol; część pacjentów otrzymywała profilaktykę w postaci walacyklowiru		
Okres interwencji/FU	6 pełnych cykli + FU (nie określono maksymalnego czasu obserwacji)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>bd</i>		
Skrócony opis metodyki badania	Badanie pilotażowe, niezaślepienie, jednoramienne		
Metoda analizy wyników	ITT ^c		
Utrata z badania (%)	1/10 (10) – utrata po 3 cyklach terapii (AE) – pacjent z SM-AHN		
Metody implementacji danych utraconych	<i>bd</i>		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	<i>bd</i>		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)		
Sponsor badania	Noarber Foundation		
Oceniane punkty końcowe	ORR po zakończonych 6 cyklach terapii, TTR, odpowiedź histopatologiczna, ocena objawów związanych z uwalnianiem histaminy, bezpieczeństwo		

a) Pacjenci przyjmowali terapię cytotoredukcyjną zawierającą IFN-α + prednizon (2 pts) lub hydroksymocznik (1 pts);

b) 2 pts z CML, 1 pts MDS;

c) W ramach niniejszej analizy uwzględniano wyłącznie grupę pacjentów z rozpoznaniem ASM lub SM-AHN.

IFNα

Casassus 2002 [11]	
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie jednoramienne zaprojektowane w celu oceny terapii IFN-α pacjentów ze zdiagnozowaną mastocytą	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> ≥18 lat; Zdiagnozowana mastocytota systemowa (zdefiniowana jako zajęcie szpiku kostnego z okołobelczkowymi agregatami lub rozlanym naciekiem komórek tucznych i ≥1 ogniskowym obszarem zwłóknienia w połączeniu z ≥1 histologicznie potwierdzoną zmianą skórną, np. pokrzywka barwnikowa lub postać telangiektatyczna i/lub ≥1 z następujących nieprawidłowości klinicznych - pomimo terapii antagonistami receptora histaminowego: przedłużone zaczerwienienie, świąd, objaw Dariera, niedociśnienie tętnicze, omdlenia, przemijający tachykardia, napadowe skurcze brzucha, wymioty, biegunka, przewlekły ból kości ze zmianami radiograficznymi lub powiększona śledziona, wątroba lub obwodowe węzły chłonne); Pisemna zgoda na udział w badaniu; Przewidywana długość życia ≥1 roku; Zakończenie terapii kortykosteroidami w momencie rozpoczęcia badania. 	

Casassus 2002 [11]		
Kryteria wykluczenia		
1. Pacjenci leczeni uprzednio cytostatykami; 2. Przebyta depresja, zaburzenia psychiczne; 3. Zaburzenia czynności wątroby, nerek, układu sercowo-naczyniowego; 4. Kobiety w ciąży.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	SM	Uwzględnione w analizie
		ASM
Liczebność grup	20	16
Płeć żeńska [%]	65	bd
Wiek, mediana (zakres)	51 (33-76)	bd
Ocena ECOG [%]		bd
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [%]	TE	0/20
	TN	20/20 (100)
	ASM	16/20 (80)
Podtyp SM [%]	SM-AHN	0
	MCL	0
	Inny	4/20 (20)
	Mutacja KIT D816 [%]	
Tryptaza w surowicy, mediana (zakres) [ng/ml]	10,1 (7,2–17,2)	bd
Interwencja		
Schemat leczenia	IFN- α 2b (Intron A) podskórnie każdego dnia	
Dawkowanie	1 mln U/d–5 mln U/m ² powierzchni ciała dziennie zgodnie ze schematem wprowadzania: 1 mln U/d w pierwszym tygodniu; 3 mln U/d w drugim tygodniu ; 3 mln U/m ² powierzchni ciała dziennie w trzecim i czwartym tygodniu; 5 mln U/m ² powierzchni ciała dziennie do czasu utrzymania stanu tolerancji u pacjentów W przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej, przywracano dawkowanie z poprzedniego kroku. Leczenie przerywano, gdy wystąpiła choroba niedokrwienności serca, depresja, poważna cytopenia, niepowodzenie leczenia, wycofanie zgody.	
Kointerwencje	Niedozwolone stosowanie kortykosteroidów.	
Okres interwencji/FU	6 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Skrócony opis metodyki badania	Badanie jednoramienne, niezaślepienie	
Metoda analizy wyników	ITT ^a , mITT ^a – pacjenci, którzy przyjmowali IFN przez cały okres trwania badania	

Casassus 2002 [11]	
Utrata z badania (%)	7/20 (35) – opisane prawidłowo (2-zgon; 5-AE)
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (11 ośrodków: Francja)
Sponsor badania	Lek dostarczył Schering-Plough Corporation
Oceniane punkty końcowe	ORR po zakończonych 6 mies. terapii, odpowiedź histopatologiczna, ocena objawów związanych z uwalnianiem histaminy, bezpieczeństwo

a) W ramach niniejszej analizy uwzględniano wyłącznie grupę pacjentów z rozpoznaniem ASM.

B.2. Badania RWD

MIDO

CEREMAST 2017 [12, 13]		
<p>Prospektywne badanie z historyczną grupą kontrolną, zaprojektowane w celu porównania efektywności i bezpieczeństwa MIDO w rzeczywistej praktyce klinicznej we Francji (w ramach programu <i>compassionate use</i>) a dotychczas stosowanym podejściem terapeutycznym.</p>		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> Zdiagnozowana AdvSM zgodnie z kryteriami WHO; W przypadku pts leczonych MIDO pisemna zgoda na udział w badaniu. 		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Midostauryna	Historyczna kontrola
Liczebność grup	28	44
Płeć żeńska [%]	15	39
Wiek, mediana (zakres)	67 (29-85)	bd
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [%]	TE ^a	28/28 (100)
	TN	0
Podtyp SM [%]	ASM	4/28 (14)
	SM-AHN	18/28 (64)
	MCL	3/28 (11)
	Inne	3/28 (11)
Mutacja KIT D816 [%]	27/28 (97)	37/44 (84)
Tryptaza w surowicy, mediana (zakres) [ng/ml]	200 (85–2 000)	103 (4–900)

CEREMAST 2017 [12, 13]		
Interwencja		
Schemat leczenia	MIDO w ciągłych 28-dniowych cyklach	bd
Dawkowanie	MIDO 100 mg BID redukcja dawki w przypadku AE	bd
Kointerwencje	GKS tylko w sytuacji zagrożenia życia, <2 mies.	bd
Czas trwania badania (mies.) [zakres]	Mediana FU: 18,5 (3-36) Data zamknięcia bazy danych: 04.2015	bd
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIIC
Testowana hipoteza wyjściowa		bd
Metoda analizy wyników		bd
Utrata z badania (%)	5/28 (18%) – AE w grupie MIDO; bd dot. grupy kontrolnej	
Metody implementacji danych utraconych		bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		bd
Lokalizacja badania		Bd dot. liczby ośrodków (Francja)
Sponsor badania		Novartis
Oceniane punkty końcowe	ORR, TTR, DOR, OS	

a) Uwzględniono GKS.

Papayanidis 2014 (Italian Compassionate Use Program) [14]		
Jednośrodkowe badanie skonstruowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii MIDO w populacji pacjentów z ASM leczonych w ramach programu <i>compassionate use</i>		
Kryteria włączenia		
1. Zdiagnozowane ASM i kwalifikacja do programu <i>compassionate use</i> .		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		ASM
Liczebność grup		9
Płeć żeńska [%]		bd
Wiek, mediana (zakres)		60 (39-75)
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [%]	TE	9/9 (100) ^a
	TN	0
	ASM	9/9 (100)
Podtyp SM [%]	SM-AHN	0/9 (0)
	MCL	
Mutacja KIT D816 [%]		8/9 (89)

Papayanidis 2014 (<i>Italian Compassionate Use Program</i>) [14]	
Tryptaza w surowicy, mediana (zakres) [ng/ml]	100 (19,3–1160)
Interwencja	
Schemat leczenia	MIDO w ciągłych 28-dniowych cyklach
Dawkowanie	MIDO 100 mg BID
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/badania; mediana [zakres]	517 dni [327-970+]/bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	mITT – pts dla których dostępne były dane dot. odpowiedzi na leczenie
Utrata z badania (%)	2/9 (22) – brak możliwości oceny odpowiedzi
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Włochy)
Sponsor badania	Grant: European LeukemiaNet, AIRC, AIL, PRIN 2010-2011, University of Bologna, FP7 NGS-PTL project
Oceniane punkty końcowe	ORR, bezpieczeństwo

a) W populacja pacjentów ze zdiagnozowanym ASM (n = 12) 56% pts przyjmowało IFN α , 11% imatynib i 33% 2-CdA;

Jawhar-MCL 2017 [15]		
Jednośrodkowe badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności różnych form terapii w populacji pacjentów z MCL \pm AHN		
Kryteria włączenia		
1. MCL zdiagnozowana na podstawie biopsji szp ku i rozmazu (wg kryteriów WHO) w latach 2008-2016; 2. Włączenie do rejestru: <i>German Registry on Disorders of Eosinophils and Mast Cell</i> .		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	MCL	
Liczebność grup	28	
Płeć żeńska [%]	43	
Wiek (zakres)	67 (45-82)	
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [%]	TE	7/25 (28) ^a
	TN	18/25 (72) ^a
Podtyp SM [%]	ASM	0/28 (0)
	SM-AHN	0/28 (0)
	MCL	28/28 (100) ^{bcd}
Mutacja KIT D816 [%]	19/28 (68)	

Jawhar-MCL 2017 [15]	
Tryptaza w surowicy, mediana (zakres) [ng/ml]	520 [157-1854]
Interwencja	
Schemat leczenia	MIDO (n = 23)^{ef} 2-CdA (n = 12)
Dawkowanie	bd
Kointerwencje	bd
Czas trwania badania	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	1/28 (4) – zgon przed rozpoczęciem terapii 2/28 (7) – brak możliwości rozpoczęcia leczenia cytotoredukcyjnego
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	bd
Sponsor badania	Grant: 'Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.' (grant n. DJCLS R 13/05), the SEED program of the Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, the Austrian Science Fund (FWF) SFB project F4704-B20
Oceniane punkty końcowe	ORR, OS

- a) Populacja pacjentów poddanych terapii cytotoredukcyjnej;
b) W tym 16 pts z MCL rozpoznany *de novo* oraz 12 pts z wtórnym MCL rozwiniętym z ASM lub SM-AHN;
c) U 20 pts (71%) zdiagnozowano MCL-AHN; Wg wcześniejszej klasyfikacji SM WHO z 2008 roku MCL i MCL-AHN stanowiły pokrewne rozpoznania. Rozróżnienie MCL od SM-AHN jest wyzwaniem wymagającym szczegółowych badań laboratoryjnych z wykorzystaniem cytologii, cytochemii, histopatologii, immunohistochemii, immunofenotypii i badań genetycznych, stąd autorzy niniejszej analizy nie zdecydowali się w oparciu o dostępne dane na rozdzielnie pacjentów na podgrupę z MCL i SM-AHN zgodne z aktualną klasyfikacją [16, 17].
d) Do najczęstszych chorób nowotworowych należały CMML oraz MDS/MPN
e) W ramach badania klinicznego (n = 9) oraz programu *compassionate use* (n = 14);
f) W analizie uwzględniono wyłącznie 16 pacjentów z pierwotnie rozpoznany MCL leczonych MIDO w I lub II linii leczenia.

Jawhar-SM 2017 [18]	
Jednośrodkowe badanie jednoramienne, zaprojektowane w celu oceny skuteczności terapii MIDO u pacjentów z AdvSM w zależności od mutacji genowych	
Kryteria włączenia	
1. Analogiczne jak w badaniu Gotl b 2016; 2. Terapia MIDO w latach 2009-2015.	
Kryteria wykluczenia	
1. Analogiczne jak w badaniu Gotl b 2016.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	AdvSM^a
Liczebność grup	35
Płeć żeńska [%]	31
Wiek, mediana (zakres)	67 (48-76)

Jawhar-SM 2017 [18]		
Ocena ECOG	0 lub 1	bd
	2 lub 3	bd
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [%]	TE	15/35 (43)
	TN	20/35 (57)
Podtyp SM [%]	ASM	4/35 (11)
	SM-AHN	27/35 (77) ^{bc}
	MCL	4/35 (11)
Mutacja KIT D816 [%]		36/38 (95)
Tryptaza w surowicy, mediana (zakres) [µg/D]		246 (33-1690)
Interwencja		
Schemat leczenia	MIDO: Analogiczne jak w badaniu Gotlib 2016 ^d	
Dawkowanie	MIDO 100 mg BID	
Kointerwencje	bd	
Czas trwania badania	bd; pacjenci kontynuujący leczenie w dniu zamknięcia bazy: 11	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVC	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	mITT – pacjenci przyjmujący MIDO ≥ 4 mies.	
Utrata z badania (%)	3/38 (8%) – przerwanie terapii w trakcie pierwszych 4 mies. MIDO (AE)	
Metody implementacji danych utraconych	Nie implementowano	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	Grant: 'Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.' (grant n. DJCLS R 13/05), the SEED program of the Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University	
Oceniane punkty końcowe	ORR, OS	

a) Dotyczy 35 z 38 pts przyjmujących MIDO ≥ 4 mies.;

b) W tym SM-AHN (20 pts), MCL-AHN (7 pts);

c) Do najczęstszych chorób nowotworowych należały CMML oraz MDS/MPN;

d) W ramach badania klinicznego (n = 20) oraz programu *compassionate use* (n = 18).

Porównawcze

Lim 2009 [22]	
Retrospektywne badanie jednośrodkowe zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii cytoredukcyjnych w leczeniu mastocytozy systemowej.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥18 lat; 2. Zdiagnozowana SM od stycznia 1976 do października 2007 zgodnie z kryteriami WHO, potwierdzona badaniem szp ku kostnego przed rozpoczęciem terapii; 3. Przyjęta ≥1 dawka leczenia cytoredukcyjnego. 	

Lim 2009 [22]

Kryteria wykluczenia

1. Pacjenci ze zdiagnozowaną mutacją FIP1L1-PDGFR.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	SM	Uwzględnione w analizie	
		ASM	SM-AHN
Liczebność grup	108	12 ^a	31 ^b
Płeć żeńska [%]	41		
Wiek, mediana (zakres)	62 [21-85]		
Ocena ECOG [%]	bd		bd
Wcześniejsze leczenie [%]	TE	19/108 (18)	
	TN	89/108 (82)	
Podtyp SM [%]	ASM	15 (14)	
	SM-AHN	68 (63) ^c	nd
	MCL	3 (3)	
	Inny	22 (20)	
Mutacja KIT D816 [%]	46 (71) ^d		Bd3
Tryptaza w surowicy, mediana [ng/ml] (zakres)	125,5 [5,2–2 000]		
Interwencja			
Schemat leczenia i dawkowanie ^e	IFN α : 0,5–10 mln U dziennie, 3 razy w tygodniu (\pm) prednizon (20/108): 20–60 mg dziennie, minimalizacja dawki u wybranych pacjentów w trakcie terapii 2-CdA: 5 mg/m ² dziennie lub 0,13–0,17 mg/kg dziennie przez 5 dni w dożylnych wlewach (2h)		
Kointerwencje	Pacjenci przyjmujący IFN α mogli przyjmować GKS		
Mediana okresu interwencji [zakres]	Mediana [zakres] przyjętych cykli w SM: 3 [1-9]		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIID		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Metoda analizy wyników	Pacjenci, dla których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie		
Utrata z badania (%)	7/47 (15) – brak możliwości oceny w grupie IFN α 4/26 (15) – brak możliwości oceny w grupie 2-CdA 4/30 (13) – brak możliwości oceny w grupie hydroksymocznika 5/27 (19) – brak możliwości oceny w grupie imatynibu 13/108 (12) – zastosowano inne terapie		
Metody implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)		
Sponsor badania	bd		
Oceniane punkty końcowe	ORR, DOR, bezpieczeństwo		

- a) W tym: 10 pts przyjmowało IFN α , 2 pts 2-CdA;
 b) W tym 20 pts przyjmowało IFN α , 11 pts 2-CdA;
 c) Do najczęstszych chorób nowotworowych należały MDS/MPN oraz CMML;
 d) Dotyczy 69 pacjentów poddanych diagnostyce pod kątem mutacji c-KIT;
 e) Pozostałe terapie: hydroksymocznik (30/108 pts.), imatynib (27/108 pts.), inne (13/108 pts.) – wyłączone z dalszej analizy.

2-CdA

Barete 2016 [19]			
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii 2-CdA u pacjentów ze zdiagnozowaną mastocytozą układową w latach 03.2001 do 06.2010			
Kryteria włączenia			
1. Zdiagnozowana zgodnie z kryteriami WHO SM; 2. Rejestracja w CEREMAST; 3. Przyjęcie ≥ 1 dawki produktu.			
Kryteria wykluczenia			
bd			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	SM	Uwzględnione w analizie	
		ASM	SM-AHN
Liczebność grup	68	14	17
Płeć żeńska [%]	51		bd
Wiek, mediana (zakres)	54 (17-83)		bd
Ocena ECOG [%]	0 lub 1	bd	
	2 lub 3		
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [%]	TE	34/68 (50) ^a	11/32 (34)
	TN	34/68 (50)	21/32 (66)
Podtyp SM [%]	ASM	14/68 (21)	
	SM-AHN	17/68 (25) ^{bc}	
	MCL	1/68 (1)	
	Inny	36/68 (53)	
Mutacja KIT D816 [%]	58/68 (81)		bd
Tryptaza w surowicy, mediana [$\mu\text{g/l}$] (zakres)	78 [2,7-1240] ^d		bd
Interwencja			
Schemat leczenia	2-CdA w 1-9 cyklach w odstępach 4-12 tygodniowych		
Dawkowanie	0,14 mg/kg/d w 2 godzinnej infuzji dożylniej (Leustatine) lub iniekcji podskórnej (Litak) przez 1 do 5 dni (uzależnione od drogi podania) Możliwe było ponowne włączenie kladrybiny po nawrocie choroby		
Kointerwencje	Kotrimoksazol i walacyklowir w trakcie i przez 18 mies. po przyjęciu ostatniej dawki		
Okres interwencji/FU	1-9 cykli/ pacjenci obserwowani do 30.10.2011		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVA		

Barete 2016 [19]	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	mITT/ITT ^e – skuteczność; część wyników wyłącznie dla pts z pełnym FU; ITT - bezpieczeństwo
Utrata z badania, n/N (%)	2/68 (3%) – opis prawidłowy utrata z okresu FU po 1 i 6 mies. od ostatniej dawki
Metody implementacji danych utraconych	Wykluczenie danych utraconych w okresie FU
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Ostra toksyczność (podczas leczenia) oraz późna (do 3 mies. po zakończeniu terapii) klasyfikowana zgodnie z CTCAE v3;
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)
Sponsor badania	Grant: <i>Societe Française de Dermatologie (S.F.D.)</i> , CEREMAST, INSERM, <i>Ligue Nationale Contre le Cancer Equipe Labellisee</i>
Oceniane punkty końcowe	I-rz. PK: ORR po 2 mies. od zakończenia terapii Pozostałe PK: DOR/RFS, OS, odpowiedź histopatologiczna, bezpieczeństwo

- a) 19% pts przyjmowało wcześniej IFN- α , 24% inhibitory kinazy tyrozynowej, 7% talidomid, 4% hydroksymocznik;
b) Do najczęstszych chorób nowotworowych należały MDS/MPN oraz CMML;
c) 11 pts zakwalifikowano jako ASM-AHN, 6 jako ISM/SSM-AHN;
d) Dane dla 54 pts.;
e) W ramach niniejszej analizy uwzględniano wyłącznie grupę pacjentów z rozpoznaniem AdvSM.

IFN α

Hauswirth 2004 [20]		
Obserwacyjne badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności terapii IFN α \pm prednizolon		
Kryteria włączenia		
1. Zdiagnozowana ASM \pm AHN.		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	AdvSM	
Liczebność grup	5	
Płeć żeńska [%]	40	
Wiek, mediana (zakres)	bd	
Ocena ECOG [%]	0 lub 1	bd
	2 lub 3	
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne[%]	TE	0/5
	TN	5/5 (100)
Podtyp SM [%]	ASM	3/5 (60)
	SM-AHN	2/5 (40) ^a
	MCL	0
	Inny	0
	Mutacja KIT D816 [%]	bd
Tryptaza w surowicy, mediana [μ g/l] (zakres)	bd	

Hauswirth 2004 [20]	
Interwencja	
Schemat leczenia	IFN α -2b \pm prednizolon ^b
Dawkowanie	Wyjściowo: IFN- α 2b: 3x3 mln U tygodniowo \pm prednizolon 50 mg dziennie
Kointerwencje	Leki przeciwhistaminowe, paracetamol, bisfosfony
Mediana okresu obserwacji [zakres]	18 [6–29] mies.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVA
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	ITT
Utrata z badania (%)	0/5
Metody implementacji danych utraconych	nd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Austria (jednośrodkowe)
Sponsor badania	bd
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź kliniczna, TTR, odpowiedź histopatologiczna, bezpieczeństwo

a) 2/5 pacjentów dodatkowo zdiagnozowanych pod kątem przewlekłej białaczki mielomonocytovej.

b) IFN- α w monoterapii u jednego z pacjentów.

c) Dawki terapeutyczne były redukowane/zwiększane w trakcie trwania leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej i stanu pacjenta.

Hennessy 2004 [21]			
Retrospektywna analiza postępowania terapeutycznego u pacjentów ze zdiagnozowaną mastocytozą w klinice MDACC			
Kryteria włączenia			
1. Pacjenci leczeni na SM w latach 1944-2002 w klinice MDACC z ≥ 1 objawem C.			
Kryteria wykluczenia			
bd			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	SM	Uwzględnione w analizie ^a	
		ASM	SM-AHN
Liczebność grup	15	8	1
Płeć żeńska [%]	27	50	0
Wiek, mediana (zakres) ^b	58 [31-80]	64 [42-80]	61
Ocena ECOG [%]	0 lub 1		bd
	2 lub 3	bd	
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [%]	TE	2/8 (25)	0
	TN	12/15 (80)	1/1 (100)
Podtyp SM [%]	ASM	8/15 (53)	
	SM-AHN	3/15 (20)	nd

Hennessy 2004 [21]	
MCL	1/15 (7)
inne	3/15 (20)
Mutacja KIT D816 [%]	bd
Tryptaza w surowicy, mediana [µg/l] (zakres)	bd
Interwencja^a	
Schemat leczenia	IFN podskórnie codziennie lub 3-5 razy w tygodniu
Dawkowanie	IFN 9-27 mU tygodniowo
Kointerwencje	1 pts w czasie leczenia IFN przyjmował dodatkowo hydroksymoczn k i prednizon, 1 pts prednizon
Średni okres obserwacji [zakres]	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVA
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)
Sponsor badania	bd
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo

a) W niniejszej analizie uwzględniono pts leczonych IFN;

b) Wiek w momencie rozpoznania.

Aneks C. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

C.1. Ocena wiarygodności badań eksperymentalnych

Pytanie	Gotlib 2016	DeAngelo 2017	Bohm 2010	Kluin-Nelemans 2003	Casassus 2002
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	0	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	0	0	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	0	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1
SUMA	7/8	7/8	5/8	5/8	8/8

C.2. Ocena wiarygodności badań RWD

Pytanie	CEREMAST	Papayannidis 2014	Jawhar-SM 2017	Jawhar-MCL 2017	Lim 2009	Barete 2015	Hauswirth 2004	Hennessy 2004
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0	0	0	0	0	1	0	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1	0	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	0	1	1	1	1	1	0
5. Czy badanie było prospektywne?	1	0	0	0	0	0	0	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	0	0	1	0	0	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	0	1	1	1	1	1	1
SUMA	6/8	4/8	5/8	5/8	6/8	6/8	4/8	4/8

NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE										
Badanie	Selekcja pacjentów (maks. 4)				Porównywalność grup (maks. 2)		Wyniki (maks. 3)			Łącznie (maks. 9 punktów)
CEREMAST [12, 13]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9

Aneks D. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

D.1. Skuteczność kliniczna

Tabela 51.
Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach eksperymentalnych dla MIDO – dane szczegółowe

Badanie (data odcięcia danych)	OI	Rodzaj odpowiedzi	Populacja	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL	N	Brak oznaczonego typu SM		
Większa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]																
Gotlib 2016 [3, 4] (01.12.2014)	6 cykli	Większa (ogółem)					40/89 (45)		10/16 (62)		23/57 (40)		7/16 (44)			
			Całkowita remisja	PEP	mod. Valenta/ Chesona	89		0/89 (0)	16	0/16 (0)	57	0/57 (0)	16	0/16 (0)	-	
			Remisja częściowa					19/89 (21)		6/16 (38)		9/57 (16)		4/16 (25)	-	
			<i>Czysto kliniczna</i>					15/89 (17)		4/16 (25)		9/57 (16)		2/16 (12)		
		Nieokreślona					6/89 (7)		0/16 (0)		5/57 (9)		1/16 (6)			
	6 cykli	Większa (ogółem)					39/115 (34)		8/16 (50)		21/72 (29)		7/21 (33)		3/6 (50)	
			Całkowita remisja	FAS	IWG- MRT-ECNM ^b	115		2/115 (2)	16	1/16 (6)	72	0/72	21	1/21 (5)	0/6	
			Remisja częściowa					17/115 (15)		4/16 (25)		8/72 (11)		3/21 (14)	6	2/6 (33)
			Poprawa kliniczna					20/115 (17)		3/16 (19)		13/72 (18)		3/21 (14)		1/6 (17)

Badanie (data odcięcia danych)	OI	Rodzaj odpowiedzi	Populacja	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL	N	Brak oznaczonego typu SM
		Większa (ogółem)				32/113 (28)		9/15 (60)		15/72 (21)		7/21 (33)		1/5 (20)
		Całkowita remisja				1/113 (1)		0/15 (0)		0/72 (0)		1/21 (5)		0/5 (0)
		Remisja częściowa	FAS	IWG-MRT-ECNM ^o	113	17/113 (15)	15	5/15 (33)	72	8/72 (11)	21	3/21 (14)	5	1/5 (20)
		Poprawa kliniczna				14/113 (12)		4/15 (27)		7/72 (10)		3/21 (14)		0/5 (0)
		Większa (ogółem)				13/26 (50)		0/3 (0)		11/17 (65)		2/6 (33)		
	2/12 ^a cykli	Całkowita remisja	ITT	Valenta	26	0/26 (0)	3	-	17	0/17 (0)	6	0/6 (0)	-	-
		Remisja częściowa				10/26 (38)		-		8/17 (47)		2/6 (33)		
		<i>Czysto kliniczna</i>				3/26 (12)		-		3/17 (18)		0/6 (0)		
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)		Większa (ogółem)				13/26 (50)		0/3 (0)		11/17 (65)		2/6 (33)	-	-
	>12 cykli	Całkowita remisja	ITT	Valenta	26	2/26 (8)	3	-	17	1/17 (6)	6	1/6 (17)		
		Remisja częściowa				8/26 (31)		-		7/17 (41)		1/6 (17)		
		<i>Czysto kliniczna</i>				3/26 (12)		-		3/17 (18)		0/6 (0)		
Częściowa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]														
		Częściowa (ogółem)				13/89 (15)		2/16 (12)		10/57 (18)		1/16 (6)		
	6 cykli	Dobra częściowa	PEP	mod. Valenta/ Chesona	89	11/89 (12)	16	1/16 (6)	57	10/57 (18)	16	0/16 (0)	-	-
		Niewie ka częściowa				2/89 (2)		1/16 (6)		0/57 (0)		1/16 (6)		
		Częściowa (ogółem)				5/26 (19)		1/3 (33)		2/17 (12)		2/6 (33)		
	2/12 ^a cykli	Dobra częściowa	ITT	Valenta	26	4/26 (15)	3	1/3 (33)	17	2/17 (12)	6	1/6 (17)	-	-
		Niewie ka częściowa				1/26 (4)		-		-		1/6 (17)		

Badanie (data odcięcia danych)	OI	Rodzaj odpowiedzi	Populacja	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL	N	Brak oznaczonego typu SM
Brak odpowiedzi na leczenie (n pacjentów) [%]														
Gotlib 2016 [3, 4] (01.12.2014)	6 cykli	Stabilizacja choroby	PEP	mod. Valenta/ Chesona	89	10/89 (11)	16	1/16 (6)	57	7/57 (12)	16	3/16 (19)	-	-
		Progresja choroby						1/16 (6)		6/57 (11)		3/16 (19)		-
		Brak możliwości oceny	FAS	IWG- MRT-ECNM ^b	115	63/115 (55)	16	2/16 (13)	72	11/57 (19)	21	2/16 (13)	6	-
		Stabilizacja lub progresja choroby						7/16 (44)		42/72 (58)		12/21 (57)		2/6 (33)
		Brak możliwości oceny						13/115 (11)		1/16 (6)		9/72 (13)		2/21 (10)
DeAngelo 2017 [7] (01.03.2017)	2/12 ^a cykli	Stabilizacja choroby	ITT	Valenta	26	5/26 (19)	3	1/3 (33)	17	3/17 (18)	6	1/6 (17)	-	-
		Progresja choroby	ITT	Valenta		3/26 (12)		1/3 (33)		1/17 (6)		1/6 (17)		-

a) Pacjenci, u których nie odnotowano początku odpowiedzi na leczenie na końcu 2 cyklu leczenia przerywali badanie.

b) Wyłącznie pacjenci z całkowitą lub częściową remisją, wodobrzusze zakwalifikowane jako objaw C możliwy do oceny *post-hoc*,

c) Z uwzględnieniem pacjentów, u których zostały spełnione warunki poprawy czysto klinicznej, z jednoczesnym wykluczeniem pacjentów z wodobrzuszem jako jedynym objawem C.

Tabela 52.
Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach eksperymentalnych dla 2-CdA

Badanie	OI	Rodzaj odpowiedzi	Kryteria	N	ASM	N	SM-AHN	
Większa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]								
Bohm 2010 [9]	3-8 cykli	Większa (ogółem)			1/4 (25)		-	
		Całkowita remisja	Valenta	4	0/4 (0)	-	-	
		Remisja częściowa			0/4 (0)		-	
		Czysto kliniczna			1/4 (25)		-	
Większa (ogółem)					2/3 (67)			
Kluin-Nelemans 2003 [10]	6 cykli	Całkowita remisja	Valenta	3	0/3	3	ND ^a	
		Remisja częściowa			1/3 (33)			
		Nieokreślona			1/3 (33)			
Częściowa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]								
Bohm 2010 [9]	3-8 cykli	Częściowa (ogółem)		Valenta	4	1/4 (25)	-	-
Kluin-Nelemans 2003 [10]	6 cykli	Częściowa (ogółem)				1/3 (33)		
		Dobra częściowa	Valenta	3	1/3 (33)	3	ND ^a	
		Niewielka częściowa			0/3 (0)			
Brak odpowiedzi na leczenie (n pacjentów) [%]								
Bohm 2010 [9]	3-8 cykli	Stabilizacja choroby	Valenta	4	0/4 (0)	-	-	
		Brak odpowiedzi			2/4 (50)			
Kluin-Nelemans 2003 [10]	6 cykli	Brak odpowiedzi	Valenta	3	0/3 (0)	3	ND ^a	

a) Przyjęte kryteria odpowiedzi w opinii badaczy mogły być zastosowane wyłącznie do pacjentów z ASM stąd w przypadku chorych z SM-AHN zastosowano ocenę opisową: u 2 pts pacjentów z SM-AHN nastąpiła poprawa lub ustąpienie najważniejszych objawów (omdlenia, biegunka, rumień, zmęczenie, gorączka, splenomegalia); nie obserwowano pojawienia się nowych objawów związanych z uwalnianiem mediatorów komórek tłuszczowych.

Tabela 53.
Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach eksperymentalnych dla IFN α

Badanie	OI	Rodzaj odpowiedzi	Kryteria	N	ASM
Pełna odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]					
Casassus 2002 [11, 23]	6 mies.	Pełna (ogółem)	własne	16	0/16
Częściowa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]					
Casassus 2002 [11, 23]	6 mies.	Dobra częściowa	własne	16	5/16 (32)
		Niewielka częściowa			6/16 (38)
Brak odpowiedzi na leczenie (n pacjentów) [%]					
Casassus 2002 [11, 23]	6 mies.	Brak odpowiedzi	własne	16	5/16 (31)

D.2. Efektywność rzeczywista

Tabela 54.
Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach RWD dla MIDO

Badanie	Ob.	Rodzaj odpowiedzi	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL
Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD (n pacjentów) [%]											
Papayannidis [14]	bd	Większa (ogółem)	europejskie (bd)			7	1/7 (14)	-	-	-	-
		Częściowa (ogółem)					6/7 (86)	-	-	-	-
CEREMAST [12, 13]	bd	Większa (ogółem)	mod. Valenta/ Chesona	28^a			16/28 (57)	-	-	-	-
		Całkowita remisja					0/28 (0)	-	-	-	-
		Remisja częściowa					11/28 (39)	-	-	-	-
		Poprawa kliniczna					5/28 (18)	-	-	-	-
		Częściowa (ogółem)					4/28 (14)	-	-	-	-
		Stabilizacja choroby					3/28 (11)	-	-	-	-
		Progresa choroby					5/28 (18)	-	-	-	-
Odpowiedź na leczenie w badaniach eksperymentalnych/RWD (n pacjentów) [%]											
Jawhar 2017 [18]	6 mies.	Większa (ogółem)	IWG-MRT-ECNM				nd			12 ^b	2/12 (17)
		Poprawa kliniczna									2/12 (17)
		Częściowa (ogółem)									3/12 (25)
		Stabilizacja choroby									4/12 (33)
		Progresa choroby									3/12 (25)
		Większa (ogółem)									0/4 (0)
Częściowa (ogółem)	1/4 (25)										
							nd			4 ^c	

Badanie	Ob.	Rodzaj odpowiedzi	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN	N	MCL
		Stabilizacja choroby									2/4 (50)
		Progresja choroby									1/4 (25)
		Większa (ogółem)									2/16 (13)
		Poprawa kliniczna									2/16 (13)
		Częściowa (ogółem)					nd			16 ^d	4/16 (25)
		Stabilizacja choroby									6/16 (38)
		Progresja choroby									4/16 (25)
Jawhar 2017 [15]	6 mies.	Większa (ogółem)	Valenta	35	12/35 (34)	-	-	-	-	-	-
		Częściowa (ogółem)			6/35 (17)	-	-	-	-	-	-
		Stabilizacja choroby			8/35 (23)	-	-	-	-	-	-
		Progresja choroby			9/35 (26)	-	-	-	-	-	-

- a) Z uwzględnieniem pts z mastocytomą (1pts) oraz postępującym SSM (2 pts);
b) Pacjenci z MCL rozwiniętym *de novo* wcześniej nieleczeni;
c) Pacjenci z MCL rozwiniętym *de novo* leczeni wcześniej 2-CdA;
d) Pacjenci z MCL rozwiniętym *de novo*;

Tabela 55.
Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach RWD dla 2-CdA

Badanie (data odcięcia danych)	OI/Ob	Rodzaj odpowiedzi	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN
Większa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]									
Barete 2015 [19] (30.10.2011)	mediana 3,68 cyki + 2 mies. FU	Całkowita remisja		32	0/32 (0)		0/14	17	0/17 (0)
		Remisja częściowa	Valenta/Lim	32	12/32 (38)			17	7/17 (41)
				26 ^a	8/26 (31)		5/14 (36)	11 ^b	3/11 (27)
Częściowa odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]									
Barete 2015 [19]	mediana 3,68 cyki + 2 mies. FU	Częściowa ogółem	Valenta/Lim	32	4/32 (13)	14	1/14 (7)	17	3/17 (18)

Badanie (data odcięcia danych)	OI/Ob	Rodzaj odpowiedzi	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM-AHN
(30.10.2011)				26 ^a	3/26 (12)			11 ^b	2/11 (18)
Brak odpowiedzi na leczenie (n pacjentów) [%]									
Barete 2015 [19]	mediana 3,68 cyki + 2 mies. FU	Brak (ogółem)	Valenta/Lim	32	16/32 (50)	14	8/14 (57)	17	7/17 (41)
(30.10.2011)				26^a	15/26 (58)			11^b	6/11 (55)

a) Z wyłączeniem pacjentów z ISM/SSM-AHN;

b) Wyłącznie pacjenci z ASM-AHN.

Tabela 56.**Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniach RWD dla IFN α**

Badanie	OI/Ob	Rodzaj odpowiedzi	Kryteria	N	SM ogółem	N	ASM	N	SM-AHN
Odpowiedź na leczenie (n pacjentów) [%]									
Hauswirth 2004 [20]	18 [6-29] mies.	Większa	Valenta	5	2/5 (40)	3	0/3 (0)	2	2/2 (100)
		Częściowa			1/5 (20)		1/3 (33)		0/2 (0)
Brak odpowiedzi na leczenie (n pacjentów) [%]									
Hauswirth 2004 [20]	18 [6-29] mies.	Brak (ogółem)	Valenta	5	2/5 (40)	3	2/3 (66)	2	0/2 (0)
		Stabilizacja choroby			1/5 (20)		1/3 (33)		0/2 (0)
		Progresja			1/5 (20)		1/3 (33)		0/2 (0)

Aneks E. Definicje punktów końcowych

E.1. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Tabela 57.
Definicja odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanych i oryginalnych kryteriów Valenta

Rodzaj odpowiedzi	Objawy C	Podtyp odpowiedzi	Komórki mastocytarne w tkankach		Stężenie tryptazy		Organomegalia
Zmodyfikowane kryteria Valenta^{ab} (wykorzystano w Gotlib 2016, CEREMAST)							
Większa (MR)	100% redukcja ≥ 1 objawu; brak nowych	Całkowita remisja (CR)	Zanik	i	$\downarrow < 20$ ng/ml	i	Zanik
		Remisja częściowa (IR)	$\downarrow > 50\%$	i / lub	$\downarrow > 50\%$	i / lub	$\downarrow > 50\%$
		<i>Czysto kliniczna (CI)</i>	Brak różnic		$\downarrow \leq 50\% - 0\%$	Brak różnic	
Częściowa (PR)	>50% redukcja ≥ 1 objawu; brak nowych	Dobra częściowa (GPR)					
		Niewielka częściowa (MinR)					
Brak	Brak istotnych zmian	Stabilna choroba (SD)					
	>20% nasilenie ≥ 1 objawu	Progresja choroby (PD) ^c					
Kryteria Valenta^b (wykorzystano w DeAngelo 2017, Kluin-Nelemans 2003, Bohm 2010, Jawhar-SM 2017, Hauswirth 2004)							
Większa (MR)	100% redukcja ≥ 1 objawu; brak nowych	Całkowita remisja	Zanik	i	$\downarrow < 20$ ng/ml	i	Zanik
		Remisja częściowa	$\downarrow > 50\%$	i / lub	$\downarrow > 50\%$	i / lub	$\downarrow > 50\%$
		<i>Czysto kliniczna</i>	Brak różnic		Brak różnic		Brak różnic
Częściowa (PR)	>50% redukcja ≥ 1 objawu; brak nowych	Dobra częściowa					
		Niewielka częściowa					
Brak	Brak istotnych zmian	Stabilna choroba					
	Nasilenie ≥ 1 objawu	Progresja choroby					

a) Mierzalne objawy C - anemia zależna/niezależna od przetoczeń i trombocytopenia, neutropenia, nieprawidłowe parametry pracy wątroby, hypoalbuminemia, udokumentowana znaczna utrata wagi ciała $\geq 10\%$ w ciągu 6 mies. przed badaniem;

- b) Przy pełnej lub częściowej odpowiedzi na leczenie oraz chorobie stabilnej żaden z objawów C nie mógł spełnić kryteriów progresji;
c) Progresja choroby – pogorszenie objawu C utrzymujące się ≥ 4 tyg.

Tabela 58.

Kryteria oceny odpowiedzi zastosowane w przypadku objawów C: niedokrwistość i trombocytopenia u pacjentów, którzy otrzymali transfuzję w ciągu 56 dni przed rozpoczęciem badania (Gotlib 2016)

Przetoczone jednostki w ciągu 56 dni od rozpoczęcia badania	Zastosowane kryteria oceny	Kryteria odpowiedzi: Liczba przetoczonych jednostek czerwonych krwinek lub płytek krwi w okresie 56 dni badania			
Niedokrwistość					
$\geq 4^a$	Cheson	0	$\geq 50\%$ \downarrow vs 8 tygodni przed rozpoczęciem badania	Nie MR, PR lub PD	$\geq 50\%$ \uparrow vs 8 tygodni przed rozpoczęciem badania
1-3	Zmodyfikowane Valenta ^b	0	$\geq 50\%$ \downarrow vs 8 tygodni przed rozpoczęciem badania	Nie MR, PR lub PD	$\geq 50\%$ \uparrow vs 8 tygodni przed rozpoczęciem badania
Trombocytopenia					
$\geq 4^{ac}$	Zmodyfikowane Valenta	0	$\geq 50\%$ \downarrow vs 8 tygodni przed rozpoczęciem badania	Nie MR, PR lub PD	$\geq 50\%$ \uparrow vs 8 tygodni przed rozpoczęciem badania
1-3 ^b	Zmodyfikowane Valenta	0	$\geq 50\%$ \downarrow vs 8 tygodni przed rozpoczęciem badania	Nie MR, PR lub PD	$\geq 50\%$ \uparrow vs 8 tygodni przed rozpoczęciem badania

a) Niedokrwistość lub trombocytopenia wymagająca transfuzji;

b) Wprowadzono dodatkową modyfikację;

c) Kryteria dodatkowo zmodyfikowano uwzględniając dodatkowe kryteria dla MR, płytki krwi $> 30 \times 10^9/l$ bezwzględna liczba płytek krwi w okresie 56 dni.

Tabela 59.

Kryteria odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych objawów C w badaniach Gotlib 2016 i DeAngelo 2017

Objawy C	MR	PR
Szpic kostny/krew		
Neutropenia (ANC < 1 000/μl)	ANC > 1 000/ μ l	>50% wzrost bez osiągnięcia poziomu 1 000/ μ l z minimalnym przyrostem o: 200/ μ l (Gotlib 2016), lub 100/ μ l (DeAngelo 2017)
Niedokrwistość (Hb < 10 g/dl)	Hb > 10 g/dl	>50% wzrost stężenia hemoglobiny bez osiągnięcia poziomu 10 g/dl, z minimalnym przyrostem: 1,5 g/dl (Gotlib 2016), lub 1g/dl (DeAngelo 2017)
Trombocytopenia (PLT < 100 000/μl)	Liczba płytek krwi > 100 000/ μ l	>50% wzrost poziomu bez osiągnięcia 100 000/ μ l z minimalnym przyrostem: 20,000/ μ l (Gotlib 2016), lub 10,000/ μ l (DeAngelo 2017)
Anemia wymagająca transfuzji	Brak transfuzji czerwonych krwinek przez okres 2 kolejnych cykli (56 dni)	$\geq 50\%$ spadek liczby przetoczonych jednostek w okresie 56 dni w porównaniu do okresu 56 dni przed rozpoczęciem terapii
Gotlib 2016 Anemia (Hb < 10 g/dl), z 1-3 transfuzjami czerwonych krwinek w okresie 56 dni przed przystąpieniem do badania	Jak wyżej oraz Hb > 10 g/dl podczas 2 kolejnych cykli (56 dni)	Jak wyżej oraz/lub uzyskanie >50% poprawy poziomu HB względem wyjściowej wartości < 10 g/dl μ l (Gotlib 2016)

Objawy C	MR	PR
Trombocytopenia wymagająca transfuzji	Brak transfuzji płytek krwi przez okres 2 kolejnych cykli (56 dni) oraz PLT >30 000/ μ l (Gotlib 2016)	\geq 50% spadek liczby przetoczonych jednostek w okresie 56 dni w porównaniu do okresu 56 dni przed rozpoczęciem terapii μ l (Gotlib 2016)
Gotlib 2016 Trombocytopenia (PLT <100 000/ μ l), z 1-3 transfuzjami płytek krwi w okresie 56 dni przed przystąpieniem do badania	Jak wyżej	Jak wyżej
Wątroba		
Podwyższona aktywność ALT, AST; bilirubiny całkowitej (wyłącznie Gotlib 2016)	Spadek do normy	>50% poprawy względem podwyższonego poziomu
Hipoalbuminemia	Wzrost do normy	>50% poprawy względem obniżonego poziomu
DeAngelo 2017 Hepatomegalia z wodobrzuszem	Brak wodobrzusza	zmniejszenie częstości paracentezy o 50%
Śledziona		
Splenomegalia z trombocytopenią hiperspleniczną	Brak objawów hipersplenizmu, ALT >100 000/ μ l	>50% poprawa aktywność ALT; wzrost ALT o \geq 20 000/ μ l (wyłącznie Gotlib 2016)
Przewód pokarmowy		
Upośledzone wchłanianie z hypoalbuminemią oraz/lub utratą masy ciała	Uzyskanie masy ciała z okresu przed przystąpieniem do badania (Gotlib 2016)	>50% poprawa względem niskiego stężenia albuminy, >50% poprawa masy ciała, lub odzyskanie >5% wyjściowej masy ciała (Gotlib 2016)
	Masa ciała w normie (DeAngelo 2017)	
Kości		
DeAngelo 2017 Zaawansowana osteoliza i/lub ostra osteoporoza ze złamaniem patologicznym	Brak objawów osteolizy	Częściowe ustąpienie objawów osteolizy

a) Zaprezentowane kryteria dotyczą dobrej częściowej odpowiedzi klinicznej. W przypadku niewielkiej częściowej odpowiedzi wymagana była poprawa wartości >20%.

Tabela 60.
Kryteria poprawy klinicznej dla poszczególnych objawów C u pacjentów z AdvSM wg IWG-MRT-ECNM

Objaw C	Kryteria kwalifikacji do oceny	Poprawa kliniczna – kryteria odpowiedzi
Niehematologiczne		
Wodobrzusze lub wysięk opłucnowy	<ul style="list-style-type: none"> • Wodobrzusze lub wysięk opłucnowy wymagające interwencji medycznej (diuretyki [stopień 2]), lub • Wykonane ≥ 2 paracentezy lub torakocentezy w odstępie ≥ 28 dni w okresie 12 tygodni przed przystąpieniem do badania (stopień 3) i wykonanie jednej z procedur w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowite ustąpienie objawów wodobrzusza lub wysięku opłucnowego, bez konieczności dalszego stosowania diuretyków utrzymujące się ≥ 12 tygodni, lub • Brak konieczności wykonywania paracentezy lub torakocentezy przez okres ≥ 12 tygodni
Nieprawidłowości funkcji wątroby	Nieprawidłowości (≥ 2 stopnia) w oznaczeniach bilirubiny całkowitej, AST, ALT lub GGTP z jednoczesną diagnozą wodobrzusza i/lub istotnie klinicznym nadciśnieniem wrotnym i/lub potwierdzonym biopsją naciekaniami wątroby przez komórki tuczne, lub inną nieprawidłowością w czynności wątroby bez określania przyczyny	Utrzymanie ≥ 1 wskaźnika czynności wątroby w normie ≥ 12 tygodni
Hipoalbuminemia	Hipoalbuminemia ≥ 2 stopnia ($< 3,0$ g/dl)	Stężenie albuminy w normie ≥ 12 tygodni
Splenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> • Powiększenie śledziony zdiagnozowane w badaniu palpacyjnym (> 5 cm), oraz • Odczuwanie dyskomfortu i/lub wczesnego poczucia sytości raportowane przez pacjenta 	$\geq 50\%$ redukcja splenomegalii i brak dyskomfortu i/lub wczesnego uczucia sytości utrzymujący się przez ≥ 12 tygodni
Hematologiczne		
ANC	Odchylenie od normy ANC ≥ 3 stopnia ($< 1 \times 10^9/l$)	$\geq 100\%$ wzrost poziomu ANC i i utrzymanie poziomu $0,5 \times 10^9/l$ przez ≥ 12 tygodni
Niedokrwistość niewymagająca transfuzji	Anemia stopnia ≥ 2 (Hb < 10 g/dl)	Wzrost poziomu Hb ≥ 2 g/dl i utrzymanie ≥ 12 tygodni
Niedokrwistość wymagająca transfuzji	<ul style="list-style-type: none"> • Transfuzja ≥ 6 jednostek koncentratu czerwonych krwinek w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, • Ostatnia transfuzja w okresie 4 tygodni przed przystąpieniem do badania 	Brak konieczności wykonywania transfuzji przez ≥ 12 tygodni i utrzymanie Hb na poziomie 8,5 g/dl na koniec 12-tygodniowego okresu odpowiedzi
Małopłytkowość niewymagająca transfuzji	Trombocytopenia stopnia ≥ 2 ($< 75 \times 10^9/l$)	$\geq 100\%$ wzrost liczby płytek krwi z minimalnym przyrostem $\geq 50 \times 10^9/l$, bez konieczności wykonywania transfuzji płytek krwi ≥ 12 tygodni
Małopłytkowość wymagająca transfuzji	<ul style="list-style-type: none"> • Transfuzja ≥ 6 jednostek koncentratu płytek krwi w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem terapii, • Transfuzja ≥ 2 jednostek w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; • Transfuzje zalecone z powodu liczby PLT $< 20 \times 10^9/l$ 	Brak konieczności wykonywania transfuzji ≥ 12 tygodni i utrzymanie liczby PLT $\geq 20 \times 10^9/l$

Tabela 61.**Kryteria odpowiedzi na leczenie wg IWG-MRT-ECNM dla pacjentów z AdvSM**

IWG-MRT-ECNM
Całkowita remisja (CR)
<p>Wymagane spełnienie wszystkie 4 kryteriów i długość odpowiedzi ≥ 12 tygodni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak zwartych, nowotworowych agregatów komórek tucznych w szpiku kostnym lub innych narządach z wyłączeniem skóry; • Stężenie tryptazy < 20 ng/mL; • Miara liczby prawidłowo zróżnicowanych krwinek obwodowych definiowana jako ANC $\geq 1 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 11 g/dl, i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$; • Całkowite ustąpienie wyczuwalnej w badaniu palpacyjnym hepatosplenomegalii i wszystkich potwierdzonych biopsją lub domniemanych uszkodzeń narządów związanych z chorobą.
Częściowa remisja (IR)
<p>Wymagane spełnienie wszystkie 3 kryteriów i długość odpowiedzi ≥ 12 tygodni; pacjenci nie kwalifikujący się do grupy z całkowitą remisją lub do grupy pacjentów z postępującą chorobą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redukcja $\geq 50\%$ liczby komórek tucznych w szpiku i/lub innym narządzie, którego uszkodzenie zostało potwierdzone biopsją jako związane z chorobą; • Redukcja stężenia tryptazy o $\geq 50\%$; • Ustąpienie uszkodzeń związanych z chorobą w 1 lub więcej narządów.
Poprawa kliniczna (CI)
<p>Czas trwania odpowiedzi ≥ 12 tygodni; Spełnienie 1 lub więcej niehematologicznych i/lub hematologicznych kryteriów odpowiedzi (Tabela 60), pacjenci niekwalifikujący się do grupy z całkowitą lub częściową remisją oraz do grupy z postępującą chorobą.</p>
Stabilna choroba (SD)
<p>Brak spełnienia kryteriów do całkowitej lub częściowej remisji, poprawy klinicznej lub progresji choroby.</p>
Progresja choroby (PD)
<p>Wymagane spełnienie co najmniej 1 kryterium, długość odpowiedzi ≥ 8 tygodni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wyjściowym niehematologicznym uszkodzeniem narządów stopnia 2 – pogorszenie uszkodzeń o 1 stopień i $\geq 100\%$ zwiększenie nieprawidłowości diagnostycznych; • Pacjenci z wyjściowym nieprawidłowym poziomem albuminy stopnia ≥ 2 – pogorszenie stanu o 1 stopień i spadek poziomu o ≥ 0.5 g/dl • Pacjenci z wyjściowym niehematologicznym uszkodzeniem narządów stopnia 3 – pogorszenie uszkodzeń o 1 stopień i $\geq 100\%$ zwiększenie nieprawidłowości diagnostycznych; • Pacjenci z wyjściową niewymagającą transfuzji niedokrwistością lub małopłytkowością stopnia ≥ 2 – konieczność transfuzji ≥ 4 jednostek czerwonych krwinek lub płytek krwi w ciągu 8 tygodni; • Pacjenci z wyjściową wymagającą transfuzji niedokrwistością lub małopłytkowością – $\geq 100\%$ wzrost częstości transfuzji w okresie 8 tygodni w porównaniu z 12-tygodniowym okresem przed rozpoczęciem leczenia; • Pacjenci z wyjściową neutropenią stopnia ≥ 3 – $> 50\%$ zmniejszenie liczby neutrofilów i spadek całkowitej liczby neutrofilów o $\geq 250/mm^3$ i stwierdzenie neutropenii 4 stopnia; <p>• Powiększenie śledziony ≥ 10 cm względem wyjściowej wielkości, jeśli splenomegalia nie była wyczuwalna w badaniu palpacyjnym lub wynosiła ≤ 5 cm w momencie screeningu, lub jeśli wyjściowa splenomegalia wynosiła > 5 cm – $> 50\%$ nasilenie i ≥ 10 cm powiększenie śledziony w porównaniu z wyjściową wartością</p>
Utrata odpowiedzi (LOR)
<p>Brak utrzymania CR, PR lub CI w czasie ≥ 8 tygodni. Obniżenie uzyskanej odpowiedzi (CR do PR lub PR do CI) nie jest uważane za utratę odpowiedzi, chyba że następuje również utrata poprawy klinicznej (CI) i stan utrzymuje się przez ≥ 8 tygodni. Wartością odniesienia dla utraty odpowiedzi (LOR) są wartości z okresu przed rozpoczęciem terapii, nie uwzględnia się najniższych wartości klinicznych osiągniętych w trakcie leczenia.</p>

Tabela 62.
Kryteria odpowiedzi na leczenie w badaniu Casassus 2002 [11]

Kryteria odpowiedzi	Definicja
Pełna odpowiedź	Ustąpienie wszystkich objawów ogólnoustrojowych związanych z degranulacją komórek tucznych ^a , ustąpienie objawów nowotworowych SM ^b , poprawa wyników badań histopatologicznych szp ku kostnego i ustąpienie wcześniejszych zmian histopatologicznych w pozostałych narządach.
Częściowa odpowiedź	Ustąpienie wszystkich objawów ogólnoustrojowych i zmniejszenie $\geq 50\%$ objawów nowotworowych lub $>50\%$ zmniejszenie infiltracji szpiku kostnego bez nowych objawów choroby lub objawów jej progresji w innych narządach.
Niewielka częściowa odpowiedź	$>50\%$ redukcja jednego lub więcej objawów nowotworowych lub zmniejszenie nasilenia (zgłaszane przez pacjenta) jednego lub więcej objawów ogólnoustrojowych lub $>50\%$ zmniejszenie infiltracji szp ku kostnego.
Niepowodzenie leczenia	Nie spełnienie kryteriów do pełnej, częściowej lub mniejszej odpowiedzi klinicznej w trakcie 6 mies. terapii.

Nasilenie objawów ogólnoustrojowych w trakcie pierwszego tygodnia terapii nie było kwalifikowane jako niepowodzenie.

a) Zaczernienie, napadowe objawy żołądkowo-jelitowe, objaw Darier'a;

b) Śluzowate zmiany śledziony, powiększona wątroba i/lub węzły chłonne, cytopenia.

Tabela 63.
Kryteria odpowiedzi na leczenie wg kryteriów Valenta w modyfikacji Lima

Kryteria odpowiedzi	Zmiany/ objawy skórne	Objawy związane z mediatorami komórek tucznych	ASM/MCL
Pełna odpowiedź (CR)	Całkowite ustąpienie	Całkowite ustąpienie trwające ≥ 1 roku	Całkowite ustąpienie nacieków komórek tucznych oraz redukcja stężenia tryptazy <20 ng/ml i ustąpienie organomegalii ^a
Większa odpowiedź (MR)	$>50\%$ poprawa i/lub redukcja częstości poważnych zdarzeń ^b (C do B lub B do A)	$>50\%$ poprawa i/lub redukcja częstości poważnych zdarzeń ^b (C do B lub B do A)	$>50\%$ redukcja ≥ 1 objawu C bez progresji pozostałych ^c
Częściowa odpowiedź (PR)	10–50% poprawa	10–50% poprawa i/lub redukcja częstości poważnych zdarzeń (gorsza niż zdefiniowana jako MR)	10–50% redukcja ≥ 1 objawu C bez progresji pozostałych
Brak odpowiedzi (NR)	$<10\%$ poprawa	$<10\%$ poprawa i brak redukcji częstości poważnych zdarzeń	$<10\%$ redukcja objawów C
Progresja	Pogorszenie z CR na MR, MR do PR lub PR do NR; jeśli ocena jednego z symptomów uległa pogorszeniu, nawet przy poprawie innych – klasyfikowano jako progresja.		

a) Zdefiniowana jako jedna z głównych podkategorii odpowiedzi w pierwotnie proponowanych kryteriach;

b) Ciężkie zdarzenia rozumiane jako te wymagające natychmiastowej interwencji medycznej i hospitalizacji. Częstość charakteryzowana jest w skali: A – <1 zdarzenia w ciągu roku, B – >1 zdarzenia w ciągu roku ale <1 w ciągu miesiąca, C – >1 zdarzenia w ciągu miesiąca;

c) Definiowane jako dobra częściowa odpowiedź w oryginalnych kryteriach.

E.2. Definicje ocenianych punktów końcowych

Tabela 64.
Definicje ocenianych punktów końcowych

Badanie	Opis
	Odpowiedź na leczenie (ORR)

Badanie	Opis
Gotlib 2016	<p>Odsetek pacjentów z potwierdzoną przez komitet sterujący badania najlepszą odpowiedzią na leczenie (MR+PR) w oparciu o zmodyfikowane kryteria Valenta/Chesona (patrz wyżej), której początek odnotowano w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia i utrzymującą się ≥8 tyg.(56 dni).</p> <p>Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie (CR+IR ± CI) w oparciu o kryteria IWG-MRT-ECNM (patrz wyżej), której początek odnotowano w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia i utrzymującą się ≥12 tyg.</p>
DeAngelo 2017	Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie (MR+PR) w oparciu o kryteria Valenta (patrz wyżej) w ocenie badaczy , w ciągu 12 cykli leczenia i utrzymującą się ≥8 tyg.(56 dni) .
Kluin-Nelemans 2003	Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie (MR+PR) w oparciu o kryteria Valenta (patrz wyżej) w ocenie badaczy, w ciągu 6 cykli leczenia . Dotyczy wyłącznie pacjentów z ASM.
Bohm 2010	Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie (MR+PR) w oparciu o kryteria Valenta (patrz wyżej) w ocenie badaczy, w ciągu 3-8 cykli leczenia .
Casassus 2002	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (MR+PR) w oparciu o własne kryteria (patrz wyżej) w ocenie badaczy na zakończenie 6 mies. terapii .
Papayannidis 2014	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (MR+PR) w oparciu o nieokreślone europejskie kryteria .
CEREMAST	Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie (MR+PR) w oparciu o zmodyfikowane kryteria Valenta/Chesona (patrz wyżej).
Jawhar-SM 2017	Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie (MR+PR) w oparciu o kryteria Valenta (patrz wyżej) w w 6 mies. terapii lub na zakończenie terapii z powodu progresji/zgonu .
Jawhar-MCL 2017	Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w oparciu o kryteria IWG-MRT-ECNM (patrz wyżej) w 6 mies. terapii lub na zakończenie terapii z powodu progresji/zgonu .
Barete 2015	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (CR+MR+PR) w oparciu o kryteria Valenta z modyfikacją Lima (patrz wyżej) w ocenie badaczy na 2 mies. po zakończeniu terapii .
Lim 2009	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (CR+MR+PR) w oparciu o kryteria Valenta z modyfikacją Lima (patrz wyżej) w ocenie badaczy.
Hennessy 2004	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (brak dodatkowych danych)
Hauswirth 2004	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (MR+PR) w oparciu o kryteria Valenta (patrz wyżej); w przypadku wystąpienia kilku objawów C u jednego pacjenta w ocenie ORR brano pod uwagę wyłącznie najlepszą uzyskaną ocenę dla pojedynczego objawu przy braku progresji choroby.
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	
Gotlib 2016	<p>Estymowany z krzywej K-M czas od momentu początku pierwszej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie, która wystąpiła w trakcie 6 pierwszych cykli terapii do momentu potwierdzonej progresji choroby, zgonu lub ostatniej adekwatnej oceny.</p> <p>W przypadku pacjentów kontynuujących leczenie, z niesatysfakcjonującą oceną leczenia (zmiana terapii bez oznak progresji), ≥2 brakującymi ocenami - dane cenzorowano (FDA, oryginalne podejście do analizy danych).</p> <p>W przypadku pacjentów z niesatysfakcjonującą oceną leczenia (zmiana terapii bez oznak progresji) pacjentów klasyfikowano jak PD (EMA).</p>
DeAngelo 2017	<p>Estymowany z krzywej K-M czas od momentu początku pierwszej potwierdzonej odpowiedzi do momentu progresji choroby (advSM lub AHN), zgonu lub ostatniej adekwatnej oceny.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których wystąpiły AE, kontynuujących leczenie, z niesatysfakcjonującą oceną leczenia (zmiana terapii bez oznak progresji), wycofanych z badania - dane cenzorowano.</p>
Barete 2015	Raportowane jako: DOR/RFS; Estymowany z krzywej K-M czas od ostatniego kursu leczenia po którym nastąpiła ocena odpowiedzi do momentu nawrotu choroby, zgonu lub ostatniej adekwatnej oceny.
Przeżycie całkowite (OS)	
Gotlib 2016	Estymowany z krzywej K-M czas od rozpoczęcia leczenia do momentu zgonu bez względu na przyczynę lub ostatniego kontaktu.
DeAngelo 2017	Estymowany z krzywej K-M czas od przyjęcia pierwszej dawki produktu do momentu zgonu lub do chwili odjęcia danych

Badanie	Opis
Bohm 2010	Obliczenia własne; czas od rozpoczęcia leczenia do momentu zgonu
Jawhar-SM 2017	Estymowany z krzywej K-M czas od rozpoczęcia leczenia do momentu zgonu bez względu na przyczynę lub ostatniego kontaktu.
Jawhar-MCL 2017	Obliczenia własne; czas od przyjęcia MIDO do momentu zgonu lub ostatniego kontaktu.
Barete 2015	Estymowany z krzywej K-M czas od przyjęcia pierwszej dawki produktu do momentu zgonu bez względu na przyczynę lub do chwili zakończenia zbierania danych
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)	
Gotlib 2016	Czas od rozpoczęcia terapii do początku pierwszej potwierdzonej odpowiedzi klinicznej
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
Gotlib 2016	Estymowany z krzywej K-M czas od rozpoczęcia terapii do momentu progresji choroby, zgonu bez względu na przyczynę lub ostatniej adekwatnej oceny. W przypadku pacjentów z niesatysfakcjonującą oceną leczenia (zmiana terapii bez oznak progresji) - dane cenzorowano.
DeAngelo 2017	Estymowany z krzywej K-M czas od rozpoczęcia terapii do momentu progresji choroby (AdvSM lub AHN), zgonu lub ostatniej adekwatnej oceny. W przypadku pacjentów, u których wystąpiły AE, kontynuujących leczenie, z niesatysfakcjonującą oceną leczenia (zmiana terapii bez oznak progresji) , wycofanych z badania - dane cenzorowano.
Hauswirth 2004	Obliczenia własne, czas od rozpoczęcia terapii do momentu progresji choroby
Redukcja stężenia tryptazy	
Gotlib 2016	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ redukcję aktywności tryptazy w osoczu (względem wartości początkowej) utrzymującą się >56 dni
DeAngelo 2017	
Bohm 2010	Odsetek pacjentów, którzy przy najlepszym pomiarze uzyskali $\geq 50\%$ redukcję stężenia tryptazy w osoczu (względem wartości początkowej).
Kluin-Nelemans 2003	Odsetek pacjentów, którzy przy najlepszym pomiarze uzyskali $\geq 50\%$ redukcję stężenia tryptazy w osoczu (względem wartości początkowej).
Jakość życia	
	Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją od wartości wyjściowej utrzymująca się ≥ 168 dni.
	Skala MSAS (<i>Memorial Symptom Assessment Scale</i>) mierzy wpływ najważniejszych objawów choroby (pierwotnie dla guzów litych) na jakość życia pacjenta. Skala została zwalidowana w wielu różnych populacjach pacjentów [37].
	Dane do kwestionariusza MSAS (<i>Memorial Symptom Assessment Scale</i>) były zbierane od pacjentów w momencie rozpoczęcia badania, co 3 pełne cykle terapii przez okres 1–12 cykli i po zakończeniu terapii.
	MSAS jest skalą służącą do oceny częstości występowania 32 objawów, ich nasilenia i związanego z tym dystresu występującego u pacjenta. Niższy wynik w skali wskazuje na zmniejszenie nasilenia danego objawu.
Gotlib 2016	PHYS (<i>Physical Symptom Subscale</i>) jest podskalą stworzoną do oceny średniej częstotliwości, nasilenia i dystresu związanych z 12 powszechnymi objawami fizycznymi: brak apetytu, brak energii, ból, uczucie senności, zaparcie, suchość w ustach, nudności, wymioty, zmiana smaku, utrata masy ciała, wzdęcia i zawroty głowy w zakresie 0–4 pkt.
	PSYCH (<i>Psychological Symptom Subscale</i>) to podskala do oceny średniej częstotliwości, nasilenia i dystresu związanych z 6 powszechnymi objawami psychicznymi: niepokojem, smutkiem, nerwowością, trudnościami w zasypianiu, drażliwością i trudnościami w koncentracji w zakresie 0–4 pkt.
	GDI (<i>Global Distress Index</i>) uznawany jest za miarę ogólnych objawów. GDI to średnia z 4. częstych objawów psychicznych (smutek, niepokój, uczucie drażliwości i nerwowość) oraz dystresu związanego z 6. powszechnymi objawami fizycznymi (brak apetytu, brak energii, ból, uczucie senności, zaparcia i suchość w ustach)
	Total MSAS score (TMSAS) jest średnią oceną wszystkich 32 objawów w zakresie 0–4 pkt.
	Analizę danych zebranych za pomocą skali MSAS przeprowadzono zestawiając ocenę uzyskaną w momencie rozpoczęcia badania z najniższą oceną uzyskaną w trakcie trwania terapii [37].

Badanie	Opis
	<p>Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcja od wartości wyjściowej utrzymująca się ≥ 168 dni.</p> <p>Skala SF-12 została stworzona w celu oceny jakości życia w domenie fizycznej i psychicznej. Obydwie podskale punktowane są w zakresie 0–100 pkt. Skala została zwalidowana w wielu różnych populacjach pacjentów.</p>

Aneks F. Badania i publikacje wykluczone z analizy klinicznej

F.1. Badania wykluczone z analizy

Tabela 65.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Wang 2013	Interwencja	Brak możliwości rozróżnienia poszczególnych interwencji	American Journal of Hematology. 2013;88:219-224
2.	Valentini 2008	Interwencja	Niezgodny schemat	Annals of Hematology. 2008;87:505-508
3.	Jain 2017	Interwencja	Niezgodny schemat	Leukemia Research. 2017;59:105-109
4.	Won 2013	Interwencja	Niezgodny schemat	Leukemia Research. 2013;37:883-888
5.	D'Inca 1996	Język publikacji	Język włoski	Annali Italiani di Medicina Interna. 1996;11:52-58
6.	Brockow 2009	Język publikacji	Język niemiecki	Aktuelle Dermatologie. 2009;35:491-495
7.	Vargas-Machuca 2002	Język publikacji	Język hiszpański	Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas. 2002;11:109-112
8.	Brunel 1998	Język publikacji	Język francuski	Presse Medicale. 1998;27:64
9.	Molina-Garrido 2008	Język publikacji	Język hiszpański	Anales de Medicina Interna. 2008;25:134-140
10.	Escribano 1999	Język publikacji	Język hiszpański	Actas Dermo-Sifiliograficas. 1999;90:211-223
11.	Ruëff 2006	Język publikacji	Język niemiecki	Allergologie. 2006;29:362-369
12.	Giraldo Castellano 1998	Język publikacji	Język hiszpański	Revista Clinica Espanola. 1998;198:345-350
13.	Tiberio 2001	Język publikacji	Język hiszpański	Anales de Medicina Interna. 2001;18:486-488
14.	Gil 2001	Język publikacji	Język francuski	Medecine et Hygiene. 2001;59:878-885
15.	Simon 2004	Język publikacji	Język francuski	Pathol Biol (Paris). 2004 Jun;52(5):294-9
16.	Bahcecioglu 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states
17.	Reiter 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain. 2017;102:321-322

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
18.	Reiter 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Oncology research and treatment. Conference: jahrestagung der deutschen, osterreichischen und schweizerischen gesellschaften fur hamatologie und medizinische onkologie 2016. Germany. 2016;39:30
19.	Petrella 1997	Metodyka	Opis przypadku	Leukemia and Lymphoma. 1997;25:593-595
20.	Valent 2003	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Leukemia Research. 2003;27:635-641
21.	Nieva 2004	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Leukemia Research. 2004;28:113-114
22.	Tantravahi 2014	Metodyka	Opis przypadku	Leukemia and Lymphoma. 2014;55:2963-2966
23.	Butterfield 2005	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Acta Haematologica. 2005;114:26-40
24.	Gotlib 2005	Metodyka	Opis przypadku	Blood. 2005;106:2865-2870
25.	Gleixner 2006	Metodyka	Badanie mikrobiologiczne (in vitro)	Blood. 2006;107:752-759
26.	Pulik 1994	Metodyka	Opis przypadku	American Journal of Hematology. 1994;47:66
27.	Mithraprabhu 2010	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Investigational New Drugs. 2010;28:S50-S57
28.	Lehmann 1999	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Annals of Hematology. 1999;78:483-484
29.	Chatterjee 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Oncotarget. 2015;6:18250-18264
30.	Valent 2010	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Blood. 2010;116:5812-5817
31.	Andersen 2012	Metodyka	Przegląd systematyczny nie uwzględniający midostauryny	Danish Medical Journal. 2012;59:
32.	Abramowitz 2012	Metodyka	Opis przypadku	Endocrine Practice. 2012;18:e158-e161
33.	Delaporte 1995	Metodyka	Opis przypadku	British Journal of Dermatology. 1995;132:479-482
34.	La Parola 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	International Journal of Dermatology. 2014;53:1265-1268
35.	Gilliland 2004	Metodyka	Badanie mikrobiologiczne (in vitro)	Hematology Journal. 2004;5:S133-S137
36.	Molderings 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2016;389:671-694
37.	Kayser 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Expert Review of Clinical Pharmacology. 2017;10:1177-1189
38.	Scherber 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	British Journal of Haematology. 2018;180:11-23
39.	Manley 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Biochemistry. 2018;57:477-478
40.	Tefferi 2001	Metodyka	Opis przypadku	New England Journal of Medicine. 2001;344:307-309
41.	Benucci 2009	Metodyka	Opis przypadku	Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2009;6:66-70

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
42.	Alvarez-Twose 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Expert Opinion on Orphan Drugs. 2014;2:321-336
43.	Fuller 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Hematology/Oncology Clinics of North America. 2012;26:1143-1168
44.	Kyriakou 1998	Metodyka	Opis przypadku	American Journal of Gastroenterology. 1998;93:106-108
45.	Tefferi 2008	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Haematologica. 2008;93:6-9
46.	Asmis 2002	Metodyka	Opis przypadku	New England Journal of Medicine. 2002;346:174
47.	Stankovic 2005	Metodyka	Opis przypadku	European Journal of Internal Medicine. 2005;16:387-390
48.	Karnam 1999	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Digestive Diseases. 1999;17:299-307
49.	Tefferi 2010	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Leukemia and Lymphoma. 2010;51:360-362
50.	Sandes 2013	Metodyka	Przegląd systematyczny nie uwzględniający midostauryny	Sao Paulo Medical Journal. 2013;131:264-274
51.	Katsambas 1999	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 1999;13:155-165
52.	Gotlib 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Blood. 2017;130:98-100
53.	Manley 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Biochemistry. 2018;57:477-478
54.	Horny 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Journal of OncoPathology. 2014;2:63-73
55.	Pardini 1991	Metodyka	Opis przypadku	Acta Haematol. 1991;85(4):220
56.	Austen 1992	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	N Engl J Med. 1992 Feb 27;326(9):639-40
57.	Lehmann 1999	Metodyka	Opis przypadku	Ann Hematol. 1999 Oct;78(10):483-4
58.	Tefferi 2001	Metodyka	Opis przypadku	N Engl J Med. 2001 Jan 25;344(4):307-9
59.	Penack 2005	Metodyka	Opis przypadku	Br J Haematol. 2005 Nov;131(4):416
60.	Pardanani 2010	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Curr Opin Hematol. 2010 Mar;17(2):125-32
61.	NA 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Med Lett Drugs Ther. 2017 Aug 14;59(1527):e140.
62.	Sokol 2010	Populacja	Populacja mieszana	Inflammatory Bowel Diseases. 2010;16:1247-1253
63.	Fernandes 2014	Populacja	Populacja mieszana	Anais Brasileiros de Dermatologia. 2014;89:59-66
64.	Sokol 2013	Populacja	Populacja mieszana	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013;132:866-873.e3
65.	Larson 1996	Populacja	Niezgodna populacja	Journal of Clinical Oncology. 1996;14:188-195
66.	Butterfield 1998	Populacja	Populacja mieszana	Br J Dermatol. 1998 Mar;138(3):489-95
67.	Pardanani 2004	Populacja	Liczba pts poniżej 5	Leuk Res. 2004 Feb;28(2):127-31

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
68.	Laroche 2007	Populacja	Populacja mieszana	Clin Rheumatol. 2007 Feb;26(2):242-3
69.	Pagano 2008	Populacja	Brak analizy w zależności od typu SM	Int J Hematol. 2008 Dec;88(5):483-488
70.	Wimazal 2012	Populacja	Populacja mieszana	Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(4):399-405
71.	Sakai 2015	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	Med Oncol. 2015 Sep;32(9):232
72.	Akin 2007	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	Blood. 2007;109:2674-2675
73.	Pieri 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	American Journal of Hematology. 2016;91:692-699
74.	Hermans 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	European Journal of Internal Medicine. 2016;30:25-30
75.	Fain 1995		Publikacja niedostępna	Annales de Medecine Interne. 1995;146:205-206
76.	Maier 2013		Publikacja niedostępna	Osteologie. 2013;22:136-139
77.	Bjerrum 2011		Publikacja niedostępna	Current Drug Targets. 2011;12:433-436
78.	Hein 2005		Publikacja niedostępna	S D J Med. 2005 Mar;58(3):95-100.

Aneks G. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej

G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim

b) badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

G.2. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali zaproponowanej przez NICE

Tabela 66.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

G.3. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną w skali NOS

Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
 - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności,*
 - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności,*
 - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze),
 - d. nie określono metody doboru kohorty.
2. Dobór kohorty bez narażenia
 - a. z tej samej społeczności co narażona kohorta,*
 - b. z innego środowiska (z innej populacji),
 - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia.
3. Stwierdzenie narażenia
 - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego),*

- b. ustrukturyzowany wywiad,*
 - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej,
 - d. nie określono.
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
- a. tak,*
 - b. nie.

Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
- a. w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik),*
 - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika).*

Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego
- a. niezależna ocena z zaślepieniem,*
 - b. odwołanie do dokumentacji,*
 - c. raportowane przez pacjenta,
 - d. nie określono.
7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
- a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego),*
 - b. nie.
8. Poprawność obserwacji kohort
- a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów*,
 - b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych*,
 - c. < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych,
 - d. nie określono.

G.4. Formularze

G.4.1. Formularz charakterystyki badań włączonych

Kryteria włączenia	
Kryteria wykluczenia	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	
Liczebność grup	
Płeć żeńska [%]	
Wiek, mediana (zakres)	
Ocena ECOG, n/N (%)	0 lub 1
	2 lub 3
Wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne, n/N (%)	TE
	TN
Podtyp SM, n/N (%)	ASM
	SM-AHN
	MCL
	bd
Mutacja KIT D816, n/N (%)	Tak
	Nie
	Brak danych
Tryptaza w surowicy, mediana (zakres) [µg/l]	
Interwencja	
Schemat leczenia	
Dawkowanie	
Kointerwencje	
Czas trwania badania	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	
Skrócony opis metodyki badania	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Metoda analizy wyników	
Zaprzestanie leczenia (%)	

Metody implementacji danych utraconych
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa
Lokalizacja badania
Sponsor badania
Oceniane punkty końcowe

G.4.2. Formularz do ekstrakcji danych z badań włączonych

Badanie (data odcięcia danych)	OI	Populacja	Kryteria	N	AdvSM	N	ASM	N	SM- AHN	N	MCL	N	Brak oznaczonego typu SM
Większa lub częściowa odpowiedź (n pacjentów) [%]													