

ANALIZA KLINICZNA



AWAPRYTYNIB (AYVAKYT®) W ZAAWANSOWANEJ MASTOCYTOZIE UKŁADOWEJ

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 30 października 2023 roku

Dnia 04.07.2024 analizę zaktualizowano zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie z dnia 14 czerwca 2024 r. znak OT.423.1.24.2024.5.PZ dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań stawianym analizom HTA dołączanych do wniosków refundacyjnych (wersja 2.0).

[Redacted text block]

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:

Swixx Biopharma Sp.z o.o.

Ul. Prosta 51, 00-838 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

SPIS TREŚCI	3
NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE	8
STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP	12
1.1. Cel analizy klinicznej	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	12
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	13
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	14
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	14
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	15
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	15
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	16
2.5. Analiza statystyczna	16
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	18
3.1. Wyniki przeszukań.....	18
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	22
3.2.1. Badania EXPLORER i PATHFINDER.....	22
3.2.2. Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą ITC	26
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA INTERWENCJI	34
4.1. Przeżycie całkowite	34
4.2. Progresja choroby	38
4.3. Odpowiedź na leczenie	40
4.4. Zaprzeszanie terapii	44
4.5. Zdarzenia niepożądane	45
4.6. Jakość życia pacjentów	51
5. PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOSTOSOWANIEM METODĄ ITC	55
5.1. Przeżycie całkowite	55
5.2. Czas trwania terapii	59
5.3. Stężenie tryptazy w surowicy.....	60
5.4. Zaprzeszanie terapii	61
5.5. Zdarzenia niepożądane	61
5.6. Jakość życia pacjentów	63

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	64
7. OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ	67
8. WNIOSKI	69
9. OGRANICZENIA	70
10. DYSKUSJA	71
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA	73
12. BIBLIOGRAFIA	74
13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	81
ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ	84
A.1. Przeszukanie dla interwencji	84
A.1.1. Strategia wyszukiwania	84
A.1.2. Dodatkowe źródła	87
A.1.3. Badania wykluczone	91
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	95
B.1. Badania dla interwencji (PATHFINDER, EXPLORER)	95
B.2. Charakterystyka populacji z ramienia ST z porównania pośredniego ITC (Reiter 2022)	104
B.3. Badanie dotyczące efektywności rzeczywistej AVA	108
ANEKS C. EKSPOZYCJA NA LECZENIE I PRZEPIŹYW PACJENTÓW W BADANIACH EXPLORER I PATHFINDER	110
ANEKS D. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA AVA	111
ANEKS E. PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOSTOSOWANIEM METODĄ MAIC	112
E.1. Charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego	112
E.2. Analiza homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego	114
E.3. Wyniki porównania	117
ANEKS F. FORMULARZE STOSOWANE W ANALIZIE	120
F.1. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych	120
F.2. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS	121
ANEKS G. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	122
G.1. EMA (ADDREPORTS)	122
G.2. Raporty WHO / Vigibase	122

Indeks skrótów

1L	Pierwsza linia leczenia
≥1L	Leczenie linii 1. i kolejnych
≥2L	Leczenie linii 2. i kolejnych
AdvSM	Zaawansowana mastocytoza układowa (<i>Advanced Systemic Mastocytosis</i>)
AdvSM-SAF	<i>AdvSM Symptom Assessment Form</i>
AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AESI	Zdarzenie(a) niepożądane o szczególnym znaczeniu (<i>Adverse event(s) of special interest</i>)
ASM	Agresywna mastocytoza układowa (<i>Aggressive Systemic Mastocytosis</i>)
AVA	Awaprytynib (<i>Avapritinib</i>)
bd	Brak danych
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CI_m	Poprawa kliniczna (<i>Clinical improvement</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete remission</i>)
CR_h	Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (<i>Complete remission with partial recovery of peripheral blood counts</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
ITC	Porównanie pośrednie (<i>Indirect treatment comparison</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat analysis</i>)
KIT D816V	Mutacja D816V w obrębie genu c-kit
KLAD	Kladrybina

(Cladribine)

MCL	Białaczka mastocytowa (<i>Mast Cell Leukemia</i>)
MAIC	Porównanie pośrednie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (<i>Matching-adjusted indirect comparisons</i>)
mCR	Całkowita morfologiczna odpowiedź na leczenie (<i>Morphologic complete remission</i>)
mCRh	Całkowita morfologiczna odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (<i>Morphologic complete remission with partial recovery of peripheral blood counts</i>)
mOB	Mediana okresu obserwacji
mPR	Częściowa morfologiczna odpowiedź na leczenie (<i>Morphologic partial remission</i>)
MIDO	Midostauryna (<i>Midostaurin</i>)
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
ND	Nie dotyczy
NE	Niemożliwe do oceny (<i>Not evaluable</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
OB	Okres obserwacji
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial remission</i>)
QoL	Jakość życia (<i>Quality of life</i>)
PPRE	Populacja podlegająca patologicznej ocenie odpowiedzi (<i>Pure pathologic response-evaluable population</i>)
RE	Populacja podlegająca ocenie odpowiedzi (<i>Response-evaluable population</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
SDi	Stabilizacja choroby (<i>Stable disease</i>)

SM-AHN	Mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (<i>Systemic Mastocytosis with an Associated Hematologic Neoplasm</i>)
SP	Populacja bezpieczeństwa (<i>Safety population</i>)
ST	Terapia standardowa (<i>Standard therapy</i>)
TRAE	Zdarzenie(a) niepożądane uznane za związane z leczeniem (<i>Treatment related adverse event(s)</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi (<i>Time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Najważniejsze informacje

<p>Zaawansowana mastocytoza układowa (AdvSM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowana mastocytoza układowa (AdvSM, ang. <i>advanced systemic mastocytosis</i>) to rzadka choroba nowotworowa polegająca na niekontrolowanej proliferacji nieprawidłowych komórek tucznych (mastocytów) i ich gromadzeniem w skórze lub innych narządach. • W przeciwieństwie do indolentnych form, AdvSM jest chorobą szybko postępującą, przebiega agresywnie i charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem. • Wyodrębnia się 3 postacie kliniczne AdvSM tj. agresywną mastocytozę układową (ASM; ang. <i>aggressive systemic mastocytosis</i>), białaczkę mastocytową (MCL, ang. <i>mast cell leukemia</i>) oraz mastocytozę układową z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN, ang. <i>systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm</i>).
<p>Aktualne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z AdvSM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Podstawą leczenia AdvSM jest terapia cytoredukcyjna. Najczęściej stosowanymi obecnie lekami w terapii AdvSM są kładrybina i midostauryna. • Jedyną refundowaną w AdvSM terapią ukierunkowaną molekularnie jest w Polsce midostauryna. Terapia jest finansowana w ramach programu lekowego B.115 od 2021 roku.
<p>Awaprytynib odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z AdvSM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W marcu 2022 roku Europejska Agencja Leków (EMA; ang. European Medicine Agency), a w czerwcu 2021 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA; ang. Food and Drug Agency) zarejestrowały we wskazaniu AdvSM lek o nazwie awaprytynib (Ayvakyt; AVA). Lek jest zarejestrowany przez EMA do stosowania od drugiej linii leczenia. • Awaprytynib jest kinazą tyrozynową o selektywnej aktywności biochemicznej wobec produktów mutacji D816V dla genu KIT (obecnej u ok. 80–90% dorosłych chorych z mastocytozą układową) oraz D842V dla genu PDGFRA. • Skuteczność i bezpieczeństwo AVA zostały potwierdzone w badaniu klinicznym II fazy PATHFINDER i w ramach badania I fazy EXPLORER. • Wyniki badania PATHFINDER wskazują na bardzo dobrą skuteczność terapii AVA. • Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 2 lata odpowiedź na leczenie uzyskało 64% pacjentów z badania PATHFINDER, a odpowiedź utrzymywała się u ok. 87% pacjentów. O wysokiej skuteczności leczenia świadczy również fakt, że dla 2-letniego okresu obserwacji mediany czasu trwania odpowiedzi, przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji nie zostały ościągnięte.

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa awaprytynibu (AVA; Ayvakyt®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM, ang. *advanced systemic mastocytosis*) będących po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego opracowanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL).

■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania zidentyfikowano 2 badania kliniczne bez grupy kontrolnej tj. badanie II fazy PATHFINDER oraz badanie I fazy EXPLORER. Odnaleziono także opublikowane wyniki porównania pośredniego (ITC, ang. *indirect treatment comparison*) AVA z terapią standardową przeprowadzone z zastosowaniem metody *inverse probability of treatment weighting* (IPTW).

■ Charakterystyka badań klinicznych

Badanie PATHFINDER

Badanie PATHFINDER było wielośrodkową, wieloramienną, otwartą próbę kliniczną fazy I. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa AVA. W badaniu stosowano zalecaną dawkę 200 mg, którą ustalono wcześniej w ramach badania EXPLORER.

Do badania włączono 107 pacjentów z AdvSM, spośród których 64% otrzymało wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. W populacji pacjentów, którzy przeszli ocenę odpowiedzi na leczenie (RE, *response evaluations population*) i stosowali AVA w ramach $\geq 2L$, czyli po niepowodzeniu co najmniej jednej innej terapii, mediana wieku wynosiła 69 lat, a pacjentki płci żeńskiej stanowiły 30%. U 66% pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0–1, a u 34% wynosił 2–3, z czego 11% stanowiły osoby ze stanem sprawności stopnia 3. Najczęstszym podtypem AdvSM była SM-AHN występująca u 62% badanych, U 21% pacjentów zdiagnozowano MCL, a u 17% ASM. W omawianej populacji 58% osób przeżyło wcześniej jedną linię leczenia, a 28% otrzymało dwie linie leczenia przed włączeniem do badania. Najczęstszą wcześniej stosowaną terapią była midostauryna, którą stosowana u 79% pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania PATHFINDER był odsetek pacjentów z potwierdzoną przez komisję centralną ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR; ang. *overall response rate*) wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM zdefiniowaną jako co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie. Analizowano także PFS, OS, DOR, TTR, jakość życia, zmiany w stopniu nacieczenia szpiku kostnego przez komórki tuczne, stężenia tryptazy w surowicy krwi, objętości śledziony oraz liczby zmutowanych alleli w mutacji KIT D816V, bezpieczeństwo i farmakokinetykę.

Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność ocenianej interwencji

Dane dla najdłuższej dostępnej, 24-miesięcznej mediany okresu obserwacji badania PATHFINDER i 26-miesięcznej mediany okresu obserwacji badania EXPLORER wykazały, że leczenie AVA wiąże się z:

- uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 64%(PATHFINDER) i 72% (EXPLORER) pacjentów;
- długotrwałym charakterem uzyskanej odpowiedzi o czym świadczy brak osiągnięcia mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w obu wymienianych badaniach oraz odnotowanym wysokim odsetkiem chorych z badania PATHFINDER z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie (87%) w 24-miesiącu trwania badania;
- długim przeżyciem całkowitym i długim czasem wolnym od progresji choroby o czym świadczy brak osiągnięcia mediany w obu punktach końcowych raportowanych zarówno w badaniu PATHFINDER jak i EXPLORER oraz wysokie odsetki pacjentów z 24-miesięcznym przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby wynoszące odpowiednio 74% i 72%.

Porównanie AVA vs ST

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem wykazały znamiennej statystycznie przewagę AVA nad ST odnośnie do:

- wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pacjentów, wiążąc się z 63-procentową redukcją wystąpienia zgonu pacjenta (HR = 0,37 [0,17; 0,69]).
- wydłużenia czasu trwania terapii, wiążąc się z 64-procentową redukcją ryzyka zaprzestania terapii (HR = 0,36 [0,22; 0,57]),
- wyższej redukcji stężenia tryptazy w surowicy; różnica w redukcji stężenia tryptazy pomiędzy AVA, a ST wynosiła około 70% na korzyść populacji stosującej AVA; zmniejszone stężenie tryptazy w sposób pośredni odzwierciedla zmniejszone obciążenie organizmu spowodowane mastocytozą.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER u wszystkich pacjentów leczonych AVA w $\geq 1L$ stwierdzono wystąpienie przynajmniej jednego AE. Spośród pacjentów włączonych do badania EXPLORER i PATHFINDER u 75% pacjentów raportowano AE ≥ 3 . stopnia a u 38% leczonych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. serious adverse events). Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE, ang. treatment related adverse events) raportowano u 94% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$, a w 57% przypadków były to TRAE ≥ 3 . stopnia. Nie odnotowano TRAE 5. stopnia. Najczęściej występującymi AE były obrzęk obwodowy (43%), niedokrwistość (41%), obrzęk okołoczołowy (40%), trombocytopenia (40%).

Z kolei wśród leczonych ST najczęściej raportowano wystąpienie niedokrwistości, nudności i neutropenii, jednak ze względu na odmienny sposób raportowania nie było możliwe porównanie z AVA.

Jakość życia pacjentów

W badaniu PATHFINDER przeprowadzono analizę jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AdvSM-SAF (ang. *Symptom Assessment Form*), kwestionariusza PGIS (ang. Patient Global impression of Symptom Severity) i kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality

of Life Questionnaire C30). Wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących AVA występuje poprawa jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu. Odnotowano:

- istotna statystycznie średnia zmiana oceny nasilenia objawów w skali AdvSM-SAF względem wartości początkowej, która nastąpiła w 7. i 11. cyklu leczenia AVA. ($p < 0,001$), gdzie średnie zmiany dla tych 2 punktów leczenia wyniosły odpowiednio -5,9 i -6,1 punktów względem wartości początkowej.
- istotna statystycznie poprawa oceny ogólnej jakości życia względem wartości wyjściowej ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 ($p < 0,001$).

■ Wnioski końcowe

Terapia AVA wykazuje wysoką skuteczność w populacji pacjentów z uprzednio leczoną AdvSM. AVA przyczynia się do długotrwałych i głębokich odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Jednocześnie terapia charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i wpływa na poprawę jakości życia pacjentów. Wysoki efekt terapeutyczny AVA odpowiada na niezaspokojone potrzeby populacji pacjentów, u których doszło do niepowodzenia co najmniej jednej innej terapii.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa awaprytynibu (Ayvakyt®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM, ang. *advanced systemic mastocytosis*) będących po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z zaawansowaną mastocytozą układową (ASM, SM-AHN lub MCL) po przebytej co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Awaprytynib (AVA) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [4]
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Terapia standardowa (ST, ang. <i>standard therapy</i>)^a
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne.

a) Terapia standardowa tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. (APD Rozdz. 6.3. [3])

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla AVA

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z zaawansowaną mastocytozą układową (ASM, SM-AHN lub MCL) będący po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • Indolentna mastocytoza układowa (ISM, ang. <i>indolent systemic mastocytosis</i>), • Tłąca się mastocytoza układowa (SSM, ang. <i>smoldering systemic mastocytosis</i>), • Mastocytoza skórna (CM, ang. <i>cutaneous mastocytosis</i>), • Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, guzy stromalne (GIST, ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • AVA stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Ayvakyt [4]. 	•
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • ST lub brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej. 	• x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne.

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne, • porównania pośrednie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych - wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • x

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

Przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji.

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. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonego przeszukania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Strategię wyszukiwania wraz z wynikami wyszukiwania dla AVA przedstawiono w Aneksie (Aneks A.1).

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

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano wyżej opisaną strategię wyszukiwania,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,

- rejestrów badań klinicznych.

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hematoonkologiczną oraz problematyką mastocytozy układowej (m.in. ASCO, ESMO, ASH, EHA),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Blueprint Medicines),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (m.in. EMA, FDA, NICE, CADTH).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla AVA przeprowadzono w styczniu 2022 roku. Aktualizacje przeszukania przeprowadzono 1 sierpnia i 25 października 2023 roku.

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

W ramach przeszukań dla AVA na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch 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 trzeciego analityka (■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych oraz badania obserwacyjnego dotyczącego efektywności rzeczywistej interwencji przeprowadzono w skali NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wielośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? [1, 5] (Aneks F.1).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), wcześniejsze leczenie, rodzaj wcześniejszego leczenia),
- rodzaju interwencji (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz jakości życia,
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania, rodzaj analizy wyników).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez dwóch analityków (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

Ekstrakcja danych dotyczących AVA i ST została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej¹ lub suplementu do niej – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o publikacji źródłowej.

2.5. Analiza statystyczna

WYNIKI DLA INTERWENCJI ORAZ ZESTAWIENIA JAKOŚCIOWE

Wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N (%)), natomiast punkty końcowe ciągłe w postaci średniej i odchylenia standardowego (SD; ang. *standard deviation*) lub 95 procentowego przedziału ufności [95% CI] o ile nie zaznaczono inaczej. Punkty końcowe zależne od czasu (ang. *time-to-event*), takie jak przeżycie całkowite (OS; ang. *overall survival*) czy przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) prezentowano w postaci median oraz 95 procentowego przedziału ufności [95% CI]. W ramach zestawień jakościowych przedstawiano dane dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

PORÓWNIANIA POŚREDNIE

Naiwne porównania wyników między dwiema interwencjami, oparte na badaniach nierandomizowanych wprowadzają błąd systematyczny, który wynika z różnic w wyjściowych czynnikach demograficznych i

¹ Publikacje główne oznaczono w rozdziałach dotyczących wyników wyszukiwania (Tabela 3).

klinicznych pacjentów. W celu zniesienia heterogeniczności badań i wiarygodniejszego porównania interwencji przeprowadzane są porównania pośrednie z dostosowaniem. W niniejszej analizie uwzględniono porównania pośrednie przeprowadzone z zastosowaniem metody *inverse probability of treatment weighting* (IPTW).

Metoda IPTW składa się z dwóch etapów:

- W pierwszym etapie dla każdego pacjenta z porównywanych grup szacowano wskaźnik prawdopodobieństwa przynależności (ang. *propensity score*) do grupy badanej. Szacowanie wskaźnika *propensity score* przeprowadzane było z wykorzystaniem regresji liniowej. Uzyskany wskaźnik służył następnie określeniu wag celem zrównoważenia różnic w charakterystyce wyjściowej z charakterystyką badań dla komparatora.
- W drugim etapie wyprowadzono wagi, które zastosowano w celu uzyskania skorygowanych wyników (OS) [6].

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki podstawowych scenariuszy porównań pośrednich. Wyniki scenariuszy dodatkowych (analiz wrażliwości) podane są w publikacjach źródłowych.

Oszacowane hazardy względne (HR) i ich odpowiednie przedziały ufności dla wyników typu czas do zdarzenia otrzymane przy użyciu metody IPTW uzyskiwano za pomocą proporcjonalnego modelu Coxa [6].

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, a także jego aktualizacji odnaleziono łącznie 1075 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 867 publikacji z baz na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 58 pozycji bibliograficznych. W wyniku przeszukania dodatkowych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 915 pozycji, z czego do analizy włączono 9 publikacji.

Kryteria włączenia do analizy spełniły:

- 2 kliniczne badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej (**EXPLORER i PATHFINDER**), w ramach których przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa AVA wśród pacjentów z zaawansowaną mastocytozą, w tym wśród chorych z populacji docelowej będących po niepowodzeniu co najmniej jednej innej terapii;
- porównanie pośrednie (**ITC**, ang. *indirect treatment comparison*) AVA z terapią standardową z zastosowaniem metody *inverse probability of treatment weighting* (IPTW).

W ramach przeszukania zidentyfikowano również porównanie pośrednie AVA z midostauryną uwzględniające korektę o różnice w charakterystyce populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparisons*). Niemniej ze względu na fakt, że jest dostępne ww. porównanie z komparatorem obejmującym przekrój terapii standardowych, w tym terapii stanowiących obecną praktykę kliniczną w Polsce (m.in. kładrybina, midostauryna, hydroksymocznik i interferon), zdecydowano o włączeniu porównania typu MAIC z midostauryną i przedstawieniu jego wyników w Aneksie (Aneks E).

Nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego efektywności rzeczywistej dla interwencji spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej. Odnaleziono natomiast jedno doniesienie konferencyjne Saunders 2022 – w związku z faktem, że jest to jedyne opublikowane doniesienie dotyczące efektywności rzeczywistej dla AVA stosowanego u dorosłych pacjentów z AdvSM zdecydowano o warunkowym włączeniu go do analizy klinicznej (Aneks D, Tabela 3, Rysunek 1). W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej nie odnaleziono przeglądów systematycznych dla wnioskowanej interwencji.

Tabela 3.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
Badanie kliniczne EXPLORER			
1.	DeAngelo 2021a	Publikacja pełnotekstowa*	[7]
2.	DeAngelo 2017	Abstrakt konferencyjny	[8]

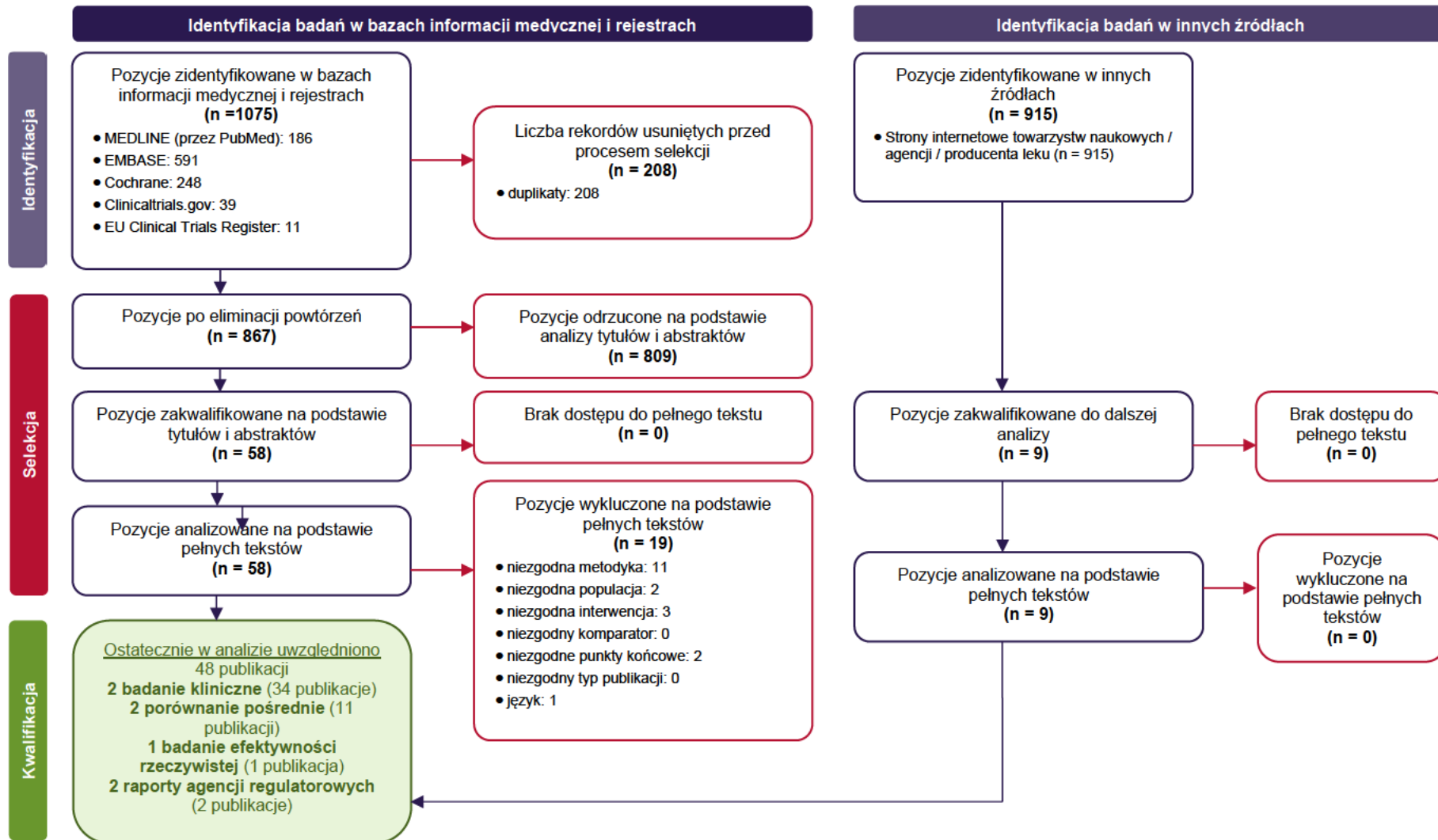
L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
3.	DeAngelo 2022	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[9, 10]
4.	Deininger 2018	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[11, 12]
5.	Deininger 2021	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjna	[13, 14]
6.	Drummond 2016	Abstrakt konferencyjny	[15]
7.	Gotlib 2018	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjna	[16, 17]
8.	Gotlib 2020a	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny**	[18]
9.	Gotlib 2020b	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjna	[19, 20]
10.	Radia 2019	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjna	[21, 22]
11.	Radia 2021a	Abstrakt konferencyjny	[23]
12.	Taylor 2019	Abstrakt konferencyjny	[24]
13.	Taylor 2021	Publikacja pełnotekstowa	[25]
14.	Vannucchi 2020	Abstrakt konferencyjny	[26]
15.	NCT02561988	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[27]
Badanie kliniczne PATHFINDER			
16.	Gotlib 2021	Publikacja pełnotekstowa*	[28]
17.	DeAngelo 2021b	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjna	[29, 30]
18.	George 2021	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[31, 32]
19.	Hartmann 2022	Poster konferencyjny	[33]
20.	Maurer 2021	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjna	[34, 35]
21.	Radia 2022b	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjna	[36, 37]
22.	Reiter 2021a	Abstrakt konferencyjny	[38]
23.	Reiter 2021b	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjna	[39, 40]
24.	Gotlib 2023a	Abstrakt konferencyjny	[41]
25.	Gotlib 2023b	Abstrakt konferencyjny	[42]
26.	Gotlib 2023c	Abstrakt konferencyjny	[43]
27.	NCT03580655	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[44]
28.	EUCTR 2017 004836	Raport ze strony clinicaltrialsregister.eu	[45]
Badanie kliniczne EXPLORER i PATHFINDER (pooled)			
29.	Reiter 2022a	Publikacja pełnotekstowa*	[46]
30.	George 2022	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[47, 48]
31.	Hermine 2022	Abstrakt konferencyjny	[49]
32.	Radia 2021b	Abstrakt konferencyjny ze sprostowaniem	[50, 51]
33.	Radia 2022a	Abstrakt konferencyjny	[52]
34.	Vannucchi 2022	Abstrakt konferencyjny	[53]
MAIC – porównanie pośrednie EXPLORER i PATHFINDER z midostauryną			
35.	Pilkington 2022a	Publikacja pełnotekstowa*	[54]
36.	Pilkington 2022b	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[55]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
ITC – porównanie pośrednie EXPLORER i PATHFINDER z terapią standardową			
37.	Reiter 2022b	Publikacja pełnotekstowa*	[56]
38.	Radia 2022c	Prezentacja konferencyjna	[57]
39.	Reiter 2022c	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[58, 59]
40.	Reiter 2022d	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[60, 61]
41.	Reiter 2022e	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[62, 63]
42.	Reiter 2022f	Abstrakt konferencyjny	[64]
43.	Reiter 2022g	Abstrakt konferencyjny	[65]
44.	Lubke 2022	Abstrakt konferencyjny	[66]
45.	NCT04695431	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[67]
Raporty agencji regulatorowych			
46.	FDA 2020	Raport agencji FDA dotyczący AVA (w raporcie uwzględnione wyniki badań EXPLORER i PATHFINDER)	[68]
47.	EMA 2022	Raport agencji EMA dotyczący AVA (w raporcie uwzględnione wyniki badań EXPLORER, PATHFINDER i porównania pośredniego ITC)	[69]
Badania rzeczywistej praktyki klinicznej			
48.	Saunders 2022	Abstrakt konferencyjny	[71]

*Publikacja główna.

ITC – porównanie pośrednie (ang. *indirect treatment comparison*), MAIC – porównanie pośrednie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparisons*).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

3.2.1. Badania EXPLORER i PATHFINDER

BADANIE EXPLORER

Badanie EXPLORER stanowiło wielośrodkową, wieloramienną, otwartą próbę kliniczną fazy I (typ IID według AOTMiT). Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki oraz farmakodynamiki AVA. Zgodnie z danymi ze strony clinicaltrials.gov (NCT02561988) badanie zostało zakończone [27]. Badanie składało się z dwóch etapów:

- etapu I (etapu eskalacji dawki) – celem tego etapu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa AVA podawanego w dawce 30–400 mg podawanego raz dziennie w 7 kohortach dorosłych pacjentów z AdvSM lub innymi opornymi lub nawrotowymi nowotworami szpiku kostnego,
- etapu II (etapu ekspansji dawki) – celem tego etapu była ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki i skuteczności terapii AVA w początkowej dawce 300 mg (kohorta I) i 200 mg (kohorta II) podawanej doustnie raz dziennie u dorosłych pacjentów z AdvSM.

Do badania włączono 86 pacjentów z AdvSM lub innymi nawrotowymi lub opornymi nowotworami szpiku kostnego (z wyjątkiem ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka oraz nowotworów z ekspresją chromosomu Philadelphia). Analizy punktów końcowych zostały przeprowadzone w populacjach uwzględnieniem 2 populacji pacjentów z AdvSM, tj.:

- populacji bezpieczeństwa (populacja SP, ang. *safety population*) obejmującej 69 pacjentów którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA,
- populacji podlegającej ocenie odpowiedzi (populacja RE, ang. *response-evaluable population*) obejmującej 53 pacjentów którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 10 analiz pośrednich (IA, ang. *interim analysis*), przy czym w ramach niniejszego dokumentu opierano się na wynikach cząstkowych IA9, które dotyczyły populacji pacjentów RE otrzymujących dawkę 200 mg AVA w ramach drugiej lub kolejnej linii leczenia ($\geq 2L$ mOB: 26 mies., *cut-off*: 20 kwietnia 2021 roku).

W populacji pacjentów SP otrzymujących AVA w $\geq 1L$, mediana wieku osób włączonych do badania wynosił 67 lat, a pacjenci płci żeńskiej stanowili 41%. U 70% pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0–1, a u 30% wynosił 2–3. Najczęstszym podtypem AdvSM była SM-AHN występująca u 70% badanych, następnie MCL obecna u 19% osób i ASM u pozostałych 12%. Przed włączeniem do badania 59% pacjentów przebyło dowolne inne leczenie, przy czym 33% otrzymywało wcześniej midostaurynę,

14% kladrybinę, 7% imatynib, a 6% interferon. Nie odnaleziono odrębnej charakterystyki pacjentów z populacji SP lub RE otrzymujących AVA w dawce 200 mg w ramach $\geq 2L$.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki AVA oraz zalecanej dawki do stosowania w badaniu II fazy. W badaniu oceniano także odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*), czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, ang. *time to response*), przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), jakość życia, zmiany w stopniu nacieczenia szpiku kostnego przez komórki tuczne, stężenia tryptazy w surowicy krwi, objętości śledziony oraz liczby zmutowanych alleli w mutacji KIT D816V. W ramach oceny odpowiedzi na leczenie brano pod uwagę poprawę kliniczną (CI_m, ang. *clinical improvement*), całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete remission*), całkowitą odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CR_h, ang. *complete remission with partial recovery of peripheral blood counts*) oraz częściową odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial remission*) – wszystkie te parametry oceniane były według kryteriów mIWG-MRT-ECNM, a ich suma stanowiła wynik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*). Analiza skuteczności terapii została przeprowadzona przez niezależną komisję z uwzględnieniem populacji RE, a bezpieczeństwo i jakość życia oceniono uwzględniając populację SP.

Ocenę wiarygodności badania EXPLORER przeprowadzono za pomocą skali NICE i oceniono je na 7 punktów w 8-punktowej skali. W ramach oceny nie przyznano jednego punktu ze względu na brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów. Sponsorem badania była firma Blueprint Medicines. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1).

BADANIE PATHFINDER

Badanie PATHFINDER stanowiło wieloośrodkową, wieloramienną, otwartą próbę kliniczną fazy II (typ IID według AOTMiT). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa AVA. W badaniu stosowano zalecaną dawkę 200 mg ustaloną w ramach badania EXPLORER. Zgodnie z danymi ze strony clinicaltrials.gov (NCT03580655) badanie jest w toku, a planowana data jego zakończenia to styczeń 2026 roku [44]. Pacjentów włączonych do badania PATHFINDER przypisano do jednej z dwóch kohort:

- kohorty 1 obejmującej pacjentów z ≥ 1 mierzalnym objawem typu C wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM zgodnie z decyzją komisji centralnej,
- kohorty 2 obejmującej pacjentów bez mierzalnych objawów typu C wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM zgodnie z decyzją komisji centralnej (Rysunek 2).

Do badania włączono 107 pacjentów z AdvSM. Analogicznie jak w przypadku badania EXPLORER analizy punktów końcowych zostały przeprowadzone z udziałem populacji włączonej do oceny bezpieczeństwa SP (67 pacjentów) i podlegającej ocenie odpowiedzi na leczenie RE (47 pacjentów, a dla najdłuższej dostępnej 2-letniej mOB 53 pacjentów). W badaniu PATHFINDER uwzględniono także 59 pacjentów określonych jako populacja podlegająca ocenie obejmującej czystą odpowiedź

patologiczną – były to osoby które otrzymały ≥ 1 dawkę AVA oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (populacja PPRE, ang. *pure pathologic response-evaluable population*).

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 3 analizy wyników (IA), przy czym w ramach niniejszego dokumentu opierano się na wynikach cząstkowych IA2, które dotyczyły populacji pacjentów SP oraz RE otrzymujących AVA w ramach $\geq 2L$, a uzupełniająco przedstawiono wyniki cząstkowe IA3 odnoszące się do populacji RE. Dostępne mediany okresu obserwacji dla IA2 obejmują 7 miesięcy dla populacji SP i 14,6 miesięcy dla populacji RE (*cut-off*: 20 kwietnia 2021 roku), a dla IA3 mediana okresu obserwacji wynosi 2 lata dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ (*cut-off*: 9 września 2022 roku).

W populacji 47 pacjentów RE otrzymujących AVA w ramach $\geq 2L$, czyli odpowiadających populacji docelowej wynikającej z przedmiotu niniejszej analizy, mediana wieku osób włączonych do badania wynosiła 69 lat, a pacjenci płci żeńskiej stanowili 30%. U 66% pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0–1, a u 34% wynosił 2–3, z czego 11% stanowiły osoby ze stanem sprawności stopnia 3. Najczęstszym podtypem AdvSM była SM-AHN występująca u 62% badanych, U 21% pacjentów zdiagnozowano MCL, a u 17% ASM. Spośród wszystkich pacjentów w omawianej populacji 58% osób przebyło wcześniej jedną linię leczenia, a 28% otrzymało dwie linie leczenia przed włączeniem do badania. Najczęstszą terapią była midostauryna stosowana u 79% pacjentów (Tabela 4)². Nie odnaleziono charakterystyki populacji 53 pacjentów RE otrzymujących AVA w ramach $\geq 2L$ dla najdłuższej dostępnej mOB wynoszącej 2 lata.

Tabela 4.
Wcześniejsza terapia populacji pacjentów RE otrzymujących AVA w ramach $\geq 2L$ w badaniu PATHFINDER

Terapia	Odsetek pacjentów
Midostauryna	79%
Kładrybina	17%
Interferon α	15%
Hydroksykarbamid	11%
Imatynib	11%
Dazatynib	9%
Azacytydyna	6%
Eksperymentalne leki przeciwnowotworowe	4%
Decytabina	2%
Talidomid	2%
Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego	2%

² Brak odrębnej charakterystyki pacjentów z populacji SP i PPRE otrzymujących AVA w ramach $\geq 2L$, z tego względu w Aneksie B.1 przedstawiono charakterystykę wszystkich 107 pacjentów włączonych do badania PATHFINDER. Dodatkowo z uwagi na ograniczone dane dotyczące jakości życia osób leczonych AVA w $\geq 2L$ zamieszczono również charakterystykę pacjentów SP leczonych AVA w $\geq 1L$ którzy zostali włączeni do analizy jakości życia.

Terapia	Odsetek pacjentów
Nilotyrib	2%
Niesprecyzowane inhibitory kinazy białkowej	2%
Analogi puryn	2%

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z potwierdzoną przez komisję centralną ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR; ang. *overall response rate*) wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM zdefiniowaną jako co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie. Ocena ORR obejmowała populację RE. W ramach badania analizowano także odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w populacji SP oraz odpowiedź patologiczną na podstawie oceny morfologicznej w populacji PPRE. Analizowano także PFS, OS, DOR, TTR, jakość życia, zmiany w stopniu nacieczenia szpiku kostnego przez komórki tuczne, stężenia tryptazy w surowicy krwi, objętości śledziony oraz liczby zmutowanych alleli w mutacji KIT D816V, bezpieczeństwo i farmakokinetykę AVA. Analiza skuteczności terapii została przeprowadzona przez niezależną komisję z uwzględnieniem populacji RE, a w przypadku analizy oceny odpowiedzi na leczenie również z udziałem populacji SP i PPRE, które zostały przeprowadzone przez badacza. Bezpieczeństwo i jakość życia oceniono z udziałem populacji SP.

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono za pomocą skali NICE i oceniono je na 7 punktów w 8-punktowej skali. W ramach oceny nie przyznano punktu ze względu na brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów. Sponsorem badania była firma Blueprint Medicines. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1).

ANALIZA ŁĄCZNA EXPLORER + PATHFINDER

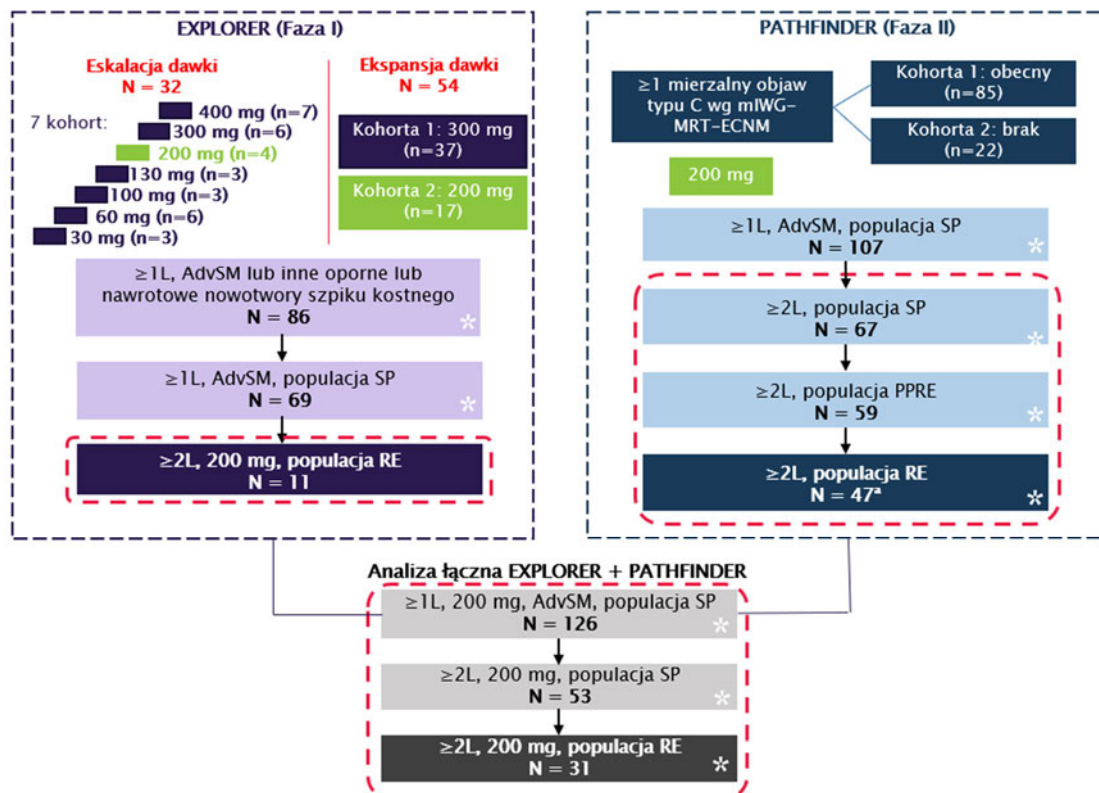
Do analizy *post hoc* włączono pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA w dawce 200 mg w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER (*cut-off*: 20 kwietnia 2021 roku, mOB: 17,7 mies.). Do analizy skuteczności (odpowiedź na leczenie, OS, DOR, TTR) włączono populację 31 pacjentów RE otrzymujących AVA w ramach $\geq 2L$, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z udziałem 126 pacjentów SP leczonych AVA w $\geq 1L$ oraz 53 pacjentów SP leczonych w $\geq 2L$.

Mediana wieku pacjentów we wszystkich populacjach włączonych w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER wynosiła około 68–69 lat. W populacji SP otrzymujących AVA w $\geq 1L$ 41% pacjentów było płci żeńskiej, natomiast w dwóch pozostałych populacjach było to około 32–34%. U 26% pacjentów SP otrzymujących AVA w $\geq 1L$ stan sprawności w skali ECOG wynosił 2–3 – w przypadku populacji leczonych w $\geq 2L$ był to około 32–35%. Najczęstszym podtypem AdvSM była SM-AHN – w populacji RE stanowiła ona 71% wszystkich przypadków, a w populacjach SP około 64–65%. We wszystkich analizowanych populacjach najczęstszą przebytą terapią była midostauryna – w przypadku obu populacji SP stosowało ją około 81–83% pacjentów, a w populacji RE 74%.

Poniżej przedstawiono schemat badań EXPLORER i PATHFINDER oraz ich analizy zbiorczej (Rysunek 2).

Wyniki analizy klinicznej dla skuteczności przedstawiono dla populacji docelowej tj. dla chorych leczonych od 2. linii terapii AdvSM ($\geq 2L$), natomiast wyniki dla analizy bezpieczeństwa i analizy jakości życia przedstawiono w pierwszej kolejności dla populacji $\geq 1L$, niemniej ze względu na ich ograniczoną liczbę przedstawiono także wyniki dla wszystkich pacjentów z badań ($\geq 1L$).

Rysunek 2.
Schemat badań EXPLORER i PATHFINDER oraz analizy łącznej obu tych badań



mOB – mediana okresu obserwacji.

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*), Populacja PPRE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *pure pathologic response-evaluable population*).

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*).

Czerwoną przerywaną linią oznaczono populację dla których przedstawiono wyniki w ramach analizy klinicznej AVA.

*Populacja z dostępną charakterystyką pacjentów.

a) Dla najdłuższej dostępnej mOB wynoszącej dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ 2 lata (*cut-off*: 9 września 2022 roku), populacja RE leczona AVA w ramach $\geq 2L$ wynosiła 53 pacjentów jednakże brak jest danych o mOB dla tej populacji RE oraz brak jest dostępnej charakterystyki dla tych 53 pacjentów.

3.2.2. Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą ITC

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą ITC. jego autorzy przeprowadzili porównanie wyników badań EXPLORER i PATHFINDER z wynikami obserwacyjnego badania retrospektywnego dotyczącego stosowania ST u pacjentów z AdvSM. W związku z powyższym w ramach porównania pośredniego ITC wyróżniono 2 grupy:

- grupę AVA w ramach której uwzględniono 176 pacjentów z AdvSM (odpowiadające przebyciu 176 linii terapii) otrzymujących AVA w dowolnej dawce w $\geq 1L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER, *cut-off*: 20 kwietnia 2021 roku,

- grupę ST w ramach której uwzględniono dane z kart medycznych pacjentów z AdvSM w wieku ≥ 18 lat, którzy otrzymali leczenie ogólnoustrojowe ST w $\geq 1L$ od dnia 1 stycznia 2009 roku w 6 ośrodkach (2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych i 4 ośrodki w Europie). Do analizy bezpieczeństwa włączono 161 pacjentów (odpowiadające przebyciu 250 linii terapii), a w analizie skuteczności uwzględniono 141 pacjentów (odpowiadające przebyciu 222 linii terapii) dla których dostępne były informacje o stanie sprawności. Dane zostały zebrane retrospektywnie, *cut-off*: 4 października 2021 roku³.

W populacji pacjentów z ramienia ST, mediana wieku wynosiła 68 lat, a pacjenci płci żeńskiej stanowili 34%. U 81% pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0–1, a u 12% wynosił ≥ 2 . Najczęstszym podtypem AdvSM była SM-AHN występująca u 54% badanych. U 15% pacjentów zdiagnozowano MCL, a u 31% ASM. Spośród wszystkich pacjentów w omawianej populacji 53% nie przebyło żadnej linii leczenia AdvSM, 31% osób otrzymało wcześniej jedną linię leczenia, 11% przebyło dwie linie leczenia, a 5% otrzymało co najmniej 3 linie leczenia. Najczęstszymi wcześniej stosowanymi terapiami były kladrybina (17% osób) oraz midostauryna, którą leczono 16% pacjentów (Aneks B.2).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było OS, które dla grupy otrzymującej ST stanowiło czas między rozpoczęciem każdej linii leczenia a zgonem z jakiegokolwiek przyczyny, a dla grupy leczonej AVA zdefiniowane było jako czas między pierwszą dawką AVA, a zgonem z jakiegokolwiek przyczyny. Jeśli pacjenci żyli na koniec badania, dokonano ich cenzurowania w dniu ostatniego kontaktu (grupa ST) lub w dniu ostatniej znanej daty życia (grupa AVA). W ramach porównania pośredniego analizowano także:

- czas trwania terapii – zdefiniowane jako odstęp czasu między rozpoczęciem każdej terapii, a jej przerwaniem z dowolnej przyczyny,
- zmianę w stężeniu tryptazy w surowicy – określona jako zmiana pomiędzy wartością wyjściową, a wartością w 2. miesiącu terapii,
- maksymalną redukcję stężenia tryptazy w surowicy.

Dla grupy ST przedstawiono również dane o raportowanych AE skutkujących modyfikacją lub zakończeniem leczenia, hospitalizacją albo śmiercią pacjenta. W ramach porównania pośredniego odstąpiono od analizy bezpieczeństwa w grupie AVA ze względu na brak danych dla analogicznie zdefiniowanych AE.

W obrębie grupy ST wyodrębniono także dwie populacje, tj. osób leczonych MIDO (94 pacjentów odpowiadających przebyciu 99 linii terapii) i KLAD i (44 pacjentów odpowiadających przebyciu 49 linii terapii). Na tej podstawie dokonano porównania pośredniego OS pomiędzy grupą AVA i MIDO oraz AVA i KLAD. Charakterystyka tych pacjentów znajduje się w Aneksie (Aneks B.2)

³ Brak aktualizacji danych zebranych w ramach porównania pośredniego dla innych *cut-off*. Zgodnie z informacjami ze strony clinicaltrials.gov (NCT04695431) porównanie pośrednie zostało zakończone [67].

Najczęstszymi terapiami stosowanymi w ramach ramienia ST były midostauryna, kladrybina i hydroksykarbamid stosowane odpowiednio u 51%, 25% i 9% pacjentów (Tabela 5). Terapie te podlegają refundacji w Polsce w ramach rozpoznania AdvSM. Wśród rzadziej stosowanych w ST metod leczenia znajdują się interferon α (6% pacjentów) i pegylowany interferon (4%), który został wskazany jako rzadko, ale stosowany w Polsce wśród pacjentów z ASM i SM-AHN. a także szereg innych substancji czynnych, które stosowano u 1–2% osób. Biorąc pod uwagę, że 85% pacjentów otrzymywało leczenie nie odbiegające od opcji terapeutycznych refundowanych w polskich warunkach wyniki porównania pośredniego AVA z ST w uznano za właściwe do oparcia wniosku o skuteczności ww. terapii. Niemniej należy pamiętać, że porównania pośrednie cechują się ograniczoną wiarygodnością a ich wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 5.
Charakterystyka interwencji w porównaniu pośrednim ITC dla ST^a

Charakterystyka	≥1L	1L	2L	≥3L	
Liczebność populacji	141	118	69	35	
Liczba przebytych linii terapii	222	118	69	35	
Skład ST – grupy terapii	Terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej	54%	60%	49%	43%
	Terapia cytotredukcyjna	41%	33%	48%	53%
	Terapia biologiczna lub inna systemowa	11%	12%	12%	9%
Liczba przebytych linii terapii o znanym składzie stosowanych substancji czynnych ^b	196	107	59	30	
Skład ST – poszczególne substancje czynne	Midostauryna	51%	54%	49%	40%
	Kladrybina	25%	19%	31%	37%
	Hydroksykarbamid (hydroksymocznik)	9%	9%	8%	7%
	Interferon α	6%	8%	3%	0%
	Pegylowany interferon	4%	3%	7%	3%
	Ripretynib	2%	2%	0%	7%
	Brentuksymab vedotin	2%	2%	3%	0%
	Ibrutynib	2%	3%	0%	0%
	Azacytydyna	2%	0%	3%	3%
	Dazatynib	1%	<1%	2%	0%
	Imatynib	1%	<1%	0%	3%
	Gemtuzumab ozogamycyny	<1%	0%	0%	3%
	Okres leczenia; mediana (zakres)	5,5 mies. (5,1–7,0)	bd	bd	bd

Kolorem zielonym oznaczono terapie stosowane i objęte refundacją w Polsce we wskazaniu AdvSM, kolorem niebieskim oznaczono terapie stosowane we wskazaniu AdvSM, nieobjęte refundacją w Polsce w omawianym wskazaniu.

bd – brak danych; Na podstawie publikacji Reiter 2022b.

a) Wszystkie dane odnoszą się do liczby przebytych linii terapii.

b) Dane odnośnie liczby przebytych linii terapii o znanym składzie stosowanych substancji czynnych były raportowane we wszystkich ośrodkach włączonych do badania poza jednym ośrodkiem zlokalizowanym w Austrii (liczba przebytych linii leczenia n = 26) w którym zgodnie z lokalnymi regulacjami prawnymi możliwe było zbieranie danych wyłącznie odnośnie grupy stosowanej terapii.

Przed przeprowadzeniem porównania pośredniego, charakterystyka pacjentów z badania obserwacyjnego została skorygowana i dostosowana względem charakterystyk populacji pacjentów z badań EXPLORER i PATHFINDER. Zmienne, w ramach których dostosowano dane to:

- wiek pacjentów,
- płeć pacjentów,
- region pochodzenia,
- podtyp AdvSM,
- wyjściowy poziom niedokrwistości (hemoglobina <10 g/dl),
- wyjściowy poziom trombocytopenii (liczba płytek krwi $<100 \times 10^9$ /l),
- wyjściowa liczba leukocytów $\geq 16 \times 10^9$ /l,
- wyjściowe stężenie tryptazy ≥ 125 ng/ml,
- obecność objawów skórnych,
- stan sprawności ECOG,
- wyjściowa liczba zmutowanych genów w ramach panelu genetycznego SRSF2/ASXL1/RUNX1,
- liczba wcześniejszych linii leczenia,
- przebyte leczenie z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej, terapii cytoredukcyjnej, biologicznej lub innego leczenia systemowego (Tabela 6).

Przed dostosowaniem populacji największe standaryzowane różnice pomiędzy poszczególnymi parametrami charakterystyki pacjentów w grupie AVA i ST dotyczyły:

- regionu pochodzenia (99% standaryzowana różnica między populacjami),
- typu wcześniejszego leczenia w podziale na grupy terapii (65% dla terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej),
- podtypu klinicznego AdvSM (34% dla ASM),
- wyjściowego poziomu trombocytopenii (33%),
- liczby przebytych linii leczenia (32% dla osób bez wcześniejszej terapii).

Po dostosowaniu populacji standaryzowana różnica pomiędzy grupami ST i AVA w większości parametrów zmalała do $\leq 10\%$ z wyjątkiem typu wcześniejszego leczenia (15% dla terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej) oraz regionu pochodzenia (12%).

W ramach porównania pośredniego AVA i ST przeprowadzono analizy wyników w 6 populacjach (2 populacje w których odpowiednie leczenie stosowano w ramach $\geq 1L$ i 4 populacje dla leczenia w ramach $\geq 2L$), dodatkowo dostępne są wyniki porównań AVA i MIDO oraz AVA i KLAD (oba dla leczenia w ramach $\geq 1L$; Tabela 7). Ze względu na przedmiot niniejszej analizy odstąpiono od oceny wyników porównania pośredniego AVA i ST stosowanych w ramach $\geq 1L$, skupiając się na wynikach dla populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej ($\geq 2L$).

Tabela 6.
Charakterystyka populacji w porównaniu pośrednim ITC

Charakterystyka	Przed dostosowaniem populacji			Po dostosowaniu populacji			
	AVA	ST	Standaryzowana różnica	AVA	ST	Standaryzowana różnica	
Liczebność populacji	176	141	bd	172	134	bd	
Liczba przebytych linii terapii	176	222	bd	172	210	bd	
Wiek pacjentów w latach (zakres)	68 (31–88)	68 (21–88)	6,5%	68 (31–88)	68 (21–88)	9,2%	
Płeć (% kobiet)	41%	34%	15,0%	40%	37%	5,3%	
Region	Ameryka północna	58%	15%	34%	29%	12,3%	
	Europa	42%	85%	66%	71%		
Stan sprawności wg ECOG	0	21%	23%	5,0%	16%	19%	7,4%
	1	52%	58%	11,8%	59%	56%	5,8%
	≥2	27%	19%	18,8%	25%	25%	0,1%
Niedokrwistość	59%	56%	5,6%	55%	58%	5,0%	
Trombocytopenia	38%	54%	32,5%	39%	44%	10,2%	
Podtyp AdvSM	ASM	16%	31%	33,8%	27%	25%	3,0%
	SM-AHN	68%	54%	27,1%	58%	58%	0,5%
	MCL	16%	15%	2,9%	15%	17%	4,3%
Obecność objawów skórnych	33%	32%	2,1%	30%	33%	4,8%	
Liczba leukocytów ≥16 x 10 ⁹ /l	19%	24%	13,6%	19%	20%	3,3%	
Stężenie tryptazy w surowicy ≥125 ng/ml	75%	65%	22,2%	73%	71%	3,2%	
Osoby przebadane pod kątem obecności ≥1 mutacji spośród SRSF2/ASXL1/RUNX1	100%	76%	ND	100%	71%	ND	
0	52%	30%	bd	55%	27%	bd	

Charakterystyka	Przed dostosowaniem populacji			Po dostosowaniu populacji			
	AVA	ST	Standaryzowana różnica	AVA	ST	Standaryzowana różnica	
Liczba zmutowanych genów spośród SRSF2/ASXL1/RUNX1	1	31%	31%	0,1%	29%	30%	3,1%
	≥2	17%	16%	3,5%	16%	14%	5,8%
Liczba przebytych linii leczenia (%)	0	37%	53%	31,8%	47%	50%	6,4%
	1	39%	31%	15,9%	33%	32%	1,5%
	2	16%	11%	15,0%	15%	13%	5,6%
	≥3	8%	5%	12,2%	5%	5%	2,7%
Typ wcześniejszego leczenia – grupy terapii (%)	Terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej	52%	23%	64,6%	37%	30%	15,2%
	Terapia cytotoredukcyjna	19%	38%	20,8%	20%	22%	4,8%
	Terapia biologiczna lub inna systemowa	13%	14%	1,3%	15%	15%	0,7%
Typ wcześniejszego leczenia – poszczególne substancje czynne (%)	Midostauryna	46%	16%	bd	34%	22%	bd
	Kladrybina	13%	17%	bd	16%	14%	bd
	Interferon α	8%	10%	bd	11%	9%	bd
	Pegylowany interferon	2%	4%	bd	3%	4%	bd
	Hydroksykarbamid	5%	9%	bd	4%	7%	bd
	Azacytydyna	3%	1%	bd	2%	1%	bd
	Imatynib	6%	5%	bd	3%	7%	bd
	Dazatynib	3%	4%	bd	2%	4%	bd
	Decytabina	1%	1%	bd	1%	2%	bd
	Nilotyynib	1%	0%	bd	1%	0%	bd
	Ibrutynib	1%	0%	bd	1%	0%	bd
Ripretynib	3%	1%	bd	2%	<1%	bd	

Charakterystyka	Przed dostosowaniem populacji			Po dostosowaniu populacji		
	AVA	ST	Standaryzowana różnica	AVA	ST	Standaryzowana różnica
Ruksolitynib	1%	0%	bd	1%	0%	bd
Chlorambucyl	1%	0%	bd	<1%	0%	bd
Brentuksymab vedotin	2%	1%	bd	1%	3%	bd
Obinutuzumab	1%	0%	bd	<1%	0%	bd
Rytuksymab	1%	0%	bd	<1%	0%	bd

bd – brak danych

Tabela 7.
Dostępne punkty końcowe w porównaniu pośrednim ITC

Porównanie pośrednie	Populacja		OS	Czas trwania terapii	Stężenie tryptazy w surowicy
	AVA	ST			
AVA vs ST	≥2L, ≤200 mg ^a	≥2L	✓	✓	✓
	≥2L, 200 mg ^a	≥2L	✓	✓	✓
	≥2L, PATHFINDER 200 mg, RE	≥2L	✓	X	X
	≥2L, PATHFINDER 200 mg, SP	≥2L	✓	X	X
AVA vs MIDO	≥1L, różne dawki ^a	≥1L	✓	X	X
AVA vs KLAD	≥1L, różne dawki ^a	≥1L	✓	X	X

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥1 dawkę AVA (ang. *safety population*),
 Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),
 a) Populacja obejmowała osoby włączone do badania EXPLORER i PATHFINDER.

4. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji

4.1. Przeżycie całkowite

Wyniki obu badań dla AVA wskazują na jego wysoką skuteczność w odniesieniu do podstawowego punktu końcowego, jakim jest przeżycie pacjentów.

Zgodnie z danymi dla najdłuższych okresów obserwacji badań EXPLORER i PATHFINDER oraz ich analizy łącznej mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w populacji pacjentów SP jak i RE leczonych AVA w $\geq 2L$ (Tabela 8).

W 12. i 24. miesiącu od rozpoczęcia terapii AVA, estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym były wysokie i wynosiły odpowiednio 80–87% i 65–74%. W 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia estymowane prawdopodobieństwo przeżycia populacji RE badania EXPLORER leczonej AVA w $\geq 2L$ wynosiło aż 74% (Tabela 9, Wykres 1).

Spośród poszczególnych podtypów klinicznych AdvSM najkorzystniejsze estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w trakcie leczenia AVA wykazano w przypadku ASM, które w 12. miesiącu wynosiło 100%. W przypadku MCL i SM-AHN estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym wynosiły w 12. miesiącu od rozpoczęcia terapii odpowiednio 80–100% oraz 67–79%, a w 24. miesiącu około 67–100% oraz 50–66% (Tabela 9, Wykres 3).

Tabela 8.
Przeżycie całkowite u pacjentów z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER

Badanie	mOB	Populacja	AdvSM		Podtyp AdvSM					
					ASM		SM-AHN		MCL	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
EXPLORER + PATHFINDER	17,7 mies.	RE	31	NR [bd, bd]	1	bd	22	bd	8	bd
		SP	53	NR [15; 19,7]	6	bd	34	bd	13	bd
PATHFINDER	24 mies. ^c	RE	53	NR [NR; NR]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	14,6 mies. ^{a,b}	RE	47	NE [17,5; NE]	8	NE [NE, NE]	29	NE [17,5; NE]	10	NE [13,5; NE]
	7 mies. ^a	SP	67	NE [NE, NE]	14	bd	41	bd	13	bd
EXPLORER	26 mies. ^a	RE	11	NE [13; NE]	1	NE [NE, NE]	6	NE [8, NE]	4	NE [NE, NE]

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*),

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przeżyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.

c) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Gotlib 2023a. Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ mOB wynosiła 2 lata (*cut-off*: 9 września 2022 roku).

Tabela 9.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER

Badanie	mOB	Populacja	Czas od rozpoczęcia terapii	AdvSM		Podtyp AdvSM							
				ASM		SM-AHN		MCL					
				N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]		
EXPLORER + PATHFINDER	17,7 mies.	RE	12 mies.	31	80% [66; 95]	1	bd	22	bd	8	bd		
			24 mies.	31	65% [48; 83]	1	bd	22	bd	8	bd		
			12 mies.	53	87% [77; 96]	6	bd	34	bd	13	bd		
			24 mies.	53	74% [60; 88]	6	bd	34	bd	13	bd		
			12 mies.	47	83% [72; 94]	8	100% [100; 100]	29	79% [64; 94]	10	80% [55,2; 100]		
PATHFINDER	14,6 mies. ^{a,b}	RE	24 mies.	47	68% [50; 86]	8	bd	29	66% [45; 86,6]	10	67% [35,1; 98,2]		
			24 mies. ^c	53	73% [62; 84]	bd	bd	bd	bd	bd	bd		
			7 mies. ^a	SP	12 mies.	67	87% [bd, bd]	14	bd	41	bd	13	bd
					24 mies.	67	73% [bd, bd]	14	bd	41	bd	13	bd
			EXPLORER	26 mies. ^a	RE	12 mies.	11	82% ^d [bd, bd]	1	100% [bd, bd]	6	67% [bd, bd]	4
24 mies.	11	72% ^e [bd, bd]				1	bd	6	50% [bd, bd]	4	100% [bd, bd]		
36 mies.	11	74% [bd, bd]				1	bd	6	bd	4	bd		

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*).Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przeżyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*).

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.

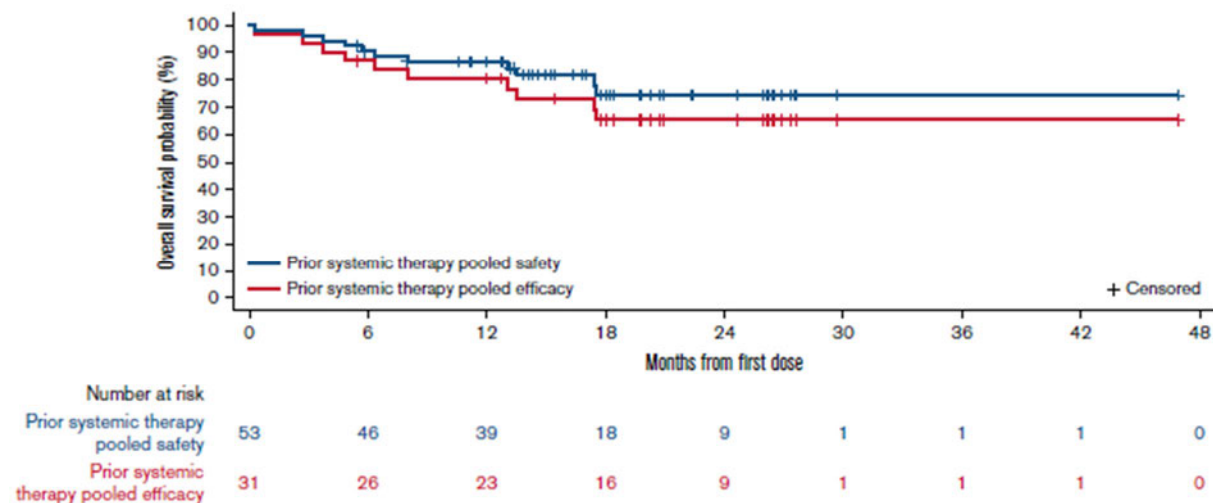
c) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Gotlib 2023. Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ mOB wynosiła 2 lata (*cut-off*: 9 września 2022 roku).

d) W dokumencie źródłowym podano dwie wartości – 81,8% oraz 83,3%, po zaokrągleniu przyjęto pierwszą z nich której towarzyszyły również wyniki dla podtypów klinicznych AdvSM.

e) W dokumencie źródłowym podano dwie wartości – 71,6% oraz 74,1%, po zaokrągleniu przyjęto pierwszą z nich której towarzyszyły również wyniki dla podtypów klinicznych AdvSM.

Wykres 1.

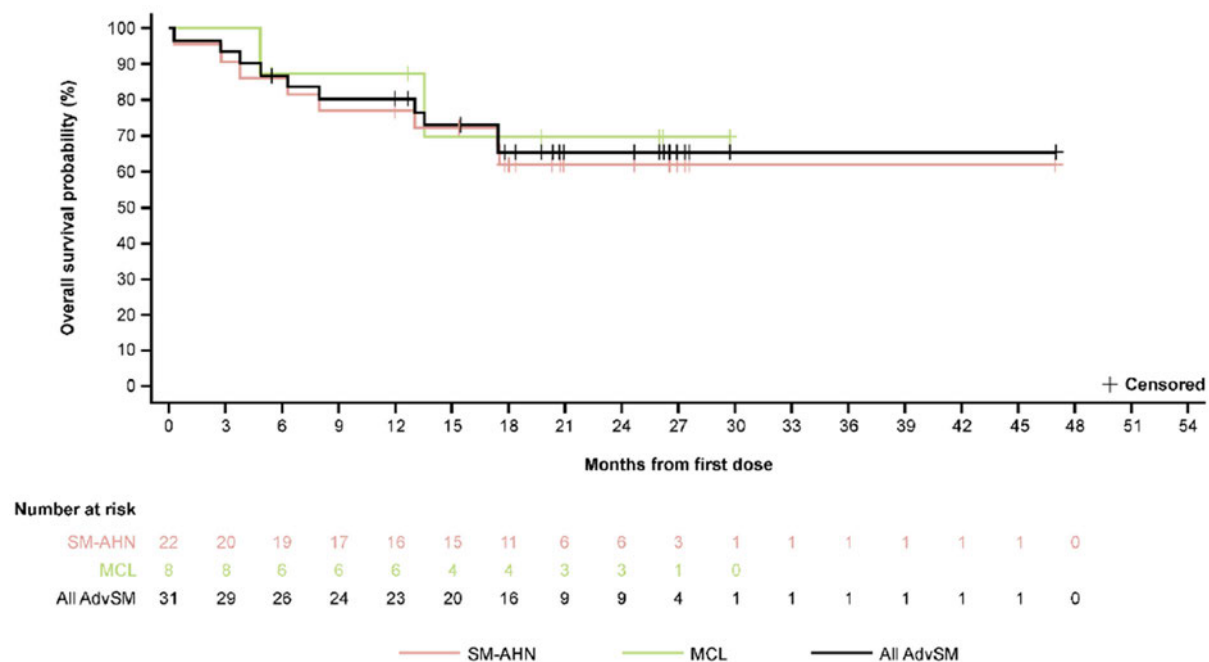
Przeżycie całkowite w łącznej populacji pacjentów SP i RE z AdvSM leczonych AVA w ramach $\geq 2L$ w badaniach EXPLORER i PATHFINDER*



*Wyniki dla populacji łącznej SP oraz populacji łącznej RE.
Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło grafiki: Reiter 2022a.

Wykres 2.

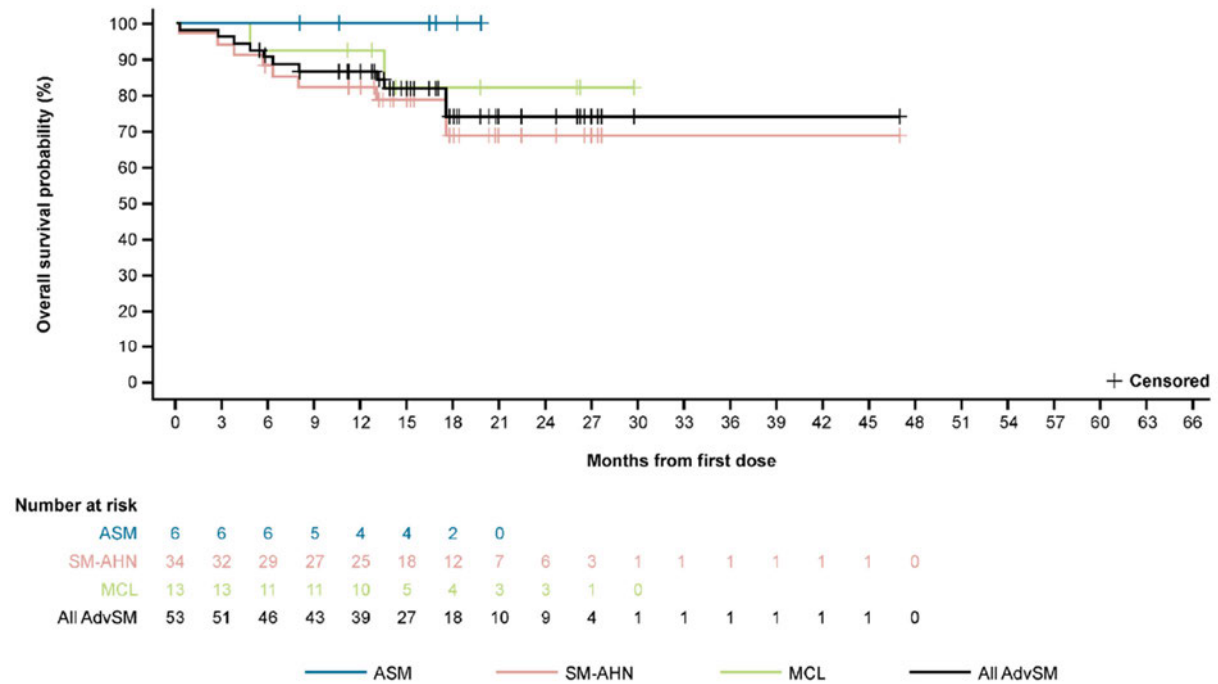
Przeżycie całkowite w łącznej populacji pacjentów RE z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w ramach $\geq 2L$ w badaniach EXPLORER i PATHFINDER*



*Wyniki dla populacji łącznej RE.
Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło grafiki: Reiter 2022a.

Wykres 3.

Przeżycie całkowite w łącznej populacji pacjentów SP z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w ramach $\geq 2L$ w badaniach EXPLORER i PATHFINDER*



*Wyniki dla populacji łącznej SP.

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło grafiki: Reiter 2022a.

4.2. Progresa choroby

W populacji pacjentów RE leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER mediana PFS nie została osiągnięta zarówno w populacji wszystkich pacjentów z AdvSM ogółem jak i w populacjach pacjentów z poszczególnymi podtypami klinicznymi (Tabela 10).

W 12. i 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia AVA w $\geq 2L$ estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby były wysokie i wynosiły w populacji RE odpowiednio 78–82% i 68–72% (Tabela 11).

Tabela 10.
Przeżycie wolne od progresji choroby populacji pacjentów RE^a z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w ≥2L w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER

Badanie	mOB	AdvSM		Podtyp AdvSM					
				ASM		SM-AHN		MCL	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
PATHFINDER	24 mies. ^d	53	NR [30; NR]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	14,6 mies. ^{b,c}	47	NE [17,5; NE]	8	NE [NE, NE]	29	NE [17,4; NE]	10	NE [10,5; NE]
EXPLORER	26 mies. ^b	11	NE [13; NE]	1	NE [NE, NE]	6	NE [8, NE]	4	NE [NE, NE]

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przeżyli ≥2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

a) Ocena przeprowadzona według kryteriów mIWG-MRT-ECNM, zgodnie z decyzją komisji centralnej.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

c) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.

d) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Gotlib 2023a Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach ≥1L mOB wynosiła 2 lata (*cut-off*: 9 września 2022 roku).

Tabela 11.
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby populacji pacjentów RE z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w ≥2L w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER

Badanie	mOB	Czas od rozpoczęcia terapii	AdvSM		Podtyp AdvSM					
					ASM		SM-AHN		MCL	
			N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
PATHFINDER	14,6 mies. ^{a,b}	3 mies.	47	87%	8	bd	29	bd	10	bd
		12 mies.	47	78% [65; 89,9]	8	100% [100; 100]	29	75% [59,3; 91,2]	10	69% [38,9; 98,3]
		24 mies.	47	66% [47,1; 84]	8	bd	29	62% [40; 83,1]	10	69% [38,9; 98,3]
	24 mies. ^c	24 mies.	53	68% [55; 81]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
EXPLORER	26 mies. ^a	12 mies.	11	82% [bd, bd]	1	100% [bd, bd]	6	67% [bd, bd]	4	100% [bd, bd]
		24 mies.	11	72% [bd, bd]	1	bd	6	50% [bd, bd]	4	100% [bd, bd]

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przeżyli ≥2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.

c) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Gotlib 2023a. Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach ≥1L mOB wynosiła 2 lata (*cut-off*: 9 września 2022 roku).

4.3. Odpowiedź na leczenie

Wyniki obu badań wskazują, że na leczenie odpowiada około 2/3 chorych, a uzyskane odpowiedzi mają długotrwały charakter.

Ocenioną przez komisję centralną według kryteriów mIWG-MRT-ECNM odpowiedź na leczenie uzyskało 71% pacjentów RE leczonych AVA w $\geq 2L$ uwzględnionych w analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER, spośród których CR zaobserwowano u 3% osób, CRh u 16% osób, a PR u 45% pacjentów (Tabela 12).

W 12. i 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia AVA w $\geq 2L$ estymowane odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie w populacji pacjentów RE uwzględnionych w analizie łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER wyniosły odpowiednio 95% i 84% (Tabela 13).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów RE leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER wynosiła 2,3 miesiąca (Tabela 14). Mimo długich okresów obserwacji, mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie zostały osiągnięte.

Tabela 12.

Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów RE, SP i PPRE z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER

Punkt końcowy	Populacja	AdvSM n/N (%)	Podtyp AdvSM		
			ASM n/N (%)	SM-AHN n/N (%)	MCL n/N (%)
EXPLORER + PATHFINDER; mOB: 17,7 mies.					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + CRh + PR + Clm)	RE ^a	22/31 (71%)	1/1 (100%)	17/22 (77%)	4/8 (50%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	RE ^a	1/31 (3%)	0/1 (0%)	1/22 (5%)	0/8 (0%)
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	RE ^a	5/31 (16%)	1/1 (100%)	4/22 (18%)	0/8 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	RE ^a	14/31 (45%)	0/1 (0%)	10/22 (46%)	4/8 (50%)
Poprawa kliniczna (Clm)	RE ^a	2/31 (7%)	0/1 (0%)	2/22 (9%)	0/8 (0%)
Stabilizacja choroby (SDi)	RE ^a	4/31 (13%)	0/1 (0%)	1/22 (5%)	3/8 (38%)
Progresja choroby (PD)	RE ^a	1/31 (3%)	0/1 (0%)	0/22 (0%)	1/8 (13%)
Niemożliwe do oceny (NE)	RE ^a	4/31 (13%)	0/1 (0%)	4/22 (18%)	0/8 (0%)
PATHFINDER; mOB: 24.mies.^b					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + CRh + PR + Clm)	RE	34/53 (64%)	bd	bd	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	RE	5/53 (9%)	bd	bd	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	RE	5/53 (9%)	bd	bd	bd

Punkt końcowy	Populacja	AdvSM	Podtyp AdvSM		
			ASM	SM-AHN	MCL
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	RE	20/53 (38%)	bd	bd	bd
Poprawa kliniczna (CI _m)	RE	4/53 (8%)	bd	bd	bd
Stabilizacja choroby (SDi)	RE	11/53 (21%)	bd	bd	bd
Progresja choroby (PD)	RE	2/53 (4%)	bd	bd	bd
Nieemożliwe do oceny (NE)	RE	6/53 (11%)	bd	bd	bd
PATHFINDER; mOB: 14,6 mies.^{c,d}					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + CRh + PR + CI _m)	RE ^a	28/47 (60%)	5/8 (63%)	19/29 (66%)	4/10 (40%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	RE ^a	1/47 (2%)	0/8 (0%)	1/29 (3%)	0/10 (0%)
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	RE ^a	4/47 (9%)	2/8 (25%)	2/29 (7%)	0/10 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	RE ^a	19/47 (40%)	3/8 (38%)	13/29 (45%)	3/10 (30%)
Poprawa kliniczna (CI _m)	RE ^a	4/47 (9%)	0/8 (0%)	3/29 (10%)	1/10 (10%)
Stabilizacja choroby (SDi)	RE ^a	11/47 (23%)	3/8 (38%)	4/29 (14%)	4/10 (40%)
Progresja choroby (PD)	RE ^a	2/47 (4%)	0/8 (0%)	1/29 (3%)	1/10 (10%)
Nieemożliwe do oceny (NE)	RE ^a	6/47 (13%)	0/8 (0%)	5/29 (17%)	1/10 (10%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + CRh + PR + CI _m)	SP ^d	32/67 (48%)	6/14 (43%)	21/41 (51%)	5/12 (42%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	SP ^d	1/67 (2%)	0/14 (0%)	1/41 (2%)	0/12 (0%)
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	SP ^d	3/67 (5%)	0/14 (0%)	2/41 (5%)	1/12 (8%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	SP ^d	9/67 (13%)	1/14 (7%)	5/41 (12%)	3/12 (25%)
Poprawa kliniczna (CI _m)	SP ^d	19/67 (28%)	5/14 (36%)	13/41 (32%)	1/12 (8%)
Stabilizacja choroby (SDi)	SP ^d	26/67 (39%)	5/14 (36%)	16/41 (39%)	5/12 (42%)
Progresja choroby (PD)	SP ^d	0/67 (0%)	0/14 (0%)	0/41 (0%)	0/12 (0%)
Nieemożliwe do oceny (NE)	SP ^d	9/67 (13%)	3/14 (21%)	4/41 (10%)	2/12 (17%)
Ogólna patologiczna odpowiedź na leczenie (ORR = mCR + mCRh + m PR)	PPRE ^d	31/59 (53%)	7/13 (54%)	20/36 (56%)	4/10 (40%)
Całkowita morfologiczna odpowiedź na leczenie (mCR)	PPRE ^d	6/59 (10%)	1/13 (8%)	5/36 (14%)	0/10 (0%)
Całkowita morfologiczna odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (mCRh)	PPRE ^d	8/59 (14%)	2/13 (15%)	5/36 (14%)	1/10 (10%)
Częściowa morfologiczna odpowiedź na leczenie (mPR)	PPRE ^d	17/59 (29%)	4/13 (31%)	10/36 (28%)	3/10 (30%)
Stabilizacja choroby (SDi)	PPRE ^d	27/59 (46%)	6/13 (46%)	15/36 (42%)	6/10 (60%)
Progresja choroby (PD)	PPRE ^d	0/59 (0%)	0/13 (0%)	0/36 (0%)	0/10 (0%)
Nieemożliwe do oceny (NE)	PPRE ^d	1/59 (2%)	0/13 (0%)	1/36 (3%)	0/10 (0%)
EXPLORER; mOB: 26 mies.^e					

Punkt końcowy	Populacja	AdvSM n/N (%)	Podtyp AdvSM		
			ASM	SM-AHN	MCL
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	RE ^a	8/11 (73%)	1/1 (100%)	4/6 (67%)	3/4 (75%)
Najlepsza odpowiedź na leczenie (CR + CRh)	RE ^a	3/11 (27%)	1/1 (100%)	2/6 (33%)	0/4 (0%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	RE ^a	1/11 (9%)	bd	bd	0/4 (0%)
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	RE ^a	2/11 (18%)	bd	bd	0/4 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	RE ^a	5/11 (45%)	0/1 (0%) ^f	2/6 (67%) ^f	3/4 (75%) ^f
Poprawa kliniczna (CIm)	RE ^a	0/11 (0%)	0/1 (0%) ^f	0/6 (0%) ^f	0/4 (0%) ^f

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*),
Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),
Populacja PPRE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *pure pathologic response-evaluable population*).

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji
a) Ocena przeprowadzona według kryteriów mIWG-MRT-ECNM, zgodnie z decyzją komisji centralnej.
b) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Gotlib 2023. Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ mOB wynosiła 2 lata (*cut-off*: 9 września 2022 roku).
c) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.
d) Ocena przeprowadzona przez badacza.
e) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.
f) Obliczone na podstawie danych cząstkowych dostępnych w dokumencie źródłowym.

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

a) Ocena przeprowadzona według kryteriów mIWG-MRT-ECNM, zgodnie z decyzją komisji centralnej.

b) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Gotlib 2023. Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ mOB wynosiła 2 lata (*cut-off*: 9 września 2022 roku).

c) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.

d) Ocena przeprowadzona przez badacza.

e) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

f) Obliczone na podstawie danych cząstkowych dostępnych w dokumencie źródłowym.

Tabela 13.

Estymowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów RE z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER

Czas od otrzymania terapii	AdvSM		Podtyp AdvSM					
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	ASM		SM-AHN		MCL	
			N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
EXPLORER + PATHFINDER; mOB: 17,7 mies.								
12 mies.	31	95% [85; 100]	1	bd	22	bd	8	bd
24 mies.	31	84% [68; 100]	1	bd	22	bd	8	bd
PATHFINDER; mOB: 14,6 mies.^{a,b}								
12 mies.	28	100% [100; 100]	5	100% [100; 100]	19	100% [100; 100]	4	100% [100; 100]
24 mies.	28	86% [66,9; 100]	5	bd	19	83% [62,2; 100]	4	bd
EXPLORER; mOB: 26 mies.^a								
12 mies.	8	83% [bd, bd]	1	bd	4	75% [bd, bd]	3	100% [100; 100]
24 mies.	8	83% [bd, bd]	1	bd	4	bd	3	100% [100; 100]

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),
bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

Tabela 14.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów RE^a z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER

Punkt końcowy	AdvSM		Podtyp AdvSM					
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
EXPLORER + PATHFINDER; mOB: 17,7 mies.								
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	22	2,3 mies. [0,5; 26,7]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh)	bd	7,4 mies. [1,8; 32,2]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	22	NR [bd, bd]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PATHFINDER; mOB: bd^b								
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	53	NR [NR; NR]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PATHFINDER; mOB: 14,6 mies.^{c,d}								
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR = CR + CRh + PR + Clm)	28	1,94 mies. [0,5; 12,2]	5	2,3 mies. [1,8; 5,5]	19	1,94 mies. [0,5; 5,5]	4	3,6 mies. [1,7; 12,2]
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh + PR)	24	3,19 mies. [1,7; 14,8]	5	2,3 mies. [1,8; 5,5]	16	3,19 mies. [1,7; 14,8]	4	5,59 mies. [1,7; 12,2]
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh)	5	3,71 mies. [1,8; 14,8]	2	2,76 mies. [1,8; 3,7]	3	5,59 mies. [1,7; 12,2]	0	ND
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	28	NE [NE; NE]	5	NE [NE; NE]	19	NE [NE; NE]	4	NE [NE; NE]
Czas trwania najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh + PR)	28	NE [NE; NE]	5	NE [NE; NE]	19	NE [NE; NE]	4	NE [NE; NE]
EXPLORER; mOB: 26 mies.^e								
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR = CR + CRh + PR + Clm)	8	6,05 mies. [0,3; 26,7]	1	9,3 mies. [9,3; 9,3]	4	2,32 mies. [0,3; 26,7]	3	9,46 mies. [1,6; 9,5]
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh + PR)	8	7,44 mies. [1,6; 26,7]	1	9,3 mies. [9,3; 9,3]	4	4,19 mies. [1,8; 26,7]	3	9,46 mies. [1,6; 9,5]
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh)	3	9,3 mies. (9,2; 32,2)	1	9,3 mies. [9,3; 9,3]	2	20,73 mies. [9,2; 32,2]	0	ND
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	8	NE [NE; NE]	1	NE [NE; NE]	4	NE [11,2; NE]	3	NE [NE; NE]
Czas trwania najlepszej odpowiedzi na leczenie (CR + CRh + PR)	8	NE [NE; NE]	1	NE [NE; NE]	4	NE [11,2; NE]	3	NE [21,6; NE]

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*), bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji, ND – nie dotyczy, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*).

a) Ocena przeprowadzona według kryteriów mIWG-MRT-ECNM, zgodnie z decyzją komisji centralnej.

b) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Gotlib 2023a. Dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ mOB wynosiła 2 lata (*cut-off*: 9 września 2022 roku).

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

d) Podana mediana okresu obserwacji dla AdvSM, dla poszczególnych postaci klinicznych odpowiednio: ASM 8,6 mies., SM-AHN 17,8 mies., MCL 14,6 mies.

Odpowiedź na leczenie AVA na podstawie kryteriów IWG-MRT-ECNM [dane poufne]

4.4. Zaprzeszanie terapii

Zaprzeszanie terapii niezależnie od przyczyny raportowano u 38% pacjentów SP leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER oraz u 45% pacjentów RE. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*) – odpowiednio stanowiły one 17% i 19% przypadków w populacji SP i RE leczonych AVA w $\geq 2L$ (Tabela 15).

Tabela 15.
Zaprzeszanie terapii u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ i $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER

Przyczyna zaprzestania terapii	EXPLORER + PATHFINDER		
	$\geq 2L$		$\geq 1L$
	Populacja SP ^a n/N (%)	Populacja RE ^a n/N (%)	Populacja SP ^b n/N (%)
Zaprzeszanie terapii ogółem	20/53 (38%)	14/31 (45%)	38/126 (30%) ^c
Zaprzeszanie terapii z powodu progresji choroby	4/53 (8%)	3/31 (10%)	5/126 (4%) ^c
Zaprzeszanie terapii z powodu AE	9/53 (17%)	6/31 (19%)	23/126 (18%) ^c
Zaprzeszanie terapii z powodu TRAE	4/53 (8%)	2/31 (6%)	9/126 (7%) ^c
Zaprzeszanie terapii z powodu wycofania zgody	4/53 (8%)	2/31 (6%)	6/126 (5%) ^c
Zaprzeszanie terapii na podstawie decyzji badacza	2/53 (4%)	2/31 (6%)	6/126 (5%)
Zaprzeszanie terapii z przyczyn administracyjnych/innych	1/53 (2%)	1/31 (3%)	2/126 (2%)
Zaprzeszanie terapii z powodu AESI dotyczących przypadków krwawienia wewnątrzczaszkowego	bd	bd	3/126 (2%) ^c
Zaprzeszanie terapii z powodu AESI dotyczących przypadków wpływu na czynności poznawcze	bd	bd	2/126 (2%) ^c
Zgon	bd	bd	8/126 (6%) ^c

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*),

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),
bd – brak danych.

a) Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

b) Mediana okresu obserwacji: bd, *cut-off*: 20.04.2021.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

4.5. Zdarzenia niepożądane

W ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER u wszystkich pacjentów leczonych AVA w $\geq 1L$ stwierdzono wystąpienie przynajmniej jednego AE. U 75% pacjentów raportowano AE ≥ 3 . stopnia, a u 38% leczonych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*), przy czym w 12% przypadków były to SAE uznane za związane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment related adverse events*) raportowano u 94% pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$, a w 57% przypadków były to TRAE ≥ 3 . stopnia (Tabela 16).

U pacjentów leczonych AVA w $\geq 1L$ najczęściej raportowano:

- obrzęk obwodowy (43%),
- niedokrwistość (41%),
- obrzęk okołoczołowy (40%),
- trombocytopenię (40%; Tabela 17).

Wśród osób leczonych AVA w $\geq 1L$ i $\geq 2L$ najczęstszymi TRAE były:

- obrzęk obwodowy (odpowiednio 33% i 45% przypadków),
- trombocytopenia (37% i 32%),
- obrzęk okołoczołowy (38% i 30%; Tabela 18).

Nie stwierdzono natomiast wystąpienia TRAE 5. stopnia w obu omawianych populacjach.

Częstość występowania SAE w populacji pacjentów leczonych AVA w $\geq 1L$ była niska i wynosiła około 2–3% dla poszczególnych zdarzeń, przy czym wśród SAE uznanych za związane z leczeniem stwierdzono wystąpienie niedokrwistości, krwaka podtwardówkowego oraz krwotoku (po 2% przypadków, Tabela 19).

W ramach analizy bezpieczeństwa terapii AVA zidentyfikowano dwa rodzaje zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. *adverse events of special interest*):

- krwawienia wewnętrzne – ogółem stwierdzone u 3% pacjentów leczonych AVA w $\geq 1L$, stanowiły one przypadki wystąpienia krwaka podtwardówkowego. Jedynie w 2% przypadków były to zdarzenia ≥ 3 . stopnia,
- wpływ na czynności poznawcze pacjenta – ogółem stwierdzone u 19% pacjentów leczonych AVA w $\geq 1L$, najczęściej dotyczyły one zaburzenia czynności poznawczych (12%). Jedynie w 3% przypadków były to zdarzenia ≥ 3 . Stopnia (Tabela 20).

Najczęściej występującymi zakażeniami raportowanymi u pacjentów leczonych AVA w $\geq 1L$ były zakażenia dróg moczowych oraz górnych dróg oddechowych (po 6%). Najczęstszym zakażeniem w 3–4. stopniu nasilenia było zapalenie kości i szpiku (2%; Tabela 21).

Tabela 16.
Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ i $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER	
	$\geq 2L$, mOB: 17,7 mies.	$\geq 1L$, mOB: bd ^{a,b}
AE ogółem	bd	126/126 (100%)
AE ≥ 3 . stopnia	bd	95/126 (75%)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	bd	23/126 (18%)
TRAE ogółem	50/53 (94%)	120/126 (95%)
TRAE ≥ 3 . stopnia	30/53 (57%)	75/126 (60%)
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	2/53 (4%)	9/126 (7%)
SAE ogółem	bd	48/126 (38%)
SAE uznane za związane z leczeniem	bd	15/126 (12%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022

b) Cut-off: 21.04.2021.

Tabela 17.
Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER^a

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER $\geq 1L$ n/N (%)	
	Ogółem ^b	Stopień ≥ 3 . ^c
Obrzęk obwodowy	54/126 (43%)	bd
Niedokrwistość	51/126 (41%)	27/126 (21%)
Obrzęk okołoczołowy	50/126 (40%)	5/126 (4%)
Trombocytopenia	50/126 (40%)	23/126 (18%)
Biegunka	35/126 (28%)	5/126 (4%)
Nudności	30/126 (24%)	1/126 (<1%)
Wymioty	24/126 (19%)	3/126 (2%)
Neutropenia	24/126 (19%)	21/126 (17%)
Zaburzenia smaku	22/126 (18%)	bd
Zmęczenie	21/126 (17%)	3/126 (2%)
Zmiana koloru włosów	19/126 (15%)	bd
Ból głowy	19/126 (15%)	bd
Obrzęk powiek	18/126 (14%)	bd
Zaparcia	17/126 (13%)	bd
Obrzęk twarzy	17/126 (13%)	bd

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER ≥1L n/N (%)	
	Ogółem ^b	Stopień ≥3. ^c
Ból stawów	16/126 (13%)	1/126 (<1%)
Świąd	16/126 (13%)	bd
Ból brzucha	16/126 (13%)	1/126 (<1%)
Krwawienie z nosa	16/126 (13%)	bd
Zwiększone stężenie ALP	16/126 (13%)	4/126 (3%)
Zawroty głowy	15/126 (12%)	bd
Zaburzenia czynności poznawczych	15/126 (12%)	bd
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	15/126 (12%)	2/126 (2%)
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	15/126 (12%)	bd
Zmniejszona liczba płytek we krwi	14/126 (11%)	8/126 (6%)
Zwiększenie masy ciała	13/126 (10%)	3/126 (2%)
Zmniejszona liczba neutrofilów we krwi	bd	10/126 (8%)
Zmniejszona liczba leukocytów we krwi	bd	4/126 (3%)
Hipokaliemia	bd	4/126 (3%)
Zapalenie płuc	bd	1/126 (<1%)
Wodobrzusze	bd	3/126 (2%)
Ból pleców	bd	2/126 (2%)
Hipofosfatemia	bd	1/126 (1<%)
Omdlenia	bd	3/126 (2%)
Ostre uszkodzenie nerek	bd	2/126 (2%)
Ostra białaczka szpikowa	bd	1/126 (<1%)
Zawał serca	bd	2/126 (2%)
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	bd	1/126 (<1%)
Krwotok z żołądka	bd	0/126 (0%)
Krwotok z przewodu pokarmowego	bd	2/126 (2%)
Nadciśnienie	bd	1/126 (<1%)
Leukocytoza	bd	2/126 (2%)
Wysięk opłucnowy	bd	2/126 (2%)
Gorączka	bd	1/126 (<1%)

ALP – fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*), bd – brak danych

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022. *Cut-off*: 21.04.2021.

b) Wyniki raportowane u ≥10% pacjentów.

c) Wyniki raportowane u >2% pacjentów.

Tabela 18.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ oraz w $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER^a

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER			
	$\geq 2L$ n/N (%)		$\geq 1L$ n/N (%)	
	Ogółem	Stopień ≥ 3 .	Ogółem	Stopień ≥ 3 .
Obrzęk obwodowy	24/53 (45%)	0/53 (0%)	42/126 (33%)	1/126 (<1%)
Trombocytopenia	17/53 (32%)	7/53 (13%)	47/126 (37%)	22/126 (17%)
Obrzęk okołoczołowy	16/53 (30%)	1/53 (2%)	48/126 (38%)	5/126 (4%)
Biegunka	11/53 (21%)	1/53 (2%)	18/126 (14%)	2/126 (2%)
Niedokrwistość	10/53 (19%)	6/53 (11%)	28/126 (22%)	15/126 (12%)
Obrzęk powiek	9/53 (17%)	0/53 (0%)	18/126 (14%)	0/126 (0%)
Obrzęk twarzy	9/53 (17%)	0/53 (0%)	16/126 (13%)	0/126 (0%)
Zaburzenia czynności poznawczych	8/53 (15%)	2/53 (4%)	15/126 (12%)	2/126 (2%)
Zmiana koloru włosów	8/53 (15%)	0/53 (0%)	19/126 (15%)	0/126 (0%)
Neutropenia	8/53 (15%)	8/53 (15%)	18/126 (14%)	16/126 (13%)
Wymioty	7/53 (13%)	1/53 (2%)	bd	bd
Zmęczenie	7/53 (13%)	1/53 (2%)	17/126 (13%)	2/126 (2%)
Zaburzenia smaku	7/53 (13%)	0/53 (0%)	bd	bd
Ból stawów	6/53 (11%)	1/53 (2%)	bd	bd
Ból głowy	6/53 (11%)	0/53 (0%)	bd	bd
Astenia	6/53 (11%)	1/53 (2%)	bd	bd
Zmniejszona liczba płytek we krwi	6/53 (11%)	4/53 (8%)	13/126 (10%)	8/126 (6%)
Nudności	bd	bd	16/126 (13%)	0/126 (0%)

bd – brak danych. Cut-off: 20.04.2021. mOB: 17,7 mies.

a) Wyniki raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów.

Tabela 19.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) oraz SAE uznane za związane z leczeniem występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER^{a,b}

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER $\geq 1L$ n/N (%)	
	SAE ogółem	SAE uznane za związane z leczeniem ogółem
Niedokrwistość	4/126 (3%)	2/126 (2%)
Krwiak podtwardówkowy	4/126 (3%)	3/126 (2%)
Wodobrzusze	3/126 (2%)	bd
Wysięk opłucnowy	2/126 (2%)	bd
Ostre uszkodzenie nerek	2/126 (2%)	bd
Krwotok z przewodu pokarmowego	2/126 (2%)	bd

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER ≥1L n/N (%)	
	SAE ogółem	SAE uznane za związane z leczeniem ogółem
Zapalenie uchyłków	2/126 (2%)	bd
Krwotok	2/126 (2%)	2/126 (2%)
Krwotok śródbrzuszy	2/126 (2%)	bd
Zapalenie kości i szpiku	2/126 (2%)	bd
Odma opłucnowa	2/126 (2%)	bd

bd – brak danych

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022. Cut-off: 21.04.2021.

b) Wyniki raportowane u >1% pacjentów.

Tabela 20.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI), w tym uznane za związane z leczeniem AESI występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w ≥1L oraz w ≥2L w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER			
	≥2L n/N (%)		≥1L n/N (%)	
	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.
AESI dotyczące przypadków krwawienia wewnątrzczaszkowego				
Krwawienia wewnątrzczaszkowe ogółem	bd	bd	4/126 (3%) ^a	2/126 (2%) ^a
Krwiak podtwardówkowy	bd	bd	4/126 (3%) ^a	2/126 (2%) ^a
Krwiak wewnątrzczaszkowy	bd	bd	0/126 (0%) ^a	0/126 (0%) ^a
Krwotok mózgowy	bd	bd	0/126 (0%) ^a	0/126 (0%) ^a
AESI dotyczące przypadków krwawienia wewnątrzczaszkowego uznane za związane z leczeniem				
Krwawienia wewnątrzczaszkowe ogółem	2/53 (4%)	1/53 (2%)	3/126 (2%)	1/126 (<1%)
Krwiak podtwardówkowy	2/53 (4%)	1/53 (2%)	3/126 (2%)	1/126 (<1%)
Krwiak wewnątrzczaszkowy	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Krwotok mózgowy	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
AESI dotyczące przypadków wpływu na czynności poznawcze				
Wpływ na czynności poznawcze ogółem	bd	bd	24/126 (19%)	4/126 (3%) ^a
Zaburzenia czynności poznawczych	bd	bd	15/126 (12%) ^a	2/126 (2%) ^a
Senność	bd	bd	1/126 (<1%) ^a	bd
Delirium	bd	bd	1/126 (<1%) ^a	1/126 (<1%) ^a
Demencja	bd	bd	1/126 (<1%) ^a	1/126 (<1%) ^a
Dezorientacja	bd	bd	1/126 (<1%) ^a	bd
Zmiany stanu psychicznego	bd	bd	1/126 (<1%) ^a	1/126 (<1%) ^a
Upośledzenie pamięci	bd	bd	7/126 (6%) ^a	bd
Stan splątania	bd	bd	3/126 (2%) ^a	0/126 (0%) ^a
Amnezja	bd	bd	0/126 (0%) ^a	0/126 (0%) ^a

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER			
	≥2L n/N (%)		≥1L n/N (%)	
	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.
Encefalopatia	bd	bd	0/126 (0%) ^a	0/126 (0%) ^a
Podniecenie	bd	bd	0/126 (0%) ^a	0/126 (0%) ^a
Halucynacje	bd	bd	0/126 (0%) ^a	0/126 (0%) ^a
AESI dotyczące przypadków wpływu na czynności poznawcze uznane za związane z leczeniem				
Wpływ na czynności poznawcze ogółem	13/53 (25%)	2/53 (4%)	23/126 (18%)	2/126 (2%)
Zaburzenia czynności poznawczych	8/53 (15%)	2/53 (4%)	15/126 (12%)	2/126 (2%)
Upośledzenie pamięci	3/53 (6%)	0/53 (0%)	7/126 (6%)	0/126 (0%)
Stan splątania	1/53 (2%)	0/53 (0%)	2/126 (2%)	0/126 (0%)
Senność	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Delirium	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Demencja	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Dezorientacja	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Zmiany stanu psychicznego	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Amnezja	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Encefalopatia	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Podniecenie	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Halucynacje	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Zmienny nastrój	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Zmiana osobowości	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Zaburzenie psychiatryczne	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Zaburzenia mowy	0/53 (0%)	0/53 (0%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)

bd – brak danych; Jeżeli nie zaznaczono inaczej, to cut-off: 20.04.2021. mOB: 17,7 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022. Cut-off: 21.04.2021.

Tabela 21.

Zakażenia i zarażenia występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w ≥1L w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER^{a,b}

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER ≥1L n/N (%)	
	Ogółem	Stopień ≥3.
Zakażenia i zarażenia ogółem	55/125 (44%)	16/126 (13%)
Zakażenie dróg moczowych	8/126 (6%)	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	7/126 (6%)	0/126 (0%)
Zakażenia przewodu pokarmowego	3/126 (2%)	bd
Zapalenie spojówek	4/126 (3%)	bd
Półpasiec	4/126 (3%)	bd

Punkt końcowy	EXPLORER + PATHFINDER ≥1L n/N (%)	
	Ogółem	Stopień ≥3.
Kandydoza jamy ustnej	3/126 (2%)	bd
Zapalenie zatok przynosowych	4/126 (3%)	bd
Zapalenie tkanki łącznej	3/126 (2%)	1/126 (<1%)
Zapalenie błony śluzowej nosogardła	2/126 (2%)	bd
Zapalenie płuc	2/126 (2%)	1/126 (<1%)
Zapalenie uchyłków	2/126 (2%)	0/126 (0%)
Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	3/126 (2%)	bd
Zakażenie koronawirusem	1/126 (<1%)	bd
Zapalenie ucha	1/126 (<1%)	bd
Wirusowe zakażenia przewodu pokarmowego	0/126 (0%)	bd
Zakażenie wirusem grypy	0/126 (0%)	bd
Infekcja dróg oddechowych	2/126 (2%)	bd
Katar	2/126 (2%)	bd
Sepsa	1/126 (<1%)	bd
Infekcja pochwy	1/126 (<1%)	bd
Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	bd	1/126 (<1%)
Zapalenie kości i szpiku	bd	2/126 (2%)
Wirusowe zapalenie płuc	bd	1/126 (<1%)

bd – brak danych;

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022. Cut-off: 21.04.2021.

b) Wyniki raportowane u >1% pacjentów.

4.6. Jakość życia pacjentów

Dostępne dane dla oceny jakości życia w ramach badania EXPLORER odnoszą się do zagregowanych wyników dla pacjentów otrzymujących różne dawki AVA, bez analizy w populacji pacjentów leczonych AVA w docelowej dawce 200 mg. Z tego względu odstąpiono od przedstawienia tych danych w ramach niniejszej analizy. Brak jest również wyników dla analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER odnoszących się do oceny jakości życia pacjentów.

Jakość życia pacjentów w badaniu PATHFINDER oceniono za pomocą trzech kwestionariuszy:

- kwestionariusz AdvSM-SAF (ang. *Symptom Assessment Form*),
- kwestionariusz PGIS (ang. *Patient Global impression of Symptom Severity*),
- kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30*).

W ramach badania PATHFINDER kwestionariusz AdvSM-SAF wypełniło 59 pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$, a ocena z zastosowaniem kwestionariusza PGIS i EORTC-QLQ-C30 została przeprowadzona z udziałem 67 pacjentów z populacji SP. Istotna statystycznie zmiana oceny objawów w skali AdvSM-SAF względem wartości początkowej nastąpiła w 7. i 11. cyklu leczenia AVA (Wykres 4). Ponadto, w 11. cyklu leczenia odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów we wszystkich 8 domenach podlegających ocenie. W przypadku ocen przeprowadzonych z użyciem dwóch pozostałych kwestionariuszy odnotowano poprawę ogólnego stanu zdrowia, jednakże brak jest dostępnych informacji o istotności statystycznej otrzymanych wyników (Tabela 22).

Tabela 22.

Średnia zmiana oceny objawów w skali AdvSM-SAF, oceny ogólnej jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 i oceny natężenia objawów w skali PGIS względem wartości początkowej u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badania PATHFINDER^a

Cykl leczenia	N	Średnia zmiana (SD)	p ^b
Kwestionariusz AdvSM-SAF			
7.	51	-5,9 pkt (10,7)	<0,001
11.	44	-6,1 pkt (11,1)	<0,001
18.	29	-6,4 pkt (12,7)	bd
Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30			
17.	bd	21,8 pkt	bd
Kwestionariusz PGIS			
17.	bd	-1,7 pkt	bd

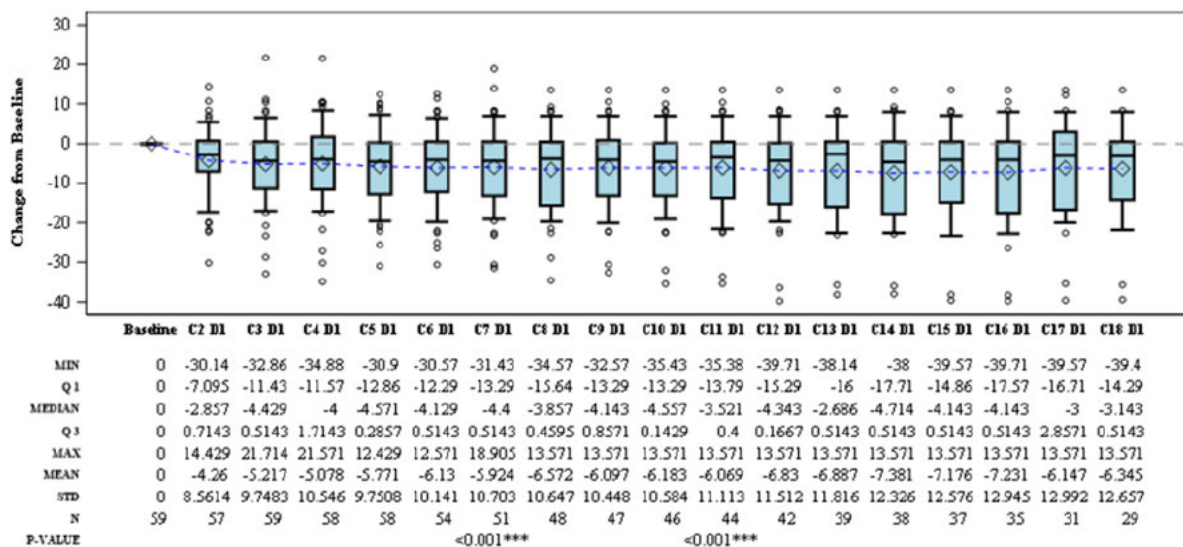
bd – brak danych

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Wartość p raportowana przez autorów badania.

Wykres 4.

Zmiana^a oceny objawów w skali AdvSM-SAF względem wartości początkowej u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badania PATHFINDER



^aNiższy wynik oznacza poprawę.

Źródło grafiki: EMA 2022.

W przypadku pacjentów stosujących AVA w $\geq 1L$ w badaniu PATHFINDER ocenę jakości życia przeprowadzono z udziałem pacjentów z populacji SP, przy czym AdvSM-SAF wypełniło 56 pacjentów, a EORTC-QLQ-C30 54 pacjentów. Zaobserwowano poprawę ogólnego stanu zdrowia w przypadku ocen w ramach wszystkich zastosowanych kwestionariuszy. W 11. cyklu leczenia wystąpiła istotna statystycznie średnia poprawa w ocenie objawów w skali AdvSM-SAF względem wartości początkowej (Tabela 23). Ponadto, w 11. cyklu leczenia odnotowano zmniejszenie natężenia objawów we wszystkich 8 domenach podlegających ocenie (Tabela 24, Wykres 5). Dla kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w 11. cyklu leczenia AVA nastąpiła istotna statystycznie poprawa oceny ogólnej jakości życia (Tabela 23). Również w tym przypadku w 11. cyklu leczenia odnotowano poprawę jakości życia we wszystkich 6 domenach podlegających ocenie (Tabela 24, Wykres 6).

Tabela 23.

Średnia zmiana oceny objawów w skali AdvSM-SAF oraz oceny ogólnej jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 w 11. cyklu leczenia względem wartości początkowej u pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA w $\geq 1L$ w ramach badania PATHFINDER

N	Średnia (SD ^b)	p ^a
Kwestionariusz AdvSM-SAF		
22	-9,8 pkt (10,5) ^b	<0,001
Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30		
9	32,4 pkt (52,9) ^{c,d}	<0,001

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

b) Wartość ujemna oznacza poprawę

c) Wartość dodatnia oznacza poprawę.

d) Wartość SD została odczytana za pomocą programu CurveSnap 1.1.

Tabela 24.

Średnia zmiana oceny poszczególnych domen nasilenia objawów w skali AdvSM-SAF oraz jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 w 11. cyklu leczenia względem wartości początkowej u pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA w $\geq 1L$ w ramach badania PATHFINDER

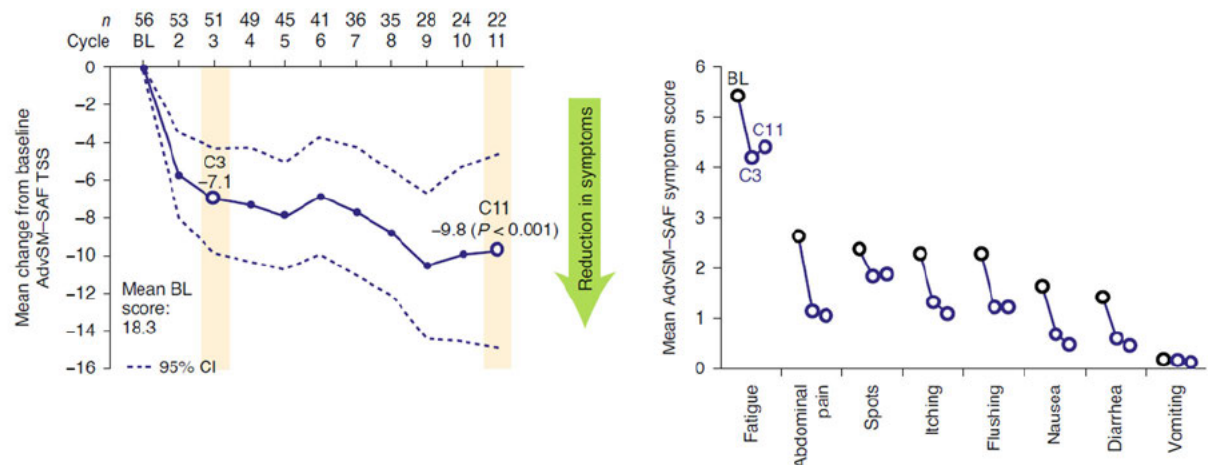
Domena	Cykl 11	
	N	Średnia ^a
Kwestionariusz AdvSM-SAF		
Ból brzucha	22	-1,6 pkt
Nudności		-1,1 pkt
Wymioty		-0,1 pkt
Biegunka		-0,9 pkt
Plamy na skórze		-0,5 pkt
Świąd		-1,2 pkt
Zaczerwienienie skóry		-1,1 pkt
Zmęczenie		-1,0 pkt
Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30		
Funkcjonowanie fizyczne	9	19,1 pkt
Pełnienie ról społecznych		32,3 pkt
Funkcjonowanie emocjonalne		11,1 pkt

Domena	Cykl 11	
	N	Średnia ^a
Zdolności poznawcze		2,9 pkt
Funkcjonowanie społeczne		22,2 pkt
Ogólna ocena jakości życia		25,5 pkt

a) Obliczone na podstawie wartości początkowych i wyników poszczególnych domen w 11. cyklu leczenia AVA szczytanych za pomocą programu CurveSnap 1.1.

Wykres 5.

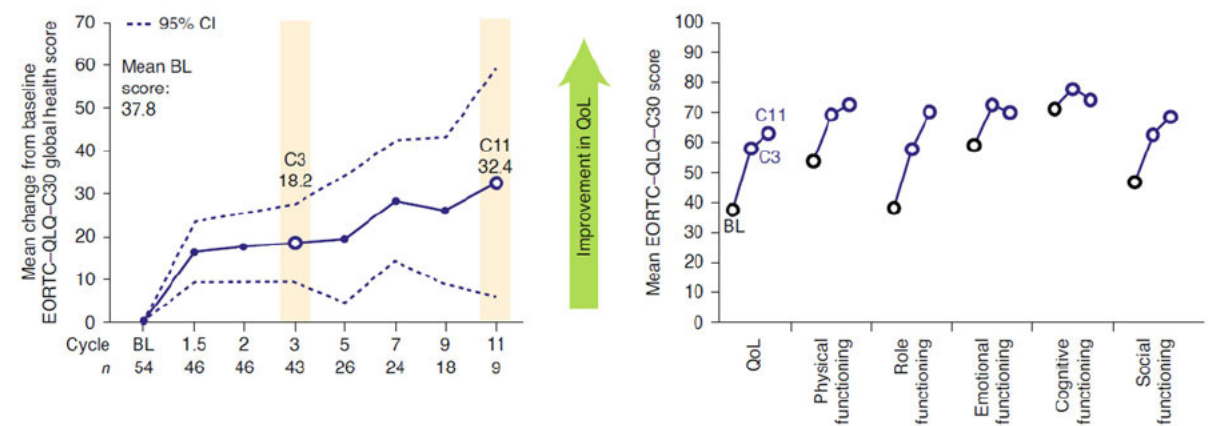
Średnia zmiana* sumy oceny objawów względem wartości początkowej oraz średnia ocena* poszczególnych domen w skali AdvSM-SAF u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach badania PATHFINDER



*Niższy wynik oznacza poprawę.
Źródło grafiki: Gotlib 2021.

Wykres 6.

Średnia zmiana* sumy oceny ogólnej jakości życia względem wartości początkowej oraz średnia ocena* poszczególnych domen w skali EORTC-QLQ-C30 u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach badania PATHFINDER



*Wyższy wynik oznacza poprawę.
Źródło grafiki: Gotlib 2021.

5. Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą ITC

5.1. Przeżycie całkowite

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem wskazują na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER u pacjentów w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER populacji SP leczonej 200 mg i ≤ 200 mg AVA w $\geq 2L$ w porównaniu z pacjentami leczonymi ST. Stosowanie AVA w populacji SP przyjmującej 200 mg i ≤ 200 mg wiązało się odpowiednio z 63- i 66-procentową redukcją ryzyka zgonu. Porównanie pośrednie przeprowadzone w populacji RE leczonej 200 mg AVA w $\geq 2L$ z pacjentami stosującymi ST nie wykazało istotnej statystycznie różnicy, aczkolwiek wynik wskazujący na 53% redukcję ryzyka zgonu jest bliski granicy istotności statystycznej (Tabela 25).

W populacji pacjentów SP leczonych AVA w dawce 200 mg w ramach $\geq 2L$ estymowany odsetek osób z przeżyciem całkowitym w 36. miesiącu od rozpoczęcia terapii był bardzo wysoki i wynosił 72%, a w grupie ST odsetek ten wynosił jedynie 37% (Tabela 26). Dostępne dane wskazują na korzystne działanie AVA w porównaniu do ST we wszystkich analizowanych populacjach (Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9, Wykres 10).

Wyniki porównania z dostosowaniem wykazały, że leczenie AVA w $\geq 1L$ w porównaniu z dwoma terapiami stosowanymi obecnie najczęściej we wskazaniu AdvSM – MIDO i KLAD – powodowało istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów. Terapia AVA wiązała się z istotną statystycznie, 41-procentową redukcją ryzyka zgonu dla porównania z MIDO oraz 68-procentową redukcją ryzyka zgonu dla porównania z KLAD (Tabela 27, Tabela 28, Wykres 11).



Tabela 25.
Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA lub ST w $\geq 2L$

Badanie	Populacja	Dawka	AVA			ST			AVA vs ST
			Średni OB	N	Mediana [95% CI]	Średni OB	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]
Bez dostosowania populacji									
EXPLORER + PATHFINDER	SP	200 mg	bd	79	NR [NE, NE]	bd	73	20,3 [14,9; 33,9]	0,39 [0,21; 0,74]
		≤ 200 mg	bd	85	NR [NE, NE]	bd	73	20,3 [14,9; 33,9]	0,32 [0,17; 0,60]
PATHFINDER	RE	200 mg	bd	47	NR [NE, NE]	bd	73	20,3 [14,9; 33,9]	0,52 [0,26; 1,03]
	SP	200 mg	bd	67	NR [NE, NE]	bd	73	20,3 [14,9; 33,9]	0,40 [0,20; 0,81]
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Z dostosowaniem populacji									
EXPLORER + PATHFINDER	SP	200 mg	12,6 mies. ^a	77	NR [NE, NE]	25,2 mies. ^a	66	17,2 [14,6; 36,5]	0,37 [0,18; 0,75]
		≤ 200 mg	bd	83	NR [NE, NE]	bd	64	17,9 [14,8; 36,5]	0,34 [0,17; 0,69]
PATHFINDER	RE	200 mg	bd	41	NR [17,5; NE]	bd	67	17,2 [14,6; 33,9]	0,47 [0,21; 1,09]
	SP	200 mg	bd	66	NR [17,4; NE]	bd	67	17,9 [14,8; 36,5]	0,49 [0,20; 1,23]
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*),

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),

bd – brak danych, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), OB – okres obserwacji.

a) Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Radia 2022c.

Tabela 26.

Estymowane odsetki pacjentów z AdvSM z przeżyciem całkowitym dla porównania pośredniego ITC po dostosowaniu populacji dla grupy AVA (200 mg, populacja SP, średni OB: 12,6 mies.) lub grupy ST (średni OB.: 25,2 mies.) w $\geq 2L^a$

Czas od otrzymania terapii	AVA		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.		93% [bd, bd]		82% [bd, bd]
12 mies.		91% [bd, bd]		73% [bd, bd]
24 mies.	77	72% [bd, bd]	66	42% [bd, bd]
36 mies.		72% [bd, bd]		37% [bd, bd]
48 mies.		NE [bd, bd]		24% [bd, bd]

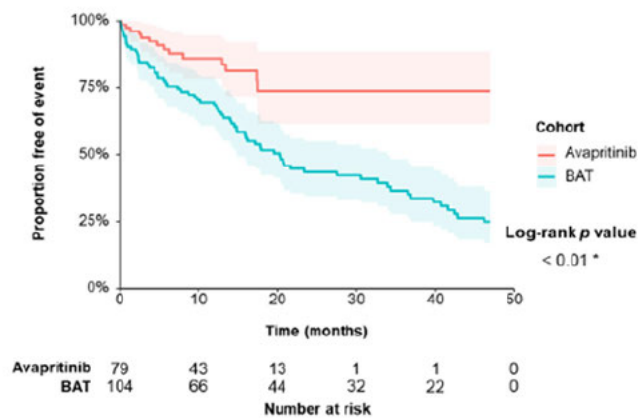
Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*).

bd – brak danych, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*).

a) Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Radia 2022c.

Wykres 7.

Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (200 mg, populacja SP) lub ST w $\geq 2L^*$



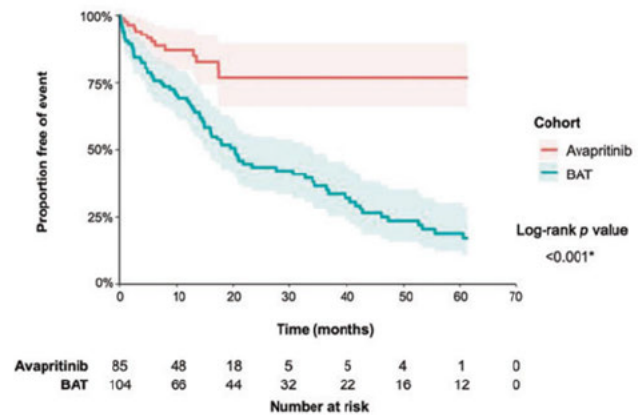
Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*).

*Wyniki przedstawiono dla liczby przeżytych linii leczenia przed dostosowaniem populacji – w przypadku grupy AVA 79 linii leczenia odpowiadało 79 pacjentom natomiast dla grupy ST 104 linie leczenia odpowiadały 73 pacjentom.

Średni okres obserwacji: 12,6 mies. dla grupy AVA oraz 25,2 mies. dla grupy ST. Źródło grafiki: Reiter 2022b.

Wykres 8.

Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (≤ 200 mg, populacja SP) lub ST w $\geq 2L^*$



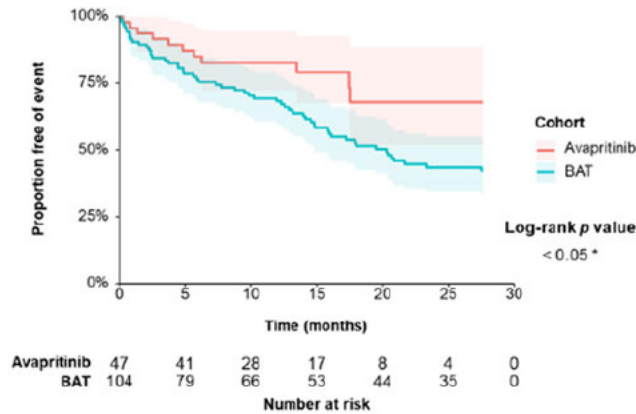
Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*).

*Wyniki przedstawiono dla liczby przeżytych linii leczenia przed dostosowaniem populacji – w przypadku grupy AVA 85 linii leczenia odpowiadało 85 pacjentom natomiast dla grupy ST 104 linie leczenia odpowiadały 73 pacjentom.

Średni okres obserwacji: bd dla grupy AVA (*cut-off*: 20.04.2021) oraz bd dla grupy ST (*cut-off*: 04.10.2021). Źródło grafiki: Reiter 2022b.

Wykres 9.

Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (PATHFINDER, populacja RE, 200 mg) lub ST w $\geq 2L^*$



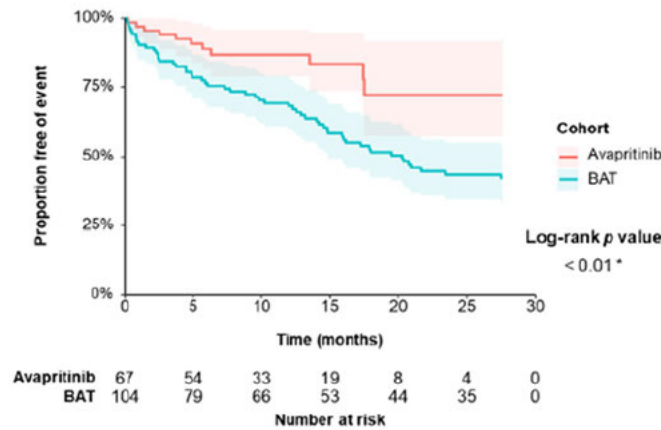
Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przeżyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*).

*Wyniki przedstawiono dla liczby przeżytych linii leczenia przed dostosowaniem populacji – w przypadku grupy AVA 47 linii leczenia odpowiadało 47 pacjentom natomiast dla grupy ST 104 linii leczenia odpowiadały 73 pacjentom.

Średni okres obserwacji: bd dla grupy AVA (*cut-off*: 20.04.2021) oraz bd dla grupy ST (*cut-off*: 04.10.2021). Źródło grafiki: Reiter 2022b.

Wykres 10.

Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (PATHFINDER, populacja SP, 200 mg) lub ST w $\geq 2L^*$



Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*).

*Wyniki przedstawiono dla liczby przeżytych linii leczenia przed dostosowaniem populacji – w przypadku grupy AVA 67 linii leczenia odpowiadało 67 pacjentom natomiast dla grupy ST 104 linii leczenia odpowiadały 73 pacjentom.

Średni okres obserwacji: bd dla grupy AVA (*cut-off*: 20.04.2021) oraz bd dla grupy ST (*cut-off*: 04.10.2021). Źródło grafiki: Reiter 2022b.

Tabela 27.

Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (różne dawki) lub MIDO $w \geq 1L^a$

AVA			MIDO			AVA vs MIDO
Średni OB	N	Mediana [95% CI]*	Średni OB	N	Mediana [95% CI]*	HR [95% CI]**
17,9 mies. ^a	176	NR [46,9; NE]	27,9 mies. ^a	94	28,6 [18,2; 44,6]	0,59 [0,36; 0,97]

NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), OB – okres obserwacji.

*Przed dostosowaniem populacji.

**Po dostosowaniu populacji.

a) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Reiter 2022c.

Tabela 28.

Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (różne dawki) lub KLAD w $\geq 1L^a$

AVA			KLAD			AVA vs KLAD
Średni OB	N	Mediana [95% CI]*	Średni OB	N	Mediana [95% CI] *	HR [95% CI]**
17,9 mies. ^a	176	NR [46,9; NE]	24,2 mies. ^a	44	23,4 [14,8; 40,6]	0,32 [0,15; 0,67]

NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), OB – okres obserwacji.

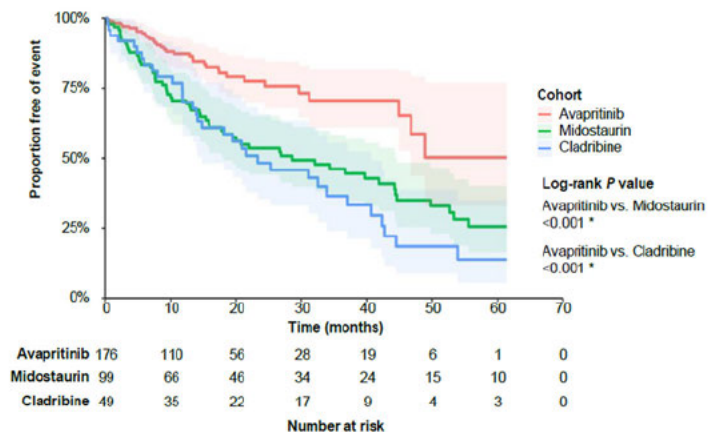
*Przed dostosowaniem populacji.

**Po dostosowaniu populacji

a) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Reiter 2022c.

Wykres 11.

Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (różne dawki) lub ST w $\geq 1L^a$



*Wyniki przedstawiono dla liczby przebytych linii leczenia przed dostosowaniem populacji – w przypadku grupy AVA 176 linii leczenia odpowiadało 176 pacjentom, dla grupy MIDO 99 linii leczenia odpowiadało 94 pacjentom, natomiast dla grupy KLAD 49 linii leczenia odpowiadało 44 pacjentom. Średnia okresu obserwacji: 17,9 mies. dla grupy AVA, 27,9 mies. dla grupy MIDO oraz 24,2 mies. dla grupy KLAD. Źródło grafiki: Reiter 2022c.

5.2. Czas trwania terapii

Stosowanie w $\geq 2L$ AVA w dawce 200 mg w porównaniu z ST powodowało istotne statystycznie wydłużenie czasu trwania terapii. Terapia AVA w porównaniu z ST wiązała się z istotną statystycznie, 64-procentową redukcją ryzyka wystąpienia konieczności zakończenia terapii. Mediana czasu trwania terapii w populacji SP otrzymującej AVA w dawce 200 mg była ponad 8-krotnie dłuższa w porównaniu z medianą czasu trwania terapii w grupie ST (Tabela 29).

Tabela 29.

Czas trwania terapii w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów SP otrzymujących AVA lub ST w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER w $\geq 2L$ AdvSM^a

Dawka AVA	AVA			ST			AVA vs ST
	Średni OB	N	Mediana [95% CI]*	Średni OB	N	Mediana [95% CI]*	HR [95% CI]**
200 mg	bd	79	43,3 mies. [17,7; NE]	bd	67	5,2 mies. [3,1; 8,1]	0,36 [0,22; 0,57]
≤ 200 mg	bd	85	NR [43,3; NE]	bd	67	5,2 mies. [3,1; 8,1]	0,34 [0,21; 0,56]

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*), bd – brak danych, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), OB – okres obserwacji.

*Przed dostosowaniem populacji.

**Po dostosowaniu populacji.

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Reiter 2022e.

Tabela 30.

Czas trwania terapii w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów RE i SP otrzymujących AVA lub ST w ramach analizy badania PATHFINDER w $\geq 2L$ AdvSM^a [dane poufne]

[Dane poufne]							
Dawka AVA	AVA			ST			AVA vs ST
	Średni OB	N	Mediana [95% CI]*	Średni OB	N	Mediana [95% CI]*	HR [95% CI]**
200 mg	bd	79	43,3 mies. [17,7; NE]	bd	67	5,2 mies. [3,1; 8,1]	0,36 [0,22; 0,57]
≤ 200 mg	bd	85	NR [43,3; NE]	bd	67	5,2 mies. [3,1; 8,1]	0,34 [0,21; 0,56]

5.3. Stężenie tryptazy w surowicy

W ramach porównania pośredniego przeprowadzono ocenę wpływu terapii na poziom stężenia tryptazy w surowicy – markera wskazującego na aktywność mastocytów (komórek tłuszczowych). Wykazano, że stosowanie AVA w porównaniu z ST prowadzi do znamiennej statystycznie wyższej redukcji stężenia tryptazy w surowicy. Różnica w redukcji stężenia tryptazy pomiędzy AVA, a ST wynosiła około 70% na korzyść populacji stosującej AVA (Tabela 31). Zmniejszone stężenie tryptazy w sposób pośredni odzwierciedla zmniejszone obciążenie organizmu spowodowane mastocytozą.

Tabela 31.

Maksymalna redukcja stężenia tryptazy w surowicy w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów SP otrzymujących AVA lub ST w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER w $\geq 2L$ AdvSM^a

AVA			ST			AVA vs ST	
Dawka AVA	Średni OB	N	Maks. redukcja stężenia tryptazy w surowicy (SD)*	Średni OB	N	Maks. redukcja stężenia tryptazy w surowicy (SD)*	Średnia różnica w maks. redukcji stężenia tryptazy w surowicy [95% CI]**
200 mg	bd	78	-83,2% (22,3)	bd	53	-16,1% (80,5)	-70,5% [-85,6, -55,3]
≤ 200 mg	bd	84	-83,3% (21,9)	bd	53	-16,1% (80,5)	-69,0% [-84,0, -54,0]

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*), bd – brak danych, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), OB – okres obserwacji.

*Przed dostosowaniem populacji.

**Po dostosowaniu populacji.

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Reiter 2022e.

5.4. Zaprzestanie terapii

Zaprzestanie terapii niezależnie od przyczyny w $\geq 1L$ raportowano w 38% liniach terapii w grupie AVA oraz 89% liniach terapii w grupie ST. Odnotowano mniej zgonów z dowolnej przyczyny w ramieniu AVA w porównaniu z ST, a odsetki te wynosiły odpowiednio 19% i 60% (Tabela 32).

Tabela 32.

Zaprzestanie terapii w grupie pacjentów z AdvSM leczonych ST w $\geq 1L$ w ramach porównania pośredniego ITC

Przyczyna zaprzestania terapii	Bez dostosowania populacji		Z dostosowaniem populacji	
	AVA	ST	AVA	ST
Zaprzestanie terapii ogółem	67/176 (38%)	189/213 (89%)	73/173 (42%)	179/201 (89%)
Zgon	34/176 (19%)	84/141 (60%)	36/172 (21%)	76/136 (56%)

Średni okres obserwacji: 17,9 mies. dla AVA i 25,7 mies. dla ST (Reiter 2022b)

5.5. Zdarzenia niepożądane

Dane odnoszące się do AE dla grupy ST przedstawione zostały jako zdarzenia skutkujące modyfikacją lub przerwaniem leczenia, hospitalizacją albo śmiercią pacjenta, które wystąpiły w przebytych liniach terapii, a nie jako zdarzenia u indywidualnych pacjentów. W 40% wszystkich linii terapii ST zaraportowano ≥ 1 AE. W większości przypadków w ramach jednej linii leczenia występowało 1 AE, jedynie dla osób które przebyły $\geq 3L$ największy był udział występowania 2 AE w ramach jednej linii leczenia (Tabela 33).

U pacjentów otrzymujących ST w $\geq 1L$ najczęściej raportowano:

- niedokrwistość (7%),
- nudności (6%),
- neutropenię (6%) (Tabela 34).

Powyższe AE znajdowały się wśród 8 najczęstszych AE zidentyfikowanych w ramach oceny bezpieczeństwa w łącznej analizie pacjentów otrzymujących AVA w $\geq 1L$ w ramach badań EXPLORER

i PATHFINDER jednakże ze względu na odmienny sposób raportowania AE w ww. badaniach oraz w rzeczywistej praktyce klinicznej niemożliwe było dokonanie porównania bezpieczeństwa stosowania AVA i ST. Ponadto, w ramach analizy bezpieczeństwa dla grupy ST niedostępne są dane o stopniu nasilenia poszczególnych AE.

Tabela 33.

Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem skutkujące modyfikacją lub przerwaniem leczenia, hospitalizacją albo śmiercią pacjenta w grupie osób z AdvSM leczonych ST w podziale na przebyte linie terapii

Punkt końcowy	Ogółem	1L	2L	≥3L
Liczba linii terapii w których wystąpiło ≥1 AE	100/250 (40%)	58/141 (41%)	26/74 (35%)	16/35 (46%)
Liczba linii terapii w których wystąpiło 1 AE	65/250 (26%)	41/141 (29%)	18/74 (24%)	6/35 (17%)
Liczba linii terapii w których wystąpiły 2 AE	20/250 (8%)	7/141 (5%)	5/74 (7%)	8/35 (23%)
Liczba linii terapii w których wystąpiły ≥3 AE	15/250 (6%)	10/141 (7%)	3/74 (4%)	2/35 (6%)

Średni okres obserwacji: 17,9 mies. dla AVA i 25,7 mies. dla ST (Reiter 2022b)

Tabela 34.

Zdarzenia niepożądane (AE) skutkujące modyfikacją lub przerwaniem leczenia, hospitalizacją albo śmiercią pacjenta w grupie osób z AdvSM leczonych ST w podziale na przebyte linie terapii

Punkt końcowy	Ogółem	1L	2L	≥3L
Niedokrwistość	18/250 (7%)	12/141 (9%)	3/74 (4%)	3/35 (9%)
Nudności	15/250 (6%)	8/141 (6%)	3/74 (4%)	4/35 (11%)
Neutropenia	15/250 (6%)	10/141 (7%)	4/74 (5%)	1/35 (3%)
Trombocytopenia	11/250 (4%)	6/141 (4%)	1/74 (1%)	4/35 (11%)
Wymioty	8/250 (3%)	3/141 (2%)	4/74 (5%)	1/35 (3%)
Biegunka	7/250 (3%)	4/141 (3%)	1/74 (1%)	2/35 (6%)
Infekcje	4/250 (2%)	2/141 (1%)	1/74 (1%)	1/35 (3%)
Wodobrzusze	4/250 (2%)	3/141 (2%)	1/74 (1%)	0/35 (0%)
Wysięk opłucnowy	4/250 (2%)	4/141 (3%)	0/74 (0%)	0/35 (0%)
Gorączka	3/250 (1%)	1/141 (1%)	2/74 (3%)	0/35 (0%)
Obrzęk obwodowy	2/250 (1%)	2/141 (1%)	0/74 (0%)	0/35 (0%)
Ból brzucha	1/250 (<1%)	1/141 (1%)	0/74 (0%)	0/35 (0%)
Kaszel	1/250 (<1%)	1/141 (1%)	0/74 (0%)	0/35 (0%)
Zmęczenie	1/250 (<1%)	1/141 (1%)	0/74 (0%)	0/35 (0%)
Zawroty głowy	1/250 (<1%)	0/141 (0%)	1/74 (1%)	0/35 (0%)
Krwawienie wewnętrzne	1/250 (<1%)	0/141 (0%)	1/74 (1%)	0/35 (0%)
Wpływ na czynności poznawcze (dezorientacja lub upośledzenie pamięci)	1/250 (<1%)	0/141 (0%)	0/74 (0%)	1/35 (3%)
Zmniejszenie apetytu	1/250 (<1%)	0/141 (0%)	0/74 (0%)	1/35 (3%)
Inne ^a	50/250 (20%)	27/141 (19%)	14/74 (19%)	9/35 (26%)

Średni okres obserwacji: 17,9 mies. dla AVA i 25,7 mies. dla ST (Reiter 2022b)

a) Inne AE występujące w ≥1% przebytej linii terapii.

5.6. Jakość życia pacjentów

Ze względu na brak raportowanych danych odnoszących się do oceny jakości życia w grupie ST porównanie AVA z ST nie było możliwe.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania awaprytynibu (AVA), midostauryny (MIDO), kladrybiny (KLAD) i hydroksymocznika.

W tym celu przeszukano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

AWAPRYTYNIB (AVA)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania AVA na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA. Na stronie FDA zawarto informację, że dla AVA zidentyfikowano reakcję nadwrażliwości na światło jako potencjalną nową informację dotyczącą poważnego zagrożenia/bezpieczeństwa tej terapii, a FDA ocenia potrzebę podjęcia ewentualnych działań [72].

MIDOSTAURYNA (MIDO)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania AVA na stronach URPL, FDA i MHRA.

Na stronie EMA odnaleziono 1 komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W dokumencie rekomendowano uwzględnienie w charakterystyce produktu leczniczego w istniejącym ostrzeżeniu dotyczącym toksyczności płucnej doprecyzowania o niezakaźnej etiologii zapalenia płuc oraz dodanie choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc oraz wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym jako działań niepożądanych o częstości „bardzo często” [73]. Rekomendowane zmiany zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta [74].

KLADRYBINA (KLAD)

URPL, MHRA oraz EMA opublikowały komunikaty bezpieczeństwa dotyczące ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) u pacjentów onkologicznych leczonych KLAD. PML stanowi rzadką i potencjalnie śmiertelną chorobę demielinizacyjną mózgu wywoływaną przez poliomawirus JC. W ostrzeżeniach zaznaczono, że PML diagnozowano od 6 miesięcy do kilku lat po zastosowaniu KLAD. W przypadku osób z nowymi lub pogarszającymi się objawami neurologicznymi oraz w zakresie funkcji poznawczych

i zachowania w diagnozie różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML, a w razie jego podejrzenia pacjenci nie powinni kontynuować terapii KLAD.

Ponadto, URPL, MHRA, EMA oraz FDA opublikowały ostrzeżenia odnoszące się do ryzyka uszkodzenia wątroby, w tym o poważnym nasileniu, wśród pacjentów przyjmujących KLAD. Większość z zareportowanych zdarzeń wystąpiła w ciągu 8 tygodni od rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia KLAD. Z tego względu zalecono regularne monitorowanie czynności wątroby, a w przypadku wystąpienia uszkodzenia wątroby leczenie z zastosowaniem KLAD należy wstrzymać albo przerwać (Tabela 35).

Tabela 35.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu KLAD raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Listopad 2017	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów leczonych KLAD odnotowano przypadki PML, w tym przypadki śmiertelne. • PML diagnozowano od 6 miesięcy do kilku lat po zastosowaniu KLAD. • W kilku przypadkach raportowano związek między zastosowaniem KLAD, a przewlekłą limfopenią. • Należy rozważyć 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 KLAD. 	[75]
Luty 2022	<p>Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wśród pacjentów przyjmujących KLAD zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym o poważnym nasileniu. • Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentem dotyczący występowania chorób wątroby albo epizodów uszkodzenia tego narządu na skutek stosowania innych produktów leczniczych. • Badania czynnościowe wątroby obejmujące aktywność aminotransferaz wątrobowych, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy należy wykonać przed podaniem produktu leczniczego w 1. i 2. roku terapii. • W trakcie leczenia KLAD badania czynnościowe wątroby należy wykonywać i powtarzać w razie potrzeby. W przypadku wystąpienia uszkodzenia wątroby leczenie należy wstrzymać albo przerwać 	[76]
EMA		
Maj 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Notowane przypadki PML u pacjentów leczonych KLAD. 	[77]
Wrzesień 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja zaktualizowania charakterystyk produktów leczniczych zawierających KLAD o informację odnośnie specjalnego ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia PML. 	[78]
Październik 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualizacja charakterystyk produktów leczniczych oraz ulotek dla pacjenta dla produktów leczniczych zawierających KLAD pod kątem ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia PML. 	[79]
Czerwiec 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualizacja charakterystyki produktu leczniczego poprzez dodanie informacji o środkach zapobiegawczych w celu uniknięcia uszkodzenia wątroby oraz dodanie nowego ostrzeżenia dotyczącego wpływu na czynność i uszkodzenie wątroby. 	[73]
Sierpień–wrzesień 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualizacja charakterystyki produktu leczniczego poprzez dodanie informacji o środkach zapobiegawczych w celu uniknięcia uszkodzenia wątroby oraz dodanie nowego ostrzeżenia dotyczącego wpływu na czynność i uszkodzenie wątroby. 	[80]
Styczeń 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualizacja charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta poprzez dodanie uszkodzenia wątroby jako zdarzenia niepożądanego o częstotliwości „niezbyt często”. 	[81]
FDA		
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Uznano brak korelacji stosowania KLAD z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby. 	[82]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Uznano stosowanie KLAD jako nieokreśloną przyczynowość występowania polekowego uszkodzenia wątroby o nasileniu 3. stopnia. 	[83]

Data	Treść komunikatu	Ref.
MHRA		
Grudzień 2017	<ul style="list-style-type: none"> • U 3 pacjentów leczonych KLAD notowano przypadki PML które rozwinęły się w okresie od 6 miesięcy do kilku lat po zastosowaniu KLAD. • Odnotowano istnienie związku między stosowaniem KLAD a przewlekłą limfopenią. • W kilku przypadkach raportowano związek między zastosowaniem KLAD, a przewlekłą limfopenią. • Należy rozważyć PML w diagnozie różnicowej pacjentów z nowymi lub pogarszającymi się objawami neurologicznymi oraz w zakresie funkcji poznawczych i zachowania. • W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać leczenie KLAD. 	[84]
Grudzień 2017	<p>Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów leczonych KLAD odnotowano przypadki PML, w tym przypadki śmiertelne. • PML diagnozowano od 6 miesięcy do kilku lat po zastosowaniu KLAD. • W kilku przypadkach raportowano związek między zastosowaniem KLAD, a przewlekłą limfopenią. • Należy rozważyć 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 KLAD. 	[85]
Luty 2022	<p>Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wśród pacjentów przyjmujących KLAD zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym o poważnym nasileniu. • Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentem dotyczący występowania chorób wątroby albo epizodów uszkodzenia tego narządu na skutek stosowania innych produktów leczniczych. • Badania czynnościowe wątroby obejmujące aktywność aminotransferaz wątrobowych, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy należy wykonać przed podaniem produktu leczniczego w 1. i 2. roku terapii. • W trakcie leczenia KLAD badania czynnościowe wątroby należy wykonywać i powtarzać w razie potrzeby. W przypadku wystąpienia uszkodzenia wątroby leczenie należy wstrzymać albo przerwać. 	[86]
Marzec 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Odnotowano niewielką liczbę przypadków klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby podczas leczenia KLAD – większość zdarzeń wystąpiła w ciągu 8 tygodni od rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia KLAD. • Przed rozpoczęciem terapii KLAD należy sprawdzić, czy w wywiadzie nie występowały zaburzenia czynności wątroby, w tym uszkodzenie wątroby związane z innymi lekami. • Należy wykonywać testy czynnościowe wątroby przed każdym cyklem leczenia KLAD w 1. i 2. roku terapii; oraz, jeśli jest to niezbędne, również w trakcie leczenia. • Należy pilnie wykonać testy czynnościowe wątroby u pacjentów z objawami lub oznakami uszkodzenia wątroby. • Należy przerwać lub zakończyć leczenie KLAD u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niewyjaśnionym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych 	[87]

RAPORTY EMA (EUDRAVIGILANCE) I RAPORTY WHO (VIGIBASE)

W Aneksie G.1 zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Ponadto w Aneksie G.2 zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

7. Ocena korzyści klinicznej

Narzędzie: Ocenę korzyści klinicznej ze stosowania AVA w oparciu o badanie PATHFINDER przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) w wersji 1.1] [89].

Metoda oceny: Zastosowano formularz nr 3 przeznaczony do oceny terapii na podstawie badań jednoramiennych we wskazaniach obejmujących choroby sieroce (*orphan disease*) oraz we wskazaniach o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (*high unmet need*), gdy pierwszorzędowym punktem końcowym jest PFS lub ORR.

W ocenie wykorzystano dane pochodzące z badania PATHFINDER.

Zasady oceny: Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 3 wynosi 4 punkty (4/4) i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej z zastosowania ocenianej interwencji.

Wynik oceny: Terapia AVA w badaniu PATHFINDER uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali ESMO-MCBS (4/4), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną wynikającą z jej stosowania w populacji docelowej i stanowi argument wspierający szybką refundację wnioskowanej terapii w populacji docelowej.

Szczegółową ocenę korzyści klinicznej AVA z zastosowaniem formularza 3 wg ESMO MCBS przeprowadzoną w ramach niniejszej analizy przedstawia Tabela 36.

Tabela 36.
Ocena korzyści klinicznej AVA w badaniu PATHFINDER [89]

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 3		
PFS \geq 6 mies.	-	ORR pierwszorzędownym punktem końcowym
ORR (PR+CR) \geq 60%	✓	ORR w populacji pacjentów RE wyniósł 60%
ORR (PR+CR) \geq 20% i <60% i czas trwania odpowiedzi \geq 9 mies.		Nie dotyczy
GRADE 2		
PFS \geq 3 i <6 mies	-	Spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) \geq 40% i <60%	-	Spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) \geq 20% i <40% i czas trwania odpowiedzi \geq 6 mies. i <9 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
GRADE 1		
PFS 2 – <3 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) \geq 20% i <40% % i czas trwania odpowiedzi <6 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) >10% i <20% % i czas trwania odpowiedzi \geq 6 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
Wstępna ocena korzyści klinicznej		3
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4 ^a		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?	TAK	Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, AdvSM-SAF i PGIS
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	TAK	W 11. cyklu leczenia wystąpiła istotna statystycznie średnia poprawa w ocenie objawów w skali AdvSM-SAF względem wartości początkowej. Dla kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w 11. cyklu leczenia AVA nastąpiła istotna statystycznie poprawa oceny ogólnej jakości życia pacjentów
Czy występowało \geq 30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie ^b	NIE	AE stopnia 3–4 wpływające na samopoczucie występowały u <10% pacjentów
Dodatkowe punkty		+1
Finalna ocena korzyści klinicznej		4 wysoka korzyść kliniczna

a) Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało \geq 30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczebności.

b) *Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

8. Wnioski

Monoterapia AVA stanowi wysoce skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów z AdvSM będących po niepowodzeniu o najmniej jednej uprzedniej linii leczenia.

Na podstawie badania klinicznego II fazy PATHFINDER wykazano, że stosowanie AVA wiąże się z uzyskiwaniem odpowiedzi na leczenie u 64% pacjentów. W przypadku danych zbiorczych uwzględniających także dane z badania I fazy o akronimie EXPLORER odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie AVA wyniósł 73%. Odpowiedzi na leczenie były uzyskiwane w szybkim czasie, a fakt iż dane dotyczące median czasu trwania odpowiedzi na leczenie są niedojrzałe świadczy o długotrwałym efekcie terapeutycznym AVA.

Wyniki obu badań dla AVA wskazują na jego wysoką skuteczność w odniesieniu do istotnych punktów końcowych, jakim są przeżycie pacjentów oraz czas wolny od progresji choroby. Aktualnie dostępne dane dotyczące OS i PFS pacjentów z badania PATHFINDER i analizy zbiorczej badań PATHFINDER i EXPLORER stosujących AVA wskazują, że mediany OS i PFS nie została osiągnięta zarówno w populacji wszystkich pacjentów z AdvSM ogółem jak i w populacjach pacjentów z poszczególnymi podtypami klinicznymi mastocytozy. Na dobry efekt leczenia wskazują wysokie, 24-miesięczne estymowane odsetki pacjentów z OS wynoszące 74%, a w przypadku PFS 72%.

Profil bezpieczeństwa AVA jest typowy dla tego rodzaju terapii. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były obrzęk obwodowy, niedokrwistość, obrzęk okołoczołowy i trombocytopenia. Bardzo wysoka skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa przełożyły się na dobre wyniki oceny jakości życia pacjentów. Stosowanie AVA wiązało się z istotną poprawą wyników oceny względem wartości początkowej w zakresie ogólnego stanu zdrowia mierzonego kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 oraz w ocenie objawów mastocytozy w skali AdvSM-SAF.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem wykazało, że leczenie AVA w porównaniu z ST wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów. Ponadto terapia AVA w porównaniu z ST wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka konieczności zaprzestania terapii, a także ze znamienne statystycznie wyższą redukcją stężenia tryptazy w surowicy, markera informującego o aktywności komórek tucznych (mastocytów).

O wysokim znaczeniu terapeutycznym AVA świadczą również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem oceny w skali ESMO-MCBS. Ocenę tą przeprowadzono z uwagi na rzadki charakter AdvSM i występowanie wysokiej niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej w populacji docelowej. Terapia AVA uzyskała w skali ESMO MCBS maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty), co przemawia za wysoką zasadnością jego refundacji.

9. Ograniczenia

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

1. Zidentyfikowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AVA, w tym przede wszystkim badanie II fazy PATHFINDER miały charakter jednoramiennych prób klinicznych. W związku z tym nie ma porównania bezpośredniego AVA z komparatorem (ST) i wynika z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich. Niemniej jednak w analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem, w ramach których skorygowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów w porównywanych badaniach, a wyniki porównań są spójne i świadczą o wysokim poziomie efektu terapeutycznego AVA względem ST. Należy też zaznaczyć, że tocząca się w 2019 roku ocena refundowanej obecnie w AdvSM midostauryny (produkt leczniczy Rydapt) również opierała się na dowodach pochodzących z badań jednoramiennych. Rada Przejrzystości przy AOTMiT w swojej opinii dotyczącej midostauryny zwróciła uwagę na fakt, że wnioskowanie wskazanie należy do chorób rzadkich w związku z czym przeprowadzenie badania randomizowanego jest istotnie utrudnione [90].
2. Komparator w porównaniu pośrednim stanowił przekrój terapii stosowanych w AdvSM, niemniej znaczna większość chorych leczona była terapiami, które stanowią praktykę kliniczną w Polsce (kladrybina, midostauryna, hydroksymocznik, interferon). Biorąc pod uwagę, że 85% pacjentów otrzymywało leczenie nie odbiegające od opcji terapeutycznych refundowanych w polskich warunkach wyniki porównania pośredniego AVA z ST w uznano za właściwe do oparcia wnioskowania o skuteczności ww. terapii. Niemniej należy pamiętać, że porównania pośrednie cechują się ograniczoną wiarygodnością a ich wyniki należy interpretować z ostrożnością.
3. Terapię AVA oceniano wśród pacjentów leczonych w ramach 1., ale też i 2. i kolejnych linii terapii zaawansowanej mastocytozy. Niemniej dostępne są wyniki analiz skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa dla pacjentów leczonych w populacji docelowej ($\geq 2L$). Także wyniki porównania pośredniego z ST dostępne są dla populacji chorych leczonych uprzednio co najmniej jedną linią terapii.
4. Dotychczas nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej AVA opublikowanych w formie pełnotekstowej. Niemniej do analizy klinicznej włączono badanie w formie doniesienia konferencyjnego Saunders 2022 uwzględniające 13 pacjentów, którego wyniki są spójne z wynikami badania klinicznego PATHFINDER (Aneks D). Należy mieć również na uwadze, że ograniczone dowody dotyczące efektywności rzeczywistej AVA mogą wynikać z faktu, że rejestracja terapii w AdvSM nastąpiła niedawno (EMA: marzec 2022 roku, FDA: czerwiec 2021).

10. Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii AVA pacjentów z AdvSM po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

AdvSM stanowi rzadką i heterogenną chorobę, która charakteryzuje się złym rokowaniem. W zależności od postaci klinicznej choroby mediana przeżycia wynosi od 2,9 do 5,7 roku. Przedstawione w analizie wyniki badań PATHFINDER i analizy zbiorczej badań PATHFINDER i EXPLORER wskazały na brak osiągnięcia mediany OS jak i PFS przez pacjentów leczonych AVA w $\geq 2L$ co świadczy o wysokiej skuteczności ocenianej terapii. O bardzo dobrej skuteczności terapii świadczą też wysokie odsetki pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie oraz fakt, że w ramach mediany okresu obserwacji sięgającej 2 lat nie uzyskano jeszcze mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Wykazana w warunkach klinicznych skuteczność AVA miała także potwierdzenie w warunkach rzeczywistych. Wyniki opublikowanego w postaci doniesienia konferencyjnego badania obserwacyjnego, w którym brało udział 13 pacjentów z Wielkiej Brytanii wykazało odsetek uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie na podobnym jak w przypadku badań PATHFINDER i EXPLORER poziomie ponad 70%.

AVA jest przyjmowany w wygodnej doustnej formie podania co ogranicza ryzyko występowania zdarzeń związanych z iniekcją podskórną czy podaniem dożylnym. Profil bezpieczeństwa AVA został już poznany wcześniej w ramach zarejestrowanego wskazania do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumour*, GIST). Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w badaniach PATHFINDER i EXPLORER wykazała, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi uznanymi za związane z leczeniem AVA są obrzęk obwodowy, obrzęk oczodołowy oraz niedokrwistość i trombocytopenia.

Szerokie spektrum manifestacji klinicznych AdvSM wpływa negatywnie na ogólne obniżenie standardu życia pacjenta, stąd ważnym ocenianym punktem końcowym jest jakość życia pacjentów. U osób poddanych terapii AVA obserwowano znamiennej statystycznie poprawę globalnej jakości życia pacjentów względem wartości wyjściowych ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 oraz ze znamiennej statystycznie poprawą w zakresie złagodzenia nasilenia objawów ocenianych kwestionariuszem AdvSM-SAF.

O wysokiej skuteczności AVA świadczą wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem. Leczenie AVA w porównaniu ze standardową terapią przyczyniło się do blisko 70-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia zgonu oraz istotnej statystycznie ponad 60-procentowej redukcji ryzyka konieczności zakończenia terapii. Wykazano również, że stosowanie AVA w porównaniu z komparatorem prowadzi do znamiennej statystycznie wyższej redukcji stężenia tryptazy w surowicy. Różnica w redukcji stężenia tryptazy pomiędzy AVA, a standardową terapią wynosiła około 70% na korzyść populacji stosującej

AVA. Zmniejszone stężenie tryptazy w sposób pośredni odzwierciedlało zmniejszone obciążenie organizmu spowodowane mastocytozą.

Na dużą wartość terapeutyczną AVA wskazuje przeprowadzona w ramach niniejszej analizy ocena korzyści klinicznej. Terapia uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty) w opracowanej przez ESMO skali MCBS. Celem tej skali jest określanie poziomu korzyści klinicznej jaką przynosi stosowanie konkretnej terapii. Uzyskanie przez AVA maksymalnej liczby punktów tej skali potwierdza jego wysoką wartość terapeutyczną oraz uzasadnia finansowanie terapii ze środków publicznych w Polsce.

Podsumowując, terapia AVA wykazuje bardzo dobry efekt terapeutyczny w populacji pacjentów z AdvSM co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej. AVA wykazuje bardzo dobrą skuteczność w zakresie uzyskiwania głębokich i długotrwałych odpowiedzi na leczenie. Terapia AVA charakteryzuje się również akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. AVA stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną pacjentów z AdvSM, którzy charakteryzują się dużym obciążeniem objawami i złym rokowaniem.

11. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia

Tabela 37.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
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.	Aneks A APD Rozdz. 7
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
5. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7
6. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
7. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
8. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz.
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
9. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2.
10. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
11. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
12. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, 3.2
13. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
14. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1
15. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
16. 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, Aneks C
17. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 5., Aneks E
§ 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.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

12. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (23.1.2023).
2. Ministerstwo Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE60863> (31.1.2023).
3. [REDACTED]
4. EMA. (2022) Ayvakyt - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_pl.pdf (2.12.2022).
5. NICE. Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form> (31.1.2023).
6. Chesnaye NC, Stel VS, Tripepi G, Dekker FW, Fu EL, Zoccali C, Jager KJ. (2022) An introduction to inverse probability of treatment weighting in observational research. *Clinical Kidney Journal* 15(1):14–20.
7. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton EF, Horny H-P, Tugnait M, Schmidt-Kittler O, Evans EK, Lin H-M, Mar BG, i in. (2021) Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nature Medicine* 27(12):2183–2191.
8. DeAngelo DJ, Quiery AT, Radia D, Drummond MW, Gotlib J, Robinson WA, Hexner E, Verstovsek S, Shi H, Alvarez-Diez T, Schmidt-Kittler O, Evans E, Healy ME, Wolf BB, Deininger MW. (2017) Clinical Activity in a Phase 1 Study of Blu-285, a Potent, Highly-Selective Inhibitor of KIT D816V in Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM). *Blood* 130(Supplement 1):2.
9. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton E, Horny H-P, Tugnait M, Lin H-M, Dimitrijević S, Munoz-Gonzalez JI, Bidollari I, i in. (2022) An Updated Analysis on Safety and Efficacy of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis from the Explorer Clinical Study: Long-Term Efficacy and Safety. *Blood* 140(Supplement 1):3932–3934.
10. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton E, Horny H-P, Tugnait M, Lin H-M, Dimitrijević S, Munoz-Gonzalez JI, Bidollari I, i in. (2022) An Updated Analysis on Safety and Efficacy of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis from the Explorer Clinical Study: Long-Term Efficacy and Safety. Poster nr 1710 presented at 64th American Society of Hematology Annual Meeting; December 10-13, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/12/Blueprint-Medicines-ASH-2022-Avapritinib-AdvSM-EXPLORER-Update-Poster.pdf> (27.1.2023).
11. Deininger MW, Gotlib J, Robinson WA, Radia DH, Drummond MW, Quiery AT, Hexner E, Verstovsek S, Shi H, Schmidt-Kittler O, Tugnait M, Conlan MG, DeAngelo DJ. (2018) Avapritinib (BLU-285), a selective KIT inhibitor, is associated with high response rate and tolerable safety profile in advanced systemic mastocytosis (AdvSM): results of a phase 1 study. *HemaSphere* 2:257.
12. Deininger MW, Gotlib J, Robinson WA, Radia DH, Drummond MW, Quiery AT, Hexner E, Verstovsek S, Shi H, Schmidt-Kittler O, Tugnait M, Conlan MG, DeAngelo DJ. (2018) Avapritinib (BLU-285), a selective KIT inhibitor, is associated with high response rate and tolerable safety profile in advanced systemic mastocytosis: results of a phase 1 study. Poster presented at 23rd Congress of the European Hematology Association; June 14-17, 2018. Dostęp: https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2018/12/2018_EHA_EXPLORER_Ph1_Avapritinib_AdvSM.pdf (27.1.2023).
13. Deininger MW, DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Yang G, Sen J, Lin H-M, Mar B, Gotlib J. (2021) Effective Control of Advance Systemic Mastocytosis with Avapritinib: Mutational Analysis from the Explorer Clinical Study. *Blood* 138(Supplement 1):318.
14. Deininger MW, DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Yang G, Sen J, Lin H-M, Mar B, Gotlib J. (2021) Effective Control of Advance Systemic Mastocytosis with Avapritinib: Mutational Analysis from the Explorer Clinical Study. Presentation presented at 63th American Society of Hematology Annual Meeting; December 11-14, 2021. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2021/12/Blueprint-Medicines-ASH-2021-Avapritinib-Advanced-Systemic-Mastocytosis-EXPLORER-Oral-Presentation.pdf> (27.1.2023).

15. Drummond MW, DeAngelo DJ, Deininger MW, Radia D, Quiery AT, Hexner EO, Shi H, Alvarez-Diez T, Evans EK, Healy ME, Wolf BB, Verstovsek S. (2016) Preliminary Safety and Clinical Activity in a Phase 1 Study of Blu-285, a Potent, Highly-Selective Inhibitor of KIT D816V in Advanced Systemic Mastocytosis (SM). *Blood* 128(22):477.
16. Gotlib JR, Radia D, DeAngelo DJ, Bose P, Drummond MW, Hexner EO, Robinson WA, Conlan MG, Oren RG, Shi H, Deininger MW. (2018) Avapritinib, a Potent and Selective Inhibitor of KIT D816V, Improves Symptoms of Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM): Analyses of Patient Reported Outcomes (PROs) from the Phase 1 (EXPLORER) Study Using the (AdvSM) Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF), a New PRO Questionnaire for (AdvSM). *Blood* 132(Supplement 1):351.
17. Gotlib JR, Radia D, DeAngelo DJ, Bose P, Drummond MW, Hexner EO, Robinson WA, Conlan MG, Oren RG, Shi H, Deininger MW. (2018) Avapritinib, a Potent and Selective Inhibitor of KIT D816V, Improves Symptoms of Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM): Analyses of Patient Reported Outcomes (PROs) from the Phase 1 (EXPLORER) Study Using the (AdvSM) Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF), a New PRO Questionnaire for (AdvSM). Presentation presented at American Society of Hematology Annual Meeting; December 2, 2018. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2019/01/ASH-2018-oral-presentation.pdf> (27.1.2023).
18. Gotlib J, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton E, Horny H-P, Tugnait M, Schmidt-Kittler O, Evans EK, Lin H-M, Mar BG, i in. (2020) Avapritinib induces responses in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSM), regardless of prior midostaurin therapy. Abstract and poster nr EP1079 presented at 25th European Hematology Association Congress; June 11-14, 2020. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/293568/jason.gotlib.avapritinib.induces.responses.in.patients.28pts29.with.advanced.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1> (27.1.2023).
19. Gotlib J, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton EF, Horny H-P, Tugnait M, Schmidt-Kittler O, Evans EK, Lin H-M, Mar BG, i in. (2020) Pure Pathologic Response Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis Receiving Avapritinib in the Phase I EXPLORER Study. *Blood* 136:37–38.
20. Gotlib J, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton EF, Horny H-P, Tugnait M, Schmidt-Kittler O, Evans EK, Lin H-M, Mar BG, i in. (2020) Pure Pathologic Response Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis Receiving Avapritinib in the Phase I EXPLORER Study. Presentation presented at 62th American Society of Hematology Annual Meeting; December 5-8, 2020. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2020/12/Blueprint-Medicines-ASH-2020-Avapritinib-AdvSM-EXPLORER-Trial-Pure-Pathologic-Response-Oral-Presentation-2.pdf> (27.1.2023).
21. Radia D, Deininger MW, Gotlib J, Bose P, Drummond MW, Hexner EO, Robinson WA, Quiery AT, Winton E, George TI, Horny H-P, Oren RG, Shi H, Schmidt-Kittler O, Mar B, i in. (2019) Avapritinib, a potent and selective inhibitor of KIT D816V, induces complete and durable responses in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSM). *EHA Library*.
22. Radia D, Deininger MW, Gotlib J, Bose P, Drummond MW, Hexner EO, Robinson WA, Quiery AT, Winton E, George TI, Horny H-P, Oren RG, Shi H, Schmidt-Kittler O, Mar B, i in. (2019) Avapritinib, a Potent and Selective Inhibitor of KIT D816V, Induces Complete and Durable Responses in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. Presentation presented at European Hematology Association Annual Meeting; June 15, 2019. Dostęp: <https://live-blueprintmedicines.pantheonsite.io/wp-content/uploads/2019/corporate-presentations/Blueprint%20Medicines%20EHA%202019%20Avapritinib%20SM%20Presentation.pdf> (27.1.2023).
23. Radia D, Drummond MW, Gotlib J, George TI, Quiery AT, Winton EF, Lin H-M, Mar BG, Deininger MW, DeAngelo DJ. (2021) Avapritinib induces responses in patients with advanced systemic mastocytosis, regardless of prior midostaurin therapy. *British Journal of Haematology* 193(S1):58–59.
24. Taylor F, Shields A, Li S, Yip C, Padilla B, Green T, Radia D, Deininger M, Gotlib JR, Bose P, Drummond MW, Hexner E, Robinson W, Quiery A, Winton EF, i in. (2019) Psychometric evaluation of the advanced systemic mastocytosis symptom assessment form (AdvSM-SAF) in patients with advanced systemic mastocytosis. *Value in Health* 22:S868.
25. Taylor F, Li X, Yip Ch, Padilla B, Mar B, Green T, Oren R, Boral AL, Lin H-M, Shields AL, Gotlib J. (2021) Psychometric evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF). *Leukemia Research* 108:106606.
26. Vannucchi AM, Radia DH, Drummond MW, George TI, Horny H-P, Gotlib J, Deininger MW, Robinson WA, Quiery AT, Bose P, Hexner EO, Winton E, Tugnait M, Schmidt-Kittler O, Evans EK, i in. (2020) Response to avapritinib in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSMm) with and without prior midostaurin therapy. *Haematologica* 105(s2):69–70.
27. Blueprint Medicines Corporation. (2016) A Phase 1/2, (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02561988?term=avapritinib&draw=3&rank=14> (27.01.2023).

28. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, i in. (2021) Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial | *Nature Medicine*. *Nature Medicine* 27:2192–2199.
29. DeAngelo DJ, Reiter A, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Jentzsch M, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, i in. (2021) PATHFINDER: Interim analysis of avapritinib (ava) in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSM). *Cancer Research* 81(13_Supplement):CT023.
30. DeAngelo DJ, Reiter A, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Jentzsch M, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, i in. (2021) PATHFINDER: Interim analysis of avapritinib (ava) in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSM). Presentation presented at American Association for Cancer Research; Virtual Meeting; April 10-15 and May 17-21, 2021. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2021/04/Blueprint-Medicines-AACR-2021-Avapritinib-Advanced-SM-PATHFINDER-Presentation.pdf> (27.1.2023).
31. George TI, Karner KH, Moser KA, Rets A, Fredericks M, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, Lin H-M, Sen J, Gotlib J, Dimitrijević S, DeAngelo DJ. (2021) Efficacy of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Hematologic and Bone Marrow Responses from the Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Pathfinder Study. *Blood* 138:2565.
32. George TI, Karner KH, Moser KA, Rets A, Fredericks M, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, Lin H-M, Sen J, Gotlib J, Dimitrijević S, DeAngelo DJ. (2021) Efficacy of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Hematologic and Bone Marrow Responses from the Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Pathfinder Study. Poster nr 2565 presented at American Society of Hematology Annual Meeting; December 11-14, 2021. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2021/12/Blueprint-Medicines-ASH-2021-Avapritinib-Advanced-Systemic-Mastocytosis-PATHFINDER-Poster.pdf> (27.1.2023).
33. Hartmann K, Maurer M, Siebenhaar F, Reiter A, DeAngelo DJ, Radia DH, Gotlib J, George TI, Tashi T, Ustun, Alvarez-Twose I, Pettit KM, D'Alessandro B, Patel M, Lin H-M, i in. (2022) Effect of avapritinib on skin disease burden in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM): A novel, artificial intelligence (AI)-based technology. Poster nr 000623 presented at EAACI Hybrid Congress; July 1-3, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/07/Blueprint-Medicines-EAACI-2022-Avapritinib-Advanced-Systemic-Mastocytosis-Skin-Disease-Burden-Poster.pdf> (27.1.2023).
34. Maurer M, Siebenhaar F, Hartmann K, Reiter A, Radia D, Deininger MW, Sen J, Lin H-M, Mar B, Gotlib J, DeAngelo DJ, Broesby-Olsen S. (2021) Avapritinib improves overall symptoms, skin lesions and quality of life in patients with advanced systemic mastocytosis in the PATHFINDER study. *Oncology Research and Treatment* 44(2):162.
35. Maurer M, Siebenhaar F, Hartmann K, Reiter A, Radia D, Deininger MW, Sen J, Lin H-M, Mar B, Gotlib J, DeAngelo DJ, Broesby-Olsen S. (2021) Avapritinib improves overall symptoms, skin lesions and quality of life in patients with advanced systemic mastocytosis in the PATHFINDER study. Presentation presented at European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress; July 10-12, 2021. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2021/07/Blueprint-Medicines-EAACI-2021-Avapritinib-Advanced-SM-PATHFINDER-Presentation.pdf> (27.1.2023).
36. Radia DH, Gotlib J, Drummond MW, George TI, Lin H-M, Dimitrijević S, Munoz-Gonzalez JI, Bidollari I, Deininger MW, DeAngelo DJ, Reiter A. (2022) Avapritinib As First-Line Therapy in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Efficacy and Safety from the Pathfinder Clinical Study. *Blood* 140(Supplement 1):1509–1511.
37. Radia DH, Gotlib J, Drummond MW, George TI, Lin H-M, Dimitrijević S, Munoz-Gonzalez JI, Bidollari I, Deininger MW, DeAngelo DJ, Reiter A. (2022) Avapritinib As First-Line Therapy in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Efficacy and Safety from the Pathfinder Clinical Study. Presentation presented at 64th American Society of Hematology Annual Meeting; December 10-13, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/12/Blueprint-Medicines-ASH-2022-Avapritinib-AdvSM-PATHFINDER-Oral-Presentation.pdf> (27.1.2023).
38. Reiter A, DeAngelo DJ, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, Jentzsch M, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, Mesa R, i in. (2021) PATHFINDER: Interim analysis of Avapritinib in patients with advanced systemic Mastocytosis (AdvSM). *Oncology Research and Treatment* 44(2):61.
39. Reiter A, DeAngelo DJ, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Jentzsch M, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, i in. (2021) Efficacy and safety of avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: interim results from the open-label, single-arm, phase 2 PATHFINDER study. Abstract nr S201 from European Hematology Association Virtual Congress, June 9-17, 2021. *HemaSphere* 5(s2):56–57.
40. Reiter A, DeAngelo DJ, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Jentzsch M, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, i in. (2021) Efficacy and safety of avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: interim results from the open-label, single-arm, phase 2 PATHFINDER study. Presentation presented at European Hematology Association Virtual Congress,

- June 9-17, 2021. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2021/06/Blueprint-Medicines-EHA-2021-Avapritinib-Advanced-SM-PATHFINDER-Presentation.pdf> (27.1.2023).
41. Gotlib JR, Reiter A, Radia D, Deininger M, George T, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner E, Span L, Mesa RA, i in. Avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSm): efficacy and safety analyses from the phase 2 PATHFINDER study with 2-year follow-up. Abstract nr EP1023 presented at EHA 2023 Hybrid Congress; June 8-11, 2023.
 42. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Span L, Mesa R, i in. (2023) MPN-295 Avapritinib in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM): Efficacy and Safety Analyses from the Phase 2 PATHFINDER Study With 2-Year Follow-Up. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S388–S389.
 43. Gotlib J, Reiter A, Radia D, Deininger M, George T, Panse J, Vannucchi A, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Span L, Mesa R, i in. (2023) P1023: AVAPRITINIB IN PATIENTS WITH ADVANCED SYSTEMIC MASTOCYTOSIS (ADVSM): EFFICACY AND SAFETY ANALYSES FROM THE PHASE 2 PATHFINDER STUDY WITH 2-YEAR FOLLOW-UP. *Hemasphere* 7(Suppl):e3184876.
 44. Blueprint Medicines Corporation. (2018) (PATHFINDER) Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580655?term=avapritinib&draw=2&rank=2> (27.01.2023).
 45. An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004836-13/PL> (27.01.2023).
 46. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Deininger MW, Pettit KM, Alvarez-Twose I, Vannucchi AM, Panse J, Platzbecker U, Hermine O, Dybedal I, Lin H-M, Rylova SN, Ehlert K, i in. (2022) Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood Advances* 6(21):5750–5762.
 47. George T, Karner KH, Moser KA, Rets A, Reiter A, Radia DH, Deininger M, Lin H-M, Dimitrijević S, DeAngelo DJ. (2022) Responses to avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: histopathologic analyses from EXPLORER and PATHFINDER clinical studies. Abstract nr P1027 from European Hematology Association Hybrid Congress, June 9-12, 2022. HemaSphere Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9429117/pdf/hs9-6-0917.pdf> (27.1.2023).
 48. George T, Karner KH, Moser KA, Rets A, Reiter A, Radia DH, Deininger M, Lin H-M, Dimitrijević S, DeAngelo DJ. (2022) Responses to avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: histopathologic analyses from EXPLORER and PATHFINDER clinical studies. Poster presented at European Hematology Association Hybrid Conference; June 9-12, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/06/Blueprint-Medicines-EHA-2022-Avapritinib-Advanced-Systemic-Mastocytosis-EXPLORER-PATHFINDER-Trials-Histopathologic-Analyses-Poster.pdf> (27.1.2023).
 49. Radia DH, DeAngelo DJ, Deininger MW, Reiter A, Lin HM, Dimitrijević S, Gotlib J. (2022) Efficacité et sécurité d'emploi de ≤ 200 mg d'avapritinib chez des patients atteints de mastocytose systémique avancée : résultats poolés de l'étude de phase 1 EXPLORER et de l'analyse intermédiaire de l'étude de phase 2 PATHFINDER. *Hematologie* 28(Supplement 1):82–83.
 50. Radia D, DeAngelo D, Deininger MW, Reiter A, Sen J, Lin HM, Dimitrijevic S, Gotlib J. (2021) Efficacy and Safety of ≤200 mg Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Pooled Results from the Phase 1 EXPLORER and Interim Phase 2 PATHFINDER Studies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21:S367–S368.
 51. Radia D, DeAngelo DJ, Deininger MW, Reiter A, Sen J, Lin H-M, Dimitrijević S, Gotlib J. (2022) Corrigendum to 'Efficacy and Safety of ≤200 mg Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Pooled Results from the Phase 1 EXPLORER and Interim Phase 2 PATHFINDER Studies' [Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia 21S1 (2021) S367–S368]. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 22(4):276.
 52. Radia D, Drummond MW, Deininger MW, George TI, Dimitrijević S, Lin H-M, Gotlib J, DeAngelo DJ, Reiter A. (2022) Efficacy and safety of avapritinib as first-line treatment of patients with advanced systemic mastocytosis: Results of EXPLORER and PATHFINDER clinical study. *British Journal of Haematology* 197(S1):25–27.
 53. Vannucchi AM, Radia D, DeAngelo DJ, Deininger MW, Reiter A, Lin H-M, Dimitrijević S, Gotlib J. (2022) Efficacy and safety of avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: pooled results from the phase 1 EXPLORER and interim phase 2 PATHFINDER studies. *Haematologica* 107(s1):25–26.
 54. Pilkington H, Smith S, Roskell N, Iannazzo S. (2022) Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. *Future Oncology* 18(13):1583–1594.
 55. Pilkington H, Smith S, Roskell N, Iannazzo S. (2021) Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Avapritinib Versus Midostaurin Among Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. Abstract and poster nr POSA33 presented at Virtual ISPOR Europe; 30 November - 3 December, 2021. ISPOR Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3407/113659> (27.1.2023).

56. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Lübke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard Ch, Dimitrijevic S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 36(8):2108–2120.
57. Radia D. (2022) Overall Survival, Duration of Treatment, and Reduction in Serum Tryptase Levels in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis Treated with Avapritinib versus Best Available Therapy. Presentation. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/06/Blueprint-Medicines-AIM-2022-Avapritinib-Advanced-Systemic-Mastocytosis-Versus-Best-Available-Therapy-Presentation.pdf> (27.1.2023).
58. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Overall survival in patients with advanced systemic mastocytosis receiving avapritinib versus midostaurin or cladribine. *Hemasphere* 6(Suppl):904–905.
59. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Overall survival in patients with advanced systemic mastocytosis receiving avapritinib versus midostaurin or cladribine. Poster presented at European Hematology Association Hybrid Conference; June 9-12, 2022. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9429350/> (27.1.2023).
60. Reiter A, Gotlib J, Alvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Overall survival in patients with systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm treated with avapritinib versus best available therapy. *HemaSphere* 6:903–904.
61. Reiter A, Gotlib J, Alvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Overall survival in patients with systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm treated with avapritinib versus best available therapy. Poster nr P1013 presented at European Hematology Association Hybrid Congress, June 9-12, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/06/Blueprint-Medicines-EHA-2022-Avapritinib-Systemic-Mastocytosis-Associated-Hematologic-Neoplasm-Overall-Survival-Versus-Best-Available-Therapy-Poster.pdf> (27.1.2023).
62. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Duration of treatment and reduction in serum tryptase levels in patients with advanced systemic mastocytosis treated with avapritinib versus best available therapy. *HemaSphere* 6:905.
63. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Duration of treatment and reduction in serum tryptase levels in patients with advanced systemic mastocytosis treated with avapritinib versus best available therapy. Poster nr P1015 presented at European Hematology Association Hybrid Congress, June 9-12, 2022. Dostęp: <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/06/Blueprint-Medicines-EHA-2022-Avapritinib-Advanced-Systemic-Mastocytosis-Treatment-Duration-Serum-Tryptase-Versus-Best-Available-Therapy-Poster.pdf> (27.1.2023).
64. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia D, Lübke J, ScD PB, Wang A, Norregaard Ch, Dimitrijević S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky I, Perkins C, Sperr W, i in. (2022) Overall Survival in Patients With Systemic Mastocytosis With Associated Hematologic Neoplasm Treated With Avapritinib Versus Best Available Therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 22:S337.
65. Gotlib JR, Alvarez-Twose I, Radia DH, Luebke J, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijevic S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, Sriskandarajah P, i in. (2022) Gesamtüberleben bei Patienten mit systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN), die mit Avapritinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie (BAT) behandelt wurden. *Oncology Research and Treatment* 45(Supplement 2):24–25.
66. Lübke J, Reiter A, Gotlib JR, Alvarez-Twose I, Radia DH, Bobbili PJ, Wang A, Norregaard C, Dimitrijevic S, Sullivan E, Louie-Gao M, Schwaab J, Galinsky IA, Perkins C, Sperr WR, i in. (2022) Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose: Vergleich zwischen Avapritinib und Midostaurin oder Cladribin. *Oncology Research and Treatment* 45(Supplement 2):22.
67. Blueprint Medicines Corporation. (2020) A Phase 1/2, Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Versus Best Available Therapy in Patients With AdvSM. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695431?term=avapritinib&draw=3&rank=12> (27.01.2023).
68. FDA. (2020) Prescribing information. Ayvakyt. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212608s007lbl.pdf (27.01.2023).
69. EMA. (2022) Assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Ayvakyt. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ayvakyt-h-c-005208-x-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (27.01.2023).
70. NICE. (2023) Draft scope for the evaluation of avapritinib for treating advanced systemic mastocytosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11382/documents/draft-scope-post-referral> (2.8.2023).

71. Saunders ChJ, Saha Ch, Sriskandarajah P, Cashman H, Wilson AJ, Lambert J, Lawes M, Tucker D, Green S, Jain M, Stables V, Addada J, Yin T, Roddie H, Psaila B, i in. (2022) The Use of Avapritinib in Advanced Systemic Mastocytosis: Report of an Open-Label Compassionate Use Program in the United Kingdom. *Blood* 140(Supplement 1):3976–3977.
72. FDA. (2021) July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse> (3.3.2023).
73. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of the meeting on 07-10 June 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2021_en.pdf (3.3.2023).
74. EMA. (2022) Rydapt - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_pl.pdf (2.12.2022).
75. URPL. (2017) Kladrybina (Biodribin, Litak): ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/kladrybina-biodribin-litak-ryzyko-wyst%C4%85pienia-post%C4%99puj%C4%85cej-wieloogniskowej-leukoencefalopatii-pml> (3.3.2023).
76. Merck Sp. z o.o. (2022) Mavenclad (kladrybina w tabletkach) – ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby i nowe rekomendacje dotyczące monitorowania czynności wątroby. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/mavenclad-kladrybina-w-tabletkach-%E2%80%93-ryzyko-powa%C5%BCnego-uszkodzenia-w%C4%85troby-i-nowe-rekomendacje> (3.3.2023).
77. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of the meeting on 2-5 May 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-may-2017_en.pdf (3.3.2023).
78. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of the meeting on 25-29 September 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-29-september-2017_en.pdf (3.3.2023).
79. EMA. (2017) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 25–29 września 2017 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-25-29-september-2017_pl.pdf (3.3.2023).
80. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of meeting on 30 August – 02 September 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2021_en.pdf (3.3.2023).
81. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of the meeting on 10-13 January 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-january-2022_en.pdf (3.3.2023).
82. FDA. (2023) Drug-Induced Liver Injury Severity and Toxicity (DILIST) Dataset. Dostęp: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-severity-and-toxicity-dilist-dataset> (6.3.2023).
83. FDA. (2023) Drug Induced Liver Injury Rank (DILIRank) Dataset. Dostęp: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset> (6.3.2023).
84. MHRA. (2017) 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> (6.3.2023).
85. Janssen-Cilag Limited, Lipomed GmbH. (2017) Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) - Cladribine (Litak and Leustat): risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Dostęp: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a2ff85640f0b665d533a7e3/Cladribine-DHPC-01-12.pdf>.
86. Merck Serono Limited. (2022) Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) - Mavenclad® (cladribine) – risk of serious liver injury and new recommendations about liver function monitoring. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/622b4dd7d3bf7f5a89aece9e/DHPC_UK_cladribine_Mavenclad_-_14_Feb_2022.pdf.
87. MHRA. (2022) Cladribine (Mavenclad): new advice to minimise risk of serious liver injury. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cladribine-mavenclad-new-advice-to-minimise-risk-of-serious-liver-injury> (6.3.2023).
88. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28(10):2340–2366.
89. Ni C, U D, J B, Nj L, G P, Jy D, J T, C Z, Mj P, Ege de V. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 28(10):.

90. AOTMiT. (2019) Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku „Rydapt”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/223/SRP/U_49_507_191209_s_110_RYDAPT_mid_ostaurina_w_ref.pdf.
91. EMA. EudraVigilance. Dostęp: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#.
92. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.

13. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy . 12
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla AVA..... 13
Tabela 3.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej 18
Tabela 4.	Wcześniejsza terapia populacji pacjentów RE otrzymujących AVA w ramach $\geq 2L$ w badaniu PATHFINDER 24
Tabela 5.	Charakterystyka interwencji w porównaniu pośrednim ITC dla ST ^a 28
Tabela 6.	Charakterystyka populacji w porównaniu pośrednim ITC 30
Tabela 7.	Dostępne punkty końcowe w porównaniu pośrednim ITC 33
Tabela 8.	Przeżycie całkowite u pacjentów z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER 35
Tabela 9.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER 36
Tabela 10.	Przeżycie wolne od progresji choroby populacji pacjentów RE ^a z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER..... 39
Tabela 11.	Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby populacji pacjentów RE z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER 39
Tabela 12.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów RE, SP i PPRE z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER..... 40
Tabela 13.	Estymowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów RE z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER 42
Tabela 14.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów RE ^a z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER 43
Tabela 15.	Zaprzestanie terapii u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ i $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER 44
Tabela 16.	Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ i $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER 46
Tabela 17.	Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER ^a 46
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ oraz w $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER ^a 48
Tabela 19.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) oraz SAE uznane za związane z leczeniem występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER ^{a,b} 48
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI), w tym uznane za związane z leczeniem AESI występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ oraz w $\geq 2L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER 49
Tabela 21.	Zakażenia i zarażenia występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach analizy łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER ^{a,b} 50
Tabela 22.	Średnia zmiana oceny objawów w skali AdvSM-SAF, oceny ogólnej jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 i oceny natężenia objawów w skali PGIS względem wartości początkowej u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badania PATHFINDER ^a 52
Tabela 23.	Średnia zmiana oceny objawów w skali AdvSM-SAF oraz oceny ogólnej jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 w 11. cyklu leczenia względem wartości początkowej u pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA w $\geq 1L$ w ramach badania PATHFINDER 53
Tabela 24.	Średnia zmiana oceny poszczególnych domen nasilenia objawów w skali AdvSM-SAF oraz jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 w 11. cyklu leczenia względem wartości początkowej u pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA w $\geq 1L$ w ramach badania PATHFINDER 53

Tabela 25.	Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA lub ST w $\geq 2L$	56
Tabela 26.	Estymowane odsetki pacjentów z AdvSM z przeżyciem całkowitym dla porównania pośredniego ITC po dostosowaniu populacji dla grupy AVA (200 mg, populacja SP, średni OB: 12,6 mies.) lub grupy ST (średni OB: 25,2 mies.) w $\geq 2L^a$	57
Tabela 27.	Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (różne dawki) lub MIDO w $\geq 1L^a$	58
Tabela 28.	Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (różne dawki) lub KLAD w $\geq 1L^a$	59
Tabela 29.	Czas trwania terapii w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów SP otrzymujących AVA lub ST w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER w $\geq 2L$ AdvSM ^a	60
Tabela 31.	Maksymalna redukcja stężenia tryptazy w surowicy w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów SP otrzymujących AVA lub ST w ramach analizy łącznej badań EXPLORER i PATHFINDER w $\geq 2L$ AdvSM ^a	61
Tabela 32.	Zaprzestanie terapii w grupie pacjentów z AdvSM leczonych ST w $\geq 1L$ w ramach porównania pośredniego ITC	61
Tabela 33.	Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem skutkujące modyfikacją lub przerwaniem leczenia, hospitalizacją albo śmiercią pacjenta w grupie osób z AdvSM leczonych ST w podziale na przebyte linie terapii	62
Tabela 34.	Zdarzenia niepożądane (AE) skutkujące modyfikacją lub przerwaniem leczenia, hospitalizacją albo śmiercią pacjenta w grupie osób z AdvSM leczonych ST w podziale na przebyte linie terapii	62
Tabela 35.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu KLAD raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA	65
Tabela 36.	Ocena korzyści klinicznej AVA w badaniu PATHFINDER [89]	68
Tabela 37.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	73
Tabela 38.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)	84
Tabela 39.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase	85
Tabela 40.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	85
Tabela 41.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	91
Tabela 42.	Metodyka badania retrospektywnego uwzględniającego ramię ST w porównaniu pośrednim ITC (Reiter 2022b)	104
Tabela 43.	Charakterystyka pacjentów w porównaniu pośrednim ITC przed dostosowaniem populacji (Reiter 2022b)	105
Tabela 44.	Charakterystyka populacji pacjentów z porównania pośredniego ITC uwzględniającego osoby leczone MIDO i KLAD (Reiter 2022c)	106
Tabela 45.	Ekspozycja na leczenie w analizie łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER.....	110
Tabela 46.	Przyczyny i czas wystąpienia zgonu pacjentów z AdvSM leczonych AVA w ramach analizie łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER	110
Tabela 47.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w ramach badania efektywności rzeczywistej Saunders 2022	111
Tabela 48.	Ekspozycja na leczenie AVA w ramach badania efektywności rzeczywistej Saunders 2022	111
Tabela 49.	Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w ramach badania efektywności rzeczywistej Saunders 2022	111
Tabela 50.	Metodyka badań dla midostauryny	112
Tabela 51.	Charakterystyka pacjentów otrzymujących leczenie MIDO (populacja PEP) w $\geq 1L$ w porównaniu pośrednim MAIC	113
Tabela 52.	Charakterystyka pacjentów otrzymujących leczenie AVA (populacja RE) lub MIDO (populacja PEP) w $\geq 1L$ w porównaniu pośrednim MAIC	115
Tabela 53.	Dostępne punkty końcowe w porównaniu pośrednim MAIC.....	116
Tabela 54.	Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego MAIC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA lub MIDO	118

Tabela 55.	Odpowiedź na leczenie w ramach porównania pośredniego MAIC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (populacja RE) lub MIDO (populacja PEP, $\geq 1L$)	119
Tabela 56.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	120
Tabela 57.	Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS [89]	121
Tabela 58.	Zestawienie AE zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2023 roku) [91].....	122
Tabela 59.	Zestawienie liczby AE po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2023 roku) [92].....	122

Spis wykresów

Wykres 1.	Przeżycie całkowite w łącznej populacji pacjentów SP i RE z AdvSM leczonych AVA w ramach $\geq 2L$ w badaniach EXPLORER i PATHFINDER*.....	37
Wykres 2.	Przeżycie całkowite w łącznej populacji pacjentów RE z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w ramach $\geq 2L$ w badaniach EXPLORER i PATHFINDER*	37
Wykres 3.	Przeżycie całkowite w łącznej populacji pacjentów SP z AdvSM i podtypami klinicznymi leczonych AVA w ramach $\geq 2L$ w badaniach EXPLORER i PATHFINDER*	38
Wykres 4.	Zmiana* oceny objawów w skali AdvSM-SAF względem wartości początkowej u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 2L$ w ramach badania PATHFINDER	52
Wykres 5.	Średnia zmiana* sumy oceny objawów względem wartości początkowej oraz średnia ocena* poszczególnych domen w skali AdvSM-SAF u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach badania PATHFINDER.....	54
Wykres 6.	Średnia zmiana* sumy oceny ogólnej jakości życia względem wartości początkowej oraz średnia ocena* poszczególnych domen w skali EORTC-QLQ-C30 u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w $\geq 1L$ w ramach badania PATHFINDER	54
Wykres 7.	Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (200 mg, populacja SP) lub ST w $\geq 2L$ *	57
Wykres 8.	Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (≤ 200 mg, populacja SP) lub ST w $\geq 2L$ *	57
Wykres 9.	Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (PATHFINDER, populacja RE, 200 mg) lub ST w $\geq 2L$ *	58
Wykres 10.	Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (PATHFINDER, populacja SP, 200 mg) lub ST w $\geq 2L$ *	58
Wykres 11.	Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego ITC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (różne dawki) lub ST w $\geq 1L$ *	59
Wykres 12.	Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego MAIC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (analiza łączna badań EXPLORER i PATHFINDER, populacja RE, różne dawki) lub MIDO (analiza łączna badań D2201 i A2213, populacja PEP) w $\geq 1L$	117

Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	21
Rysunek 2.	Schemat badań EXPLORER i PATHFINDER oraz analizy łącznej obu tych badań.....	26

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 38.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Druga aktualizacja
#1	Ayvakyt	0	0	0
#2	Ayvakit	125	147	152
#3	avapritinib	124	146	151
#4	avapritinibum	0	0	0
#5	"avapritinib" [Supplementary Concept]	44	49	49
#6	BLU-285	128	150	155
#7	BLU285	18	18	18
#8	"BLU 285"	22	22	22
#9	513P80B4YJ	44	49	49
#10	1703793-34-3	0	0	0
#11	(1S)-1-(4-fluorophenyl)-1-[2-[4-[6-(1-methylpyrazol-4-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl]ethanamine	1	1	1
#12	„C-366”	7	8	8
#13	C366	21	22	22
#14	„C 366”	7	8	8
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 ^a	157	181	186
#16	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 Filters: from 2023/1/1 - 3000/12/12 ^a	x	28	x
#17	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 Filters: from 2023/1/1 - 3000/12/12 ^a	x	x	12

Data przeszukania: 2 stycznia 2023 roku
Data aktualizacji przeszukania: 1 sierpnia 2023 roku
Data drugiej aktualizacji: 25 października 2023 roku

a) W trakcie przeszukania baza MEDLINE (PubMed) dla niektórych zapytań nie znalazła wyników, a same te zapytania zostały zdublikowane z adnotacją o braku rezultatów wyszukiwania, z tego względu w tabeli odstąpiono od przedstawiania zdublikowanych wyników, a pozycje 15 i 16 zawierają mniejszą liczbę pozycji poddanych operatorowi logicznemu „OR” aniżeli zawierało rzeczywiste zapytanie.

Tabela 39.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Druga aktualizacja
#1	ayvakt AND [embase]/lim	3	3	3
#2	ayvakit AND [embase]/lim	22	24	25
#3	avapritinib AND [embase]/lim	369	457	498
#4	'avapritinib'/exp AND [embase]/lim	357	445	486
#5	avapritinibum AND [embase]/lim	0	0	0
#6	'blu-285' AND [embase]/lim	72	75	78
#7	'blu 285' AND [embase]/lim	72	75	78
#8	blu285 AND [embase]/lim	39	41	42
#9	513p80b4yj AND [embase]/lim	0	0	0
#10	'1703793 34 3' AND [embase]/lim	334	418	462
#11	'(1s)-1-(4-fluorophenyl)-1-[2-[4-[6-(1-methylpyrazol-4-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl]ethanamine' AND [embase]/lim	0	0	0
#12	'c-366' AND [embase]/lim	16	16	17
#13	'c366' AND [embase]/lim	65	66	66
#14	'c 366' AND [embase]/lim	16	16	17
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	460	549	591
#16	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) AND [01-01-2023]/sd	x	95	x
#17	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) AND [31-07-2023]/sd	x	x	49
Data przeszukania: 2 stycznia 2023 roku Data aktualizacji przeszukania: 1 sierpnia 2023 roku Data drugiej aktualizacji: 25 października 2023 roku				

Tabela 40.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Druga aktualizacja
#1	Ayvakt	0	0	0
#2	Ayvakit	0	0	0
#3	Avapritinib ^a	25	29	30
#4	avapritinibum	0	0	0
#5	"BLU-285"	8	8	8
#6	BLU285	0	0	0
#7	"BLU 285"	8	8	8
#8	513P80B4YJ	0	0	0
#9	"1703793-34-3"	0	0	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Druga aktualizacja
#10	"(1S)-1-(4-fluorophenyl)-1-(2-(4-(6-(1-methylpyrazol-4-yl)pyrrolo(2,1-f)(1,2,4)triazin-4-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)ethanamine"	0	0	0
#11	"c-366"	210	0	0
#12	C366	4	4	4
#13	"c 366"	210	214	223
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	233	241	248
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 with Cochrane Library publication date from Jan 2023 to present	x	12	x
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 with Cochrane Library publication date from Jul 2023 to present	x	x	9
Data przeszukania: 2 stycznia 2023 roku Data aktualizacji przeszukania: 1 sierpnia 2023 roku Data drugiej aktualizacji: 25 października 2023 roku				

a) MeSH dla zapytania avapritinib daje wynik 0.

A.1.2. Dodatkowe źródła

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)			Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania	
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	Druga aktualizacja przeszukania		
Towarzystwa naukowe						
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetinglibrary.asco.org/)	avapritinib Ayvakyt	48 (0) 0 (0)	60 (0) 0 (0)	70 (0) 0 (0)	20.01.2023 r./02.08.2023 r./2 6.10.2023 r.	
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	avapritinib Ayvakyt	15 (0) 0 (0)	18 (0) 2 (0)	19 (0) 2 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./2 6.10.2023 r.	
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	avapritinib Ayvakyt	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./2 6.10.2023 r.	
PUO – Polska Unia Onkologii (http://www.puo.pl/)	avapritinib Ayvakyt	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./2 6.10.2023 r.	
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	avapritinib Ayvakyt	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./2 6.10.2023 r.	
ASH – The American Society of Hematology	(https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report)	avapritinib Ayvakit	21 ^a (4) 1 (0)	21 ^a (0) 1 (0)	53 (0) 4 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./2 6.10.2023 r.
	(https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/start.html)	avapritinib Ayvakit	11 (0) 0 (0)	53 (0) 4 (0)	Brak dostępu do strony	26.01.2023 r./02.08.2023 r./2 6.10.2023 r.
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	avapritinib Ayvakyt	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./2 6.10.2023 r.	
EHA – The European Hematology Association (strony: https://ehaweb.org/ oraz https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016)	avapritinib Ayvakyt	15 ^b (2) 0 (0)	17 ^b (1) 0 (0)	17 (0) 0 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./2 6.10.2023 r.	
TMS – The Mast Cell Disease Society (https://tmsforacure.org/)	avapritinib Ayvakit	2 (0) 0 (0)	3 (0) 2 (0)	7 (0) 6 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./2 6.10.2023 r.	

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)			Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	Druga aktualizacja przeszukania	
UK Masto – The UK Mastocytosis Support Group (https://ukmasto.org/#gsc.tab=0)	avapritinib Ayvakyat	3 (0) 0 (0)	3 (0) 0 (0)	3 (0) 0 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
TAMS – The Australasian Mastocytosis Society (https://mastocytosis.org.au/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
MSC – Mastocytosis Society Canada (https://www.mastocytosis.ca/en/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
ASCIA – Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (https://www.allergy.org.au/patients/allergy-testing/mastocytosis)	avapritinib Ayvakyat	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
Stowarzyszenie Chorych na Mastocytozę (http://www.mastocytoza.pl/)	avapritinib Ayvakyat	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	26.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology (https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tab=ActivePane=undefined)	avapritinib Ayvakit	1 (0) 6 (0)	94 ^e (0) 8 (0)	1 (0) 10 (0)	23.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
BSH – British Society of Hematology (https://bsh.org.uk/about-us/articles-of-association-regulation-and-signed-accounts/)	avapritinib Ayvakyat	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	23.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji					
NICE (https://www.nice.org.uk/)	avapritinib Ayvakyat	1 (0) 1 (0)	2 (0) 1 (0)	2 (0) 1 (0)	23.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
CADTH (https://www.cadth.ca/)	avapritinib Ayvakyat	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	23.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
FDA (https://www.fda.gov/)	avapritinib Ayvakit	25 (1) 25 (0)	26 ^d (0) 26 (0)	26 (0) 26 (0)	23.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	avapritinib Ayvakyat	81 (1) 67 (0)	96 ^e (0) 82 (0)	102 (0) 87 (0)	23.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
https://clinicaltrials.gov/	avapritinib Ayvakit	18 (3) 1 (0)	19 ^f (0) 1 (0)	19 (0) 1 (0)	23.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)			Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	Druga aktualizacja przeszukania	
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	avapritinib Ayvakyt	5 ^a (0) 0 (0)	6 ^a (0) 0 (0)	6 (0) 0 (0)	23.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków					
Blueprint Medicines (https://www.blueprintmedicines.com/)	avapritinib Ayvakit	53 ^b (17) 5 (0)	58 ⁱ (0) 5 (0)	58 (0) 5 (0)	23.01.2023 r./02.08.2023 r./26.10.2023 r

- a) 3 wyniki włączone na etapie pełnych tekstów oraz 4 wyniki włączone w ramach przeszukania podstawowego.
b) 6 wyników włączonych na etapie pełnych tekstów oraz 2 wyniki włączone w ramach przeszukania podstawowego.
c) 3 wyniki włączone na etapie pełnych tekstów.
d) 1 wynik włączony w ramach przeszukania podstawowego.
e) 1 wynik włączony w ramach przeszukania podstawowego.
f) 3 wyniki włączone w ramach przeszukania podstawowego.
g) 1 wynik włączony na etapie pełnych tekstów.
h) 1 wynik włączony na etapie pełnych tekstów.
i) 1 wynik włączony na etapie pełnych tekstów oraz 17 wyników włączonych w ramach przeszukania podstawowego

A.1.3. Badania wykluczone

Tabela 41.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
1.	Bulai Livideanu 2021	Inne	Publikacja w języku francuskim	Efficacité et sécurité de l'avapritinib (AVA) chez les patients atteints de mastocytose avancée (AdvSM) : résultats intermédiaires de l'étude PATHFINDER de phase 2	Bulai Livideanu, C.; Hermine, O.; DeAngelo, D.J.; Reiter, A.; Radia, D.; Deininger, M.W.; George, T.I.; Panse, J.; Vannucchi, A.M.; Jentzsch, M.; Alvarez-Twose, I.; Mital, A.; Dybedal, I.; Hexner, E.O.; Hicks, L.K.; Span, L.; Mesa, R.; Bose, P.; Pettit, K.M.; Heaney, M.L.; Oh, S.T.; Sen, J.; Lin, H.-M.; Mar, B.G.; Gottlib, J.	Annales de Dermatologie et de Venereologie - FMC. 2021;1:A90-A91
2.	Castells 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Finding the right KIT inhibitor for advanced systemic mastocytosis	Castells, M.; Akin, C.	Nature Medicine. 2021;27:2081-2082
3.	Cavazos 2022	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków bez zbiorczej analizy	Liver fibrosis and its response to avapritinib in 2 patients with systemic mastocytosis.	Cavazos K.; Eswaran S.; Maidlow C.; Keklik K. F.; Idilman R.; Idilman I.; Miller I.; Shammo J.; Reau N.; Ustun C.	Blood Adv. 2022 Oct 25;6(20):5630-5633.
4.	Evans 2017	Populacja	Badanie przeprowadzone w warunkach in vitro m.in. na liniach komórkowych	A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations.	Evans, E. K.; Gardino A. K.; Kim J. L.; Hodous B. L.; Shutes A.; Davis A.; Zhu X. J.; Schmidt-Kittler, O.; Wilson D.; Wilson K.; DiPietro L.; Zhang Y.; Brooijmans N.; LaBranche T. P.; Wozniak A.; Gebreyohannes, Y. K.; SchÅłffski P.; Heinrich M. C.; DeAngelo D. J.; Miller S.; Wolf B.; Kohl N.; Guzi T.; Lydon N.; Boral A.; Lengauer Ch.	Sci Transl Med. 2017 Nov 1;9(414):1690.
5.	Gottlib 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Available and emerging therapies for bona fide advanced systemic mastocytosis and primary eosinophilic neoplasms.	Gottlib J.	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):34-46.
6.	Gottlib 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Avapritinib for advanced systemic mastocytosis.	Gottlib J.; Reiter A.; DeAngelo D. J.	Blood. 2022 Oct 13;140(15):1667-1673.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
7.	Kennedy 2023	Interwencja	W badaniu stosowane różne terapie, 4/92 (4%) osób otrzymywało awaprytynib – nie raportowano odrębnej charakterystyki tych pacjentów ani oddzielnych wyników ich leczenia	Mast cell leukemia: clinical and molecular features and survival outcomes of patients in the ECRM Registry.	Kennedy V.E; Perkins C.; Reiter A.; Jawhar M.; Lubke J.; Kluin N.; Hanneke C; Shomali W.; Langford Ch.; Abuel J.; Hermine O.; Niekoszytko M.; Gorska A.; Mital A.; Bonadonna P.; Zanotti R.; Tanasi I.; Mattsson M.; Hagglund H.; Triggiani M.; Yavuz A.S.; Panse J.; Christen D.; Heizmann M.; Shoumariyeh K.; Muller S.; Elena Ch.; Malcovati L.; Fiorelli N.; Wortmann F.; Vucinic V.; Brockow K.; Fokoloros Ch.; Papageorgiou S.G; Breynaert Ch.; Bullens D.; Doubek M.; Ilerhaus A.; Angelova-Fischer I.; Solomiani O.; Varkonyi J.; Sabato V.; Rafer A.; Schug T.D.; Hermans M.A W; Fortina A.B.; Caroppo F.; Bumbea H.; Gulen T.; Hartmann K.; Elberink H.O.; Schwaab J.; Arock M.; Valent P.; Sperr W.R; Gotlib J.	Blood Adv. 2023 May 9;7(9):1713-1724.
8.	Li 2021	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków bez zbiorczej analizy	Comprehensive Clinicopathologic and Molecular Analysis of Mast Cell Leukemia With Associated Hematologic Neoplasm: A Report and In-Depth Study of 5 Cases	Li, P.; Biancon, G.; Patel, T.; Pan, Z.; Kothari, S.; Halene, S.; Prebet, T.; Xu, M.L.	Frontiers in Oncology. 2021;11:
9.	Liang 2022	Punkty końcowe	Ocena uszkodzenia narządów wewnętrznych u osób z AdvSM oraz czynników kliniczno-patologicznych i molekularnych związanych z tym uszkodzeniem. Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Clinicopathologic and molecular correlates of organ damage across the spectrum of advanced systemic mastocytosis	Liang, E.; Perkins, C.; Lu, R.; Shi, H.; Dimitrijevic, S.; Hoehn, G.; Abuel, J.; Langford, C.; Abidi, P.; Fechter, L.; Shomali, W.; Gotlib, J.	HemaSphere. 2022;6:1784-1785
10.	Liang 2022	Punkty końcowe	Ocena uszkodzenia narządów wewnętrznych u osób z AdvSM oraz czynników kliniczno-patologicznych i molekularnych związanych z tym uszkodzeniem. Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	MPN-352 Clinicopathologic and Molecular Correlates of Organ Damage Across the Spectrum of Advanced Systemic Mastocytosis.	Liang, E.; Perkins, C.; Lu, R.; Shi, H.; Dimitrijevic, S.; Hoehn, G.; Abuel, J.; Langford, C.; Abidi, P.; Fechter, L.; Shomali, W.; Gotlib, J.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Oct;22 Suppl 2:S334.
11.	Rose 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Rapid Responses to Avapritinib (BLU-285) in Mastocytosis.	Rose S.	Cancer Discov. 2018 Feb;8(2):133.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
12.	Oni 2019	Interwencja	W badaniu stosowane różne terapie, 6/125 (5%) osób otrzymywało AVA - nie raportowano odrębnej charakterystyki tych pacjentów ani oddzielnych wyników ich leczenia	UK single institution experience of mastocytosis: Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust	Oni, C.; Moonim, M.; Desterro, J.; Grattan, C.; Curto-Garcia, N.; Woodley, C.; Ciesielska, M.; Drasutyte, D.; Francis, Y.; O'Sullivan, J.; Olaoni, T.; Green, A.; Yurina, M.; Ong, M.; Cross, N.C.P.; McLorman, D.P.; Radia, D.	Blood. 2019;134:
13.	Oni 2020	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków bez zbiorczej analizy	Managing patients with systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm: UK single centre experience	Oni, C.; McLorman, D.; Woodley, C.; Curto-Garcia, N.; Francis, Y.; Green, A.; Harrison, C.; Moonim, M.; Radia, D.	British Journal of Haematology. 2020;189:83
14.	Pardanani 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management.	Pardanani A.	Am J Hematol. 2021 Apr 1;96(4):508-525.
15.	Schnaidt 2022	Interwencja	Interwencja inna niż AVA - autorzy wyjaśnili w publikacji, że AVA został zarejestrowany poza zakresem czasu, który poddano analizie w badaniu	EPH107 Treatment Landscape for Patients With Advanced Systemic Mastocytosis in Germany in 2015 to 2020 Based on Claims Data Analysis	Schnaidt, S.; Silies, H.; Jacob, C.	Value in Health. 2022;25:S211-S212
16.	Sriskandarajah 2021	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków bez zbiorczej analizy	Advanced systemic mastocytosis with clonal emergence of acute myeloid leukaemia while receiving the KIT D816V inhibitor avapritinib: Successfully managed by allogeneic haematopoietic cell transplantation.	Sriskandarajah, P.; McLorman, D.; Miller, S.; Mar, B.; Oni, C.; Woodley, C.; Ciesielska, M.; Raj, K.; Dillon, R.; Ethell, M.; Chacko, J.; Orchard, K.; Radia, D.H.	British Journal of Haematology. 2021;193:97-98
17.	Sriskandarajah 2021	Populacja	Do badania włączono zarówno osoby z AdvSM (55/192 [29%]) jak i z postaciami indolentnymi (ISM: 129/192 [67%], SSM: 8/192 [4%]). Nie raportowano odrębnych wyników dla AdvSM.	Application of Prognostic Scoring in Systemic Mastocytosis Patients within a UK Centre of Excellence: Guys and St Thomas' NHS Foundation Trust.'	Sriskandarajah, P.; Oni, C.; Woodley, C.; Asirvatham, S.; Ciesielska, M.; Asinobi, C.; Todd, R.; Curto-Garcia, N.; O'Sullivan, J.; Saha, C.; Olaoni, T.; Green, A.; Miki, Y.; Ong, M.; McLorman, D.P.; Harrison, C.N.; Grattan, C.; Radia, D.H.	Blood. 2021;138:3625
18.	Sriskandarajah 2023	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków bez zbiorczej analizy	Advanced Systemic Mastocytosis with associated haematological neoplasm: Treatment with avapritinib can facilitate successful bridge to allogeneic haematopoietic cell transplant.	Sriskandarajah, P.; McLorman, D.P.; Oni, C.; Wilson, A.J.; Woodley, C.; Ciesielska, M.; Raj, K.; Dillon, R.; Ethell, M.; Chacko, J.; Orchard, K.; Radia, D.H.	Curr Res Transl Med. 2023 Jun 13;71(3):103398.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
19.	Szudy-Szczyrek 2023	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Efficacy of avapritinib in refractory aggressive systemic mastocytosis: a single-patient case.	Szudy-Szczyrek A.; Juda A.; Kokoć A.; Krupski W.; Szumiło J.; Hus M.	Pol Arch Intern Med. 2023 May 23;133(5):16471

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Badania dla interwencji (PATHFINDER, EXPLORER)

PATHFINDER

Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy (badanie w toku).

Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AVA u dorosłych pacjentów z AdvSM.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 3 analizy pośrednie (IA; ang. *interim analysis*):

- IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła: 10,4 mies. dla populacji RE i 7,0 mies. dla populacji SP (*cut-off*: 23 czerwca 2020 roku)^a,
- IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła: 9,7 mies. dla pacjentów otrzymujących AVA w ramach 1L^b, 7 mies. dla populacji SP oraz 14,6 mies. dla populacji RE otrzymującej AVA w ramach $\geq 2L$ (*cut-off*: 20 kwietnia 2021 roku),
- IA3: mediana okresu obserwacji wynosiła: 2 lata (24 mies.) dla pacjentów z populacji SP otrzymujących AVA w ramach $\geq 1L$ (*cut-off*: 9 września 2022 roku).

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 lat.
- 2) Udokumentowane rozpoznanie AdvSM zgodnie z kryteriami diagnostycznymi WHO (przed włączeniem do badania diagnoza potwierdzona w oparciu o wyniki oceny szpiku kostnego pochodzące z centralnego laboratorium), w tym ASM, SM-AHN (AHN pochodzenia mieloidalnego, z następującymi wyjątkami: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, mieloidalny AHN z $\geq 10\%$ blastów w szpiku kostnym lub krwi obwodowej, nowotwory z ekspresją chromosomu philadelphia; dopuszczalne spontaniczne łagodne AHN pochodzenia limfoidalnego o niskim stopniu złośliwości np. przewlekła białaczka limfocytowa niewymagające leczenia) oraz MCL (w tym z obecnym komponentem AHN).
- 3) W przypadku SM-AHN przebyta terapia właściwa dla AHN (o ile taka terapia była wskazana przez badacza).
- 4) Przeprowadzona w 56. dniu biopsja szpiku kostnego, oceniona przez centralne laboratorium patomorfologiczne.
- 5) Odnoszące się tylko do kohorty I^c: Obecność co najmniej 1 mierzalnego objawu typu C wg mIWG-MRT-ECNM (nie dotyczy MCL).
- 6) Stężenie tryptazy w surowicy ≥ 20 ng/ml.
- 7) W przypadku stosowania terapii cytoredukcyjnej przerwanie leczenia w ciągu ostatnich 12 tygodni z powodu progresji choroby, choroby opornej na leczenie, braku skuteczności lub nietolerancji.
- 8) Stosowane przez ≥ 14 dni stabilne terapie nienowotworowe w leczeniu mastocytozy (stała dawka, brak wdrożenia nowych leków na mastocytozę układową) – kryterium nie ma zastosowania w przypadku choroby postępującej, gdy w najlepszym interesie pacjenta leży szybkie włączenie do badania.
- 9) W przypadku stosowania kortykosteroidów dawka prednizonu musi wynosić ≤ 20 mg/dobę (lub równoważna) i musi być stabilna przez ≥ 14 dni – kryterium nie ma zastosowania w przypadku choroby postępującej, gdy w najlepszym interesie pacjenta leży szybkie włączenie do badania.
- 10) Stan sprawności według ECOG 0–3.
- 11) Pisemna zgoda na udział w badaniu.

PATHFINDER

Kryteria wykluczenia

1) Przebyte leczenie AVA. 2) Otrzymanie dowolnej terapii cytoredukcyjnej (w tym midostauryny i innych TKI, hydroksymocznika, azacytydyny) lub badanego leku w czasie krótszym niż 14 dni oraz kladrybiny, interferonu alfa, pegylowanego interferonu i jakiegokolwiek terapii przeciwciałami (np. brentuksymab vedotin) w czasie krótszym niż 28 dni przed przeprowadzeniem biopsji szpiku kostnego do tego badania (w przypadku choroby postępującej i gdy szybkie włączenie do badania leży w najlepszym interesie pacjenta, terapię cytoredukcyjną można przerwać na 1 dzień przed biopsją szpiku kostnego). 3) Przebyta radioterapia w ciągu 14 dni przed biopsją szpiku kostnego, chyba że zastosowano ją w celu złagodzenia określonych miejsc choroby (np. zmiany kostnej). 4) Otrzymanie dowolnego hematopoetycznego czynnika wzrostu w ciągu 14 dni od biopsji szpiku kostnego. 5) Konieczność jednoczesnej terapii lekiem będącym silnym inhibitorem, silnym induktorem lub umiarkowanym induktorem CYP3A4. 6) Przebyte poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu 14 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku (procedury chirurgiczne, takie jak umieszczenie cewnika w żyłę centralnej, biopsja szpiku kostnego i umieszczenie zgłębnika żywieniowego, są uważane za drobne zabiegi chirurgiczne). 7) Kwalifikowanie się w opinii badacza do allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych w leczeniu mastocytozy układowej. 8) Eozynofilia i pozytywny wynik fuzji FIP1L1-PGDFRA, z wyjątkiem nawrotu lub progresji choroby podczas wcześniejszej terapii imatynibem. W przypadku eozynofilii ($>1,5 \times 10^9/l$) i braku wykrywalnej mutacji KIT D816 pacjent musi zostać przebadany pod kątem mutacji fuzyjnej PDGFRA metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub PCR. 9) Rozpoznanie lub leczenie innego pierwotnego nowotworu złośliwego w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (nie dotyczy przypadków całkowicie usuniętego raka podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego skóry, leczonego miejscowo raka gruczołu krokowego oraz całkowicie usuniętego raka in situ w dowolnym miejscu). 10) Spełnianie dowolnego z następujących kryteriów laboratoryjnych: AspAT lub AIAT $>3,0 \times$ Górnej Granicy Normy (GGN) (bez ograniczeń, jeśli wynika z powodu podejrzenia naciekania wątroby przez komórki tuczne), bilirubina $>1,5 \times$ GGN (bez ograniczeń, jeśli wynika z powodu podejrzenia naciekania wątroby przez komórki tuczne lub chorobę Gilberta - w przypadku choroby Gilberta wykluczeniem byłoby stężenie bilirubiny $>2,0 \times$ GGN), współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub kreatynina $>1,5 \times$ GGN, liczba płytek krwi $<50 \text{ 000}/\mu\text{l}$ (w ciągu 4 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku) lub otrzymanie transfuzji płytek krwi. 11) Odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericia (QTcF) $>480 \text{ ms}$. 12) Obecność w wywiadzie zaburzeń napadowych (np. padaczka) lub konieczność leczenia przeciwpadaczkowego. 13) Przebyte incydentu naczyniowo-mózgowego lub przemijającego ataku niedokrwinnego w ciągu 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. 14) Istniejące ryzyko lub niedawno przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe (w ciągu 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku), np. tętniak mózgu, jednoczesne stosowanie antagonisty witaminy K.

POPULACJA

mOB		7,0 mies.	bd (cut-off: 20 kwietnia 2021 roku)	14,6 mies.
Cecha populacji		Populacja SP; $\geq 1L$, 200 mg ^d	Populacja SP; $\geq 1L$, 200 mg ^{d,e}	Populacja RE, $\geq 2L$, 200 mg
Liczebność populacji		62	107	47
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		69 (31–88)	68 (31–88)	69 (31–86)
Pacjenci (%)	<65 r.ż.	bd	bd	36% ^f
	≥ 65 r.ż.	bd	bd	64% ^f
Płeć (% kobiet)		45%	42%	30%
Rasa (%)	Biała	bd	bd	91%
	Nieznana/inna	bd	bd	9%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	bd	21%	19% ^f
	1	bd	54%	47% ^f
	2	bd	18%	23% ^f
	3	bd	bd	11% ^f
	0–1	69%	bd	66%
	2–3	31%	bd	34%
Podtyp AdvSM (%)	ASM	15%	20%	17%
	SM-AHN	69%	66%	62%
	MCL	16%	14%	21%

PATHFINDER				
Liczba przebytych linii leczenia (%)	1	bd	bd	58% ^f
	2	bd	bd	28% ^f
	3	bd	bd	6% ^f
	4	bd	bd	6% ^f
	5	bd	bd	0% ^f
	6	bd	bd	2% ^f
Poprzednio stosowane leczenie (%)	Ogółem	68%	bd	100%
	Midostauryna	55%	54%	79%
	Kladrybina	13%	11%	17%
	Interferon α	10%	bd	15%
	Hydroksykarbamid	bd	bd	11%
	Azacytydyna	bd	bd	6%
	Imatynib	8%	bd	11%
	Dazatynib	bd	bd	9%
	Decytabina	bd	bd	2%
	Eksperymentalne leki przeciwnowotworowe	bd	bd	4%
	Talidomid	bd	bd	2%
	Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego	bd	bd	2%
	Nilotynib	bd	bd	2%
	Niesprecyzowane inhibitory kinazy białkowej	bd	bd	2%
	Analogi puryn	bd	bd	2%
	Brentuksymab vedotin	bd	bd	0%
Radioterapia	bd	bd	0%	
Nacieczenie szpiku kostnego przez komórki tuczne: mediana % (zakres)	45% (1–95%)	40 (1–95)	70% (1–95%) ^a	
Stężenie tryptazy w surowicy krwi: mediana ng/ml (zakres)	283 (24–1 600)	262 (24–1 600)	325 (24–1 600)	
Objętość śledziona: mediana ml (zakres)	748 (44–2 601)	839 (44–2 897)	1 018 (44–2 652)	
Udział zmutowanych alleli w mutacji KIT D816V we krwi: mediana % (zakres)	18% (0–47)	16% (0–48%)	26% (0–47%) ^a	
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	AVA			
Dawkowanie	AVA w początkowej i maksymalnej dawce 200 mg przyjmowany doustnie raz na dobę			
Okres leczenia	Leczenie AVA kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody. Mediana okresu leczenia (zakres): bd			

PATHFINDER	
Okres obserwacji	mOB: 7,0 mies (<i>cut-off</i> : 23 czerwca 2020 roku) mOB: bd (<i>cut-off</i> : 20 kwietnia 2021 roku) mOB: 14,6 mies. (<i>cut-off</i> : 20 kwietnia 2021 roku) mOB: 24 mies. (<i>cut-off</i> : 9 września 2022 roku)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
I-rzędowy punkt końcowy	Ogólna odpowiedź na leczenie (remisja całkowita, remisja częściowa z częściową odpowiedzią hematologiczną, remisja częściowa i poprawa kliniczna) według kryteriów mIWG-MRT-ECNM, zgodnie z decyzją komisji centralnej
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ocena odpowiedzi na leczenie i PFS przeprowadzona przez niezależną komisję uwzględniała pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie (analiza mITT), ocena OS uwzględniała pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa (analiza ITT) Bezpieczeństwo: pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa (analiza ITT)
Utrata z badania, n/N (%)	Dane dotyczące populacji RE, $\geq 2L$ – zaprzestanie terapii AVA 16/47 (34%) w tym: <ul style="list-style-type: none"> z powodu progresji choroby: 2/47 (4%) <ul style="list-style-type: none"> z powodu progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej: 1/47 (2%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: 11/47 (23%) <ul style="list-style-type: none"> z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem: 3/47 (6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu: 2/47 (4%)^h, z innych powodów: 1/47 (2%), z powodu śmierci: 11/47 (23%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	NIE (w dokumencie źródłowym EMA 2022 dwukrotnie podano jako przyczynę zaprzestania terapii AVA wycofanie zgody na udział w badaniu – raz z wartością 2/47 (4%), a drugi raz z wartością 4/47 (9%))
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie, w tym ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), potwierdzona przez niezależną zaslepioną komisję, czas do wystąpienia zdarzeń (TTR, DOR, PFS) zmiana w stopniu nacieczenia mastocytami, przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), zdarzenia niepożądane, jakość życia pacjentów.
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ORR, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania oceniane wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM; Bezpieczeństwo: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03 i 5.0 Jakość życia (kwestionariusz AdvSM-SAF, PGIS i EORTC QLQ-C30).
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Badanie wieloośrodkowe (Włochy ^f , Kanada ^f , Stany Zjednoczone ⁱ , Niemcy ⁱ , Norwegia ⁱ , Polska ⁱ , Hiszpania ⁱ , Wielka Brytania ⁱ , Francja ⁱ , Austria ⁱ , Dania ^g)
Sponsor badania	Blueprint Medicines

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*),
Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

a) Populacja SP była włączona do analizy jakości życia w $\geq 1L$ – ze względu na ograniczone dane dotyczące tego punktu końcowego włączono tę populację do oceny wyników.

b) Analiza dotyczyła wyłącznie pacjentów otrzymujących AVA w 1. linii leczenia – ze względu na przedmiot niniejszej analizy odstąpiono od oceny wyników.

- c) Kohorta I – populacja z AdvSM wykazująca obecność co najmniej 1 mierzalnego objawu typu C wg mIWG-MRT-ECNM (nie dotyczy MCL), kohorta II – populacja z AdvSM nie wykazująca obecności mierzalnego objawu typu C wg mIWG-MRT-ECNM
- d) Początkowa dawka AVA wynosiła 200 mg z wyjątkiem dwóch pacjentów z liczbą płytek krwi w zakresie 25 000–50 000/μl którzy rozpoczęli leczenie od dawki 100 mg.
- e) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego George 2021.
- f) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.
- g) Dostępne w dokumencie źródłowym dane odnoszą się do N = 46.
- h) W dokumencie źródłowym EMA 2022 dwukrotnie podano jako przyczynę zaprzestania terapii AVA wycofanie zgody na udział w badaniu – raz z wartością 2/47 (4%), a drugi raz z wartością 4/47 (9%), przyjęto wartość pierwszą.
- i) Dane pochodzą z raportu dla badania PATHFINDER ze strony clinicaltrials.gov.

Ocena wiarygodności badania PATHFINDER w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

EXPLORER

Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie I fazy (etap I badania zakończony, etap II badania w toku). Badanie oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, farmakokinetykę i farmakodynamikę AVA składające się z dwóch etapów:

- Etap I (etap eskalacji dawki) – ocena wielkości dawki AVA (30–400 mg) pod względem bezpieczeństwa i tolerancji terapii u dorosłych pacjentów z AdvSM lub innymi opornymi lub nawrotowymi nowotworami szpiku kostnego,
- Etap II (etap ekspansji dawki) – ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki i skuteczności terapii AVA w początkowej dawce 200 i 300 mg u dorosłych pacjentów z AdvSM.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 10 analiz pośrednich (IA; ang. *interim analysis*):

- IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (*cut-off*: 21 lipca 2016 roku),
 IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (*cut-off*: 14 lipca 2017 roku),
 IA3: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (*cut-off*: 4 października 2017 roku),
 IA4: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (*cut-off*: 30 kwietnia 2018 roku),
 IA5: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (*cut-off*: 22 czerwca 2018 roku),
 IA6: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (*cut-off*: 30 września 2018 roku),
 IA7: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (*cut-off*: 30 sierpnia 2019 roku),
 IA8: mediana okresu obserwacji wynosiła: 23 mies. dla populacji SP (*cut-off*: 27 maja 2020 roku),
 IA9: mediana okresu obserwacji wynosiła: 26 mies. dla populacji RE \geq 2L otrzymujących 200 mg AVA (*cut-off*: 20 kwietnia 2021 roku),
 IA10: mediana okresu obserwacji wynosiła: 45 mies. dla populacji RE (*cut-off*: 5 kwietnia 2022 roku).

Kryteria włączenia

- 1) Wiek \geq 18 lat. 2) Etap I – udokumentowane rozpoznanie AdvSM, w tym ASM, SM-AHN i MCL (SM-AHN przy rozpoznaniu co najmniej 1 objawu typu C wg IWG-MRT-ECNM, AHN pochodzenia mieloidalnego z wyjątkiem: ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, nowotworów z ekspresją chromosomu philadelphia) lub innego opornego lub nawrotowego wobec ST nowotworu szpiku kostnego (z wyjątkiem ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, nowotworów z ekspresją chromosomu philadelphia). W ustaleniu ze sponsorem badania możliwe włączenie również innego opornego lub nawrotowego nowotworu hematologicznego (np. wskazującego na nieprawidłowości szlaku sygnałowego KIT lub PDGFR). Etap II – udokumentowane rozpoznanie AdvSM, w tym ASM, SM-AHN i MCL (AHN pochodzenia mieloidalnego z wyjątkiem: ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, nowotworów z ekspresją chromosomu philadelphia).
- 3) Odnoszące się tylko do kohorty II^a etapu II: obecność co najmniej 1 mierzalnego objawu typu C wg mIWG-MRT-ECNM (nie dotyczy MCL). 4) Stan sprawności według ECOG 0–3.
- 5) Pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia

EXPLORER

1) Spełnianie w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku dowolnego z następujących kryteriów laboratoryjnych: AspAT lub AIAT >3,0 x Górnej Granicy Normy (GGN) (bez ograniczeń, jeśli wynika z powodu podejrzenia naciekania wątroby przez komórki tuczne), bilirubina >1,5 x GGN (bez ograniczeń, jeśli wynika z powodu podejrzenia naciekania wątroby przez komórki tuczne lub chorobę Gilberta - w przypadku choroby Gilberta wykluczeniem byłoby stężenie bilirubiny >2,0 x GGN), szacowany (wzorem Cockcrofta-Gaulta) lub mierzalny klirens kreatyniny <30 ml/min, liczba płytek krwi <50 000/μl (w ciągu 4 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku) lub otrzymanie transfuzji płytek krwi, bezwzględna liczba neutrofilii <0,5 x 10⁹/l. 2) Eozynofilia i pozytywny wynik fuzji FIP1L1-PGDFRA, z wyjątkiem nawrotu lub progresji choroby podczas wcześniejszej terapii imatynibem. W przypadku eozynofilii (>1,5 x 10⁹/l) i braku wykrywalnej mutacji KIT D816 konieczność przebadania pod kątem mutacji fuzyjnej PDGFRA metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub PCR. 3) Rozpoznana ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka lub nowotwory z ekspresją chromosomu philadelphia. 4) Stosowanie kortykosteroidów przy braku stabilnej dawki przez ≥7 dni (kryterium to nie ma zastosowania w przypadku choroby postępującej gdy najlepszym interesem pacjenta jest szybkie włączenie do badania). 5) Otrzymanie dowolnej terapii cytoredukcyjnej w czasie krótszym niż 14 dni przed przeprowadzeniem biopsji szpiku kostnego do badania, z wyjątkiem stosowania hydroksymocznika, który może być przyjmowany w czasie krótszym niż 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku. 6) Przebyta radioterapia w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. 7) Konieczność jednoczesnej terapii lekiem będącym silnym inhibitorem, silnym induktorem lub umiarkowanym induktorem CYP3A4. 8) Przebycie poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu 14 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku (procedury chirurgiczne, takie jak umieszczenie cewnika w żyłę centralnej, biopsja szpiku kostnego i umieszczenie zgłębnika żywieniowego, są uważane za drobne zabiegi chirurgiczne). 9) Rozpoznanie lub leczenie innego pierwotnego nowotworu złośliwego w ciągu 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (nie dotyczy przypadków całkowicie usuniętego raka podstawonokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry, leczonego miejscowo raka gruczołu krokowego, nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego oraz całkowicie usuniętego raka in situ w dowolnym miejscu). 10) Odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericia (QTcF) >480 ms. 11) Obecność w wywiadzie epizodów wydłużonego odstępu QT lub częstoskurczu *torsade de pointes* lub obecność w wywiadzie rodzinnym przypadków wydłużonego odstępu QT. 12) Obecność w wywiadzie zaburzeń napadów (np. padaczka) lub konieczność leczenia przeciwpadaczkowego. 13) Przebyty incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 1 roku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. 14) Istniejące ryzyko krwawienia wewnętrzzaskawkowego, np. tętniak mózgu, krwawienie podtwardówkowe lub podpajęczynówkowe w wywiadzie. 15) Obecność pierwotnych zmian nowotworowych w mózgu lub przerzutów do mózgu. 16) Klinicznie istotna, niekontrolowana choroba układu krążenia, w tym zastoinowa niewydolność serca stopnia III lub IV według klasyfikacji New York Heart Association, zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy, a także klinicznie istotne, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. 17) Zdiagnozowane zakażenie wirusem HIV lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby – testy wirusowe nie są wymagane. 18) Brak możliwości zastosowania się do zaplanowanych wizyt, planu podawania leków, badań laboratoryjnych lub innych procedur badawczych i ograniczeń badawczych. 19) Brak woli do powstrzymania się od współżycia seksualnego lub stosowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji od pierwszej dawki badanego leku i przez co najmniej 6 tygodni po ostatniej dawce badanego leku. 20) Ciąża udokumentowana za pomocą testu ciążowego z wykorzystaniem beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (β-hCG) przeprowadzonego w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Kobiety z fałszywie dodatnim wynikiem testu β-hCG mogą zostać włączone do badania za pisemną zgodą Sponsora po wykluczeniu ciąży. Kobiety, które nie są w wieku rozrodczym nie wymagają wykonania testu ciążowego β-hCG. 21) Karmienie piersią. 22) Przebyta lub trwająca klinicznie istotna choroba, stan chorobowy, przebyta operacja, objawy fizyczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które w opinii badacza mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta, zmieniać wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku lub zaburzać ocenę wyników badania.

POPULACJA

Cecha populacji		Populacja ITT	Populacja SP	Populacja RE	
Liczebność populacji		86	69	53	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		64 (34–83)	67 (34–83)	65 (34–83)	
Pacjenci	<65 r.ż.	bd	bd	bd	
	≥65 r.ż.	bd	bd	bd	
Płeć (% kobiet)		47%	41%	43%	
Rasa (%)		bd	bd	bd	
		bd	bd	bd	
Stan sprawności wg ECOG		0–1	74%	70%	68%
		2–3	26%	30%	32%
Postać mastocytzy układowej (%)	AdvSM	ASM	9%	12%	6%
		SM-AHN	56%	70%	70%
		MCL	15%	19%	25%
		ISM lub SSM	19%	0%	0%

EXPLORER				
	Inne	1%	0%	0%
Liczba przebytych linii leczenia (%)		bd	bd	bd
Typ wcześniejszego leczenia (%)	Dowolne leczenie	59%	59%	60%
	Midostauryna	29%	33%	32%
	Kładrybina	16%	14%	13%
	Interferon	5%	6%	6%
	Peginterferon α2a	bd	bd	2%
	Hydroksykarbamid	bd	bd	6%
	Azacytydyna	bd	bd	4%
	Imatynib	9%	7%	6%
	Decytabina	bd	bd	2%
	Eksperymentalne leki przeciwnowotworowe	bd	bd	4%
	Brentuksymab vedotin	bd	bd	4%
	Ibrutynib	bd	bd	4%
	Ruksolitynib	bd	bd	4%
	Chlorambucyl	bd	bd	2%
	Obinutuzumab	bd	bd	2%
Rytuksymab	bd	bd	2%	
Nacieczenie szpiku kostnego przez komórki tuczne: mediana % (zakres)		30 (5–95)	40 (5–95)	50 (5–95)
Stężenie tryptazy w surowicy krwi: mediana ng/ml (zakres)		158 (12–1414)	173 (12–1414)	182 (21–765)
Objętość śledziona: mediana ml (zakres)		762 (130–2300)	994 (149–2300)	1101 (258–2300)
Udział zmutowanych alleli w mutacji KIT we krwi: mediana % (zakres)		9% (0–81)	14% (0–81)	17% (0–81)
INTERWENCJA				
Schemat leczenia		AVA		
Dawkowanie		Etap I – AVA w dawce 30–400 mg przyjmowany doustnie raz na dobę Etap II – AVA początkowo w dawce 300 mg przyjmowany doustnie raz na dobę następnie dawkowanie zmienione na 200 mg		
Okres leczenia		IA8: mediana okresu leczenia wynosiła: 23 mies. (2–67) , cut-off: 5 kwietnia 2022 roku.		
Okres obserwacji		IA8: mediana okresu obserwacji wynosiła: 45 mies. (cut-off: 5 kwietnia 2022 roku).		
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		IID		
I-rzędowy punkt końcowy		<ul style="list-style-type: none"> • Ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki • Ustalenie zalecanej dawki stosowanej w II fazie badania • Ocena bezpieczeństwa 		

EXPLORER	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ocena odpowiedzi na leczenie i PFS przeprowadzona przez niezależną komisję uwzględniała pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie ocena OS uwzględniała pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa. Bezpieczeństwo: pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa
Utrata z badania n/N (%)	Dane dotyczące populacji SP – zaprzestanie terapii AVA 35/69 (51%) w tym: <ul style="list-style-type: none"> • z powodu progresji choroby: 14/69 (20%), • z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: 7/86 (10%), • z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem: 6/86 (9%), • z powodu wycofania zgody na udział w badaniu: 3/86 (4%), • z powodu decyzji badacza/z powodów administracyjnych: 5/86 (7%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • tolerancja AVA, • farmakokinetyka, • odpowiedź na leczenie, w tym ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), potwierdzona przez niezależną zaślepioną komisję, • czas do wystąpienia zdarzeń (TTR, DOR, PFS) • zmiana w stopniu nacieczenia mastocytami, • zmniejszenie objętości wątroby i śledziony, • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • zdarzenia niepożądane, • jakość życia pacjentów.
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ORR, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów mIWG-MRT-ECNM; • Bezpieczeństwo: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03; • Jakość życia (kwestionariusz AdvSM-SAF).
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Blueprint Medicines

Populacja ITT – populacja włączona do badania (ang. *intention to treat*)

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*),

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),

bd – brak danych

a) Kohorty etapu I – etap eskalacji dawki składał się z 7 kohort^b liczących od 3 do 6 pacjentów, pierwsza kohorta otrzymywała AVA w dawce początkowej 30 mg na dobę, zwiększanie dawki następowało stopniowo do momentu gdy u ≥ 1 pacjenta leczonego daną dawką AVA wystąpiło niehematologiczne AE stopnia ≥ 2 lub hematologiczne AE stopnia 4, które zostały uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem albo gdy dana dawka AVA przekroczyłaby najwyższą dawkę uznaną za bezpieczną w pierwszym badaniu AVA na pacjentach z GIST (400 mg). Kohorta I etapu II – populacja pacjentów otrzymujących AVA w dawce początkowej 300 mg. Kohorta II etapu II – populacja pacjentów otrzymujących AVA w dawce początkowej 200 mg oraz wykazująca obecność co najmniej 1 mierzalnego objawu typu C wg mIWG-MRT-ECNM (nie dotyczy MCL).

populacja z AdvSM wykazująca obecność co najmniej 1 mierzalnego objawu typu C wg mIWG-MRT-ECNM (nie dotyczy MCL), kohorta 2 – populacja z AdvSM nie wykazująca obecności mierzalnego objawu typu C wg mIWG-MRT-ECNM

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Ocena wiarygodności badania EXPLORER w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1

Ocena wiarygodności badania EXPLORER w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

EXPLORER i PATHFINDER			
Populacja łączna			
POPULACJA	Populacja SP, $\geq 1L$, 200 mg	Populacja SP $\geq 2L$, 200 mg	Populacja RE, $\geq 2L$, 200 mg
Liczebność populacji	126	53	31
Wiek pacjentów w latach (zakres)	68 (31–88)	69 (31–86)	68 (37–82)
Płeć (% kobiet)	41%	34%	32%
Rasa (% biała)	87%	89%	100%
Stan sprawności wg ECOG	0–1	74%	68%
	2–3	26%	32%
Podtyp AdvSM	ASM	17%	11%
	SM-AHN	65%	64%
	MCL	17%	25%
Liczba przebytych linii leczenia (%)	1	60%	55%
	≥ 2	40%	45%
Typ wcześniejszego leczenia (%)	Midostauryna	83%	81%
	Kladrybina	18%	19%
	Interferon	16%	15%
	Hydokrysykarbamid	6%	8%
	Azacytydyna	4%	6%
	Imatynib	10%	13%
	Dazatynib	8%	9%
	Decytabina	1%	2%
	Eksperymentalne leki przeciwnowotworowe	4%	6%
	Talidomid	1%	2%
	Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego	3%	2%
	Nilotynib	3%	4%
	Niesprecyzowane inhibitory kinazy białkowej	1%	2%

EXPLORER i PATHFINDER			
Analogi puryn	1%	2%	0%
Brentuksymab vedotin	1%	0%	0%
Radioterapia	1%	0%	0%
Nacieczenie szpiku kostnego przez komórki tuczne: mediana % (zakres)	45% (1–95)	50% (1–95)	60% (10–95)
Stężenie tryptazy w surowicy krwi: mediana ng/ml (zakres)	238 (20–1 600)	312 (20–1 600)	334 (24–1 600)
Objętość śledziony: mediana ml (zakres)	815 (44–2 897)	782 (44–2 600)	782 (299–2 270)
Udział zmutowanych alleli w mutacji KIT we krwi: mediana % (zakres)	14% (0–48)	19% (0–48)	13% (0–45)

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*),
 Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przeżyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),

B.2. Charakterystyka populacji z ramienia ST z porównania pośredniego ITC (Reiter 2022)

Dane dla grupy ST uwzględnionej w ramach porównania pośredniego ITC stanowiły zebrane retrospektywnie informacje z kart medycznych dorosłych pacjentów z AdvSM, którzy otrzymali leczenie ogólnoustrojowe ST w $\geq 1L$ od dnia 1 stycznia 2009 roku (*cut-off*: 4 października 2021 roku) w 6 ośrodkach zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych i krajach europejskich (Tabela 42). Dla pacjentów włączonych do ramienia ST przeprowadzono dostosowanie populacji z osobami z grupy AVA, dostępne są dane sprzed dostosowania (Tabela 43). W ramach grupy ST wyodrębniono również populację osób leczonych MIDO oraz KLAD dla których przeprowadzono analizę skuteczności terapii w porównaniu do AVA (Tabela 44).

Tabela 42.
 Metodyka badania retrospektywnego uwzględniającego ramię ST w porównaniu pośrednim ITC (Reiter 2022b)

Charakterystyka	Ramię ST
Cel badania	Celem badania było zebranie danych dotyczących wyników terapii pacjentów z AdvSM otrzymujących leczenie ogólnoustrojowe
Klasyfikacja wg AOTMiT	III E
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • zdiagnozowana AdvSM (ASM, SM-AHN, MCL), • przebyta $\geq 1L$ terapii systemowej AdvSM z zastosowaniem m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitorów kinaz: midostauryna, ○ terapii cytoredukcyjnej: kładrybina, interferon α, azacytydyna, decytabina, ○ hydroksykarbamid, ○ selektywne inhibitory kinaz tyrozynowych: imatynib, nilotynib, dazatynib, ○ koniugaty przeciwciała i leku: brentuksymab vedotin, gemtuzumab ozogamycyny.

Charakterystyka	Ramię ST
Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie lub leczenie innego pierwotnego nowotworu złośliwego w ciągu 3 lat przed rozpoczęciem 1L terapii systemowej AdvSM (nie dotyczy przypadków całkowicie usuniętego raka podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego skóry, leczonego miejscowo raka gruczołu krokowego oraz całkowicie usuniętego raka in situ w dowolnym miejscu), w przypadku pacjentów z SM-AHN: <ul style="list-style-type: none"> mastocytoza układowa w podtypie klinicznym ISM lub SSM, AHN pochodzenia limfoidalnego lub w postaci ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka lub nowotwory z ekspresją chromosomu philadelphia, obecność genu fuzyjnego FIP1L1/PDGFRA (w tym obecna delecja CHIC-2 i częściowa delecja PDGFRA), niezależnie od stanu mutacji genu KIT – wykluczenie ze względu na fakt, że tacy pacjenci zwykle chorują na mastocytozę układową z towarzyszącym zespołem hipereozynofilowym lub przewlekłą białaczką eozynofilową i wykazują 100% CR na imatynib, a zatem ich włączenie mogło zafałszować wyniki badania, przebyte leczenie AVA w 1L.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Austria, Niemcy, Hiszpania)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	OS, czas trwania terapii, średnia różnica w maksymalnej redukcji stężenia tryptazy w surowicy
Sponsor badania	Blueprint Medicines

Tabela 43.
Charakterystyka pacjentów w porównaniu pośrednim ITC przed dostosowaniem populacji (Reiter 2022b)

Charakterystyka	Reiter 2022b		
	AVA	ST	
Liczebność populacji	176	141	
Liczba przebytych linii terapii (suma)	176	222	
Wiek pacjentów w latach (zakres)	68 (31–88)	68 (21–88)	
Płeć (% kobiet)	41%	34%	
Region	Ameryka północna	58%	15%
	Europa	42%	85%
Stan sprawności wg ECOG	0	21%	23%
	1	52%	58%
	≥2	27%	19%
Niedokrwistość	59%	56%	
Trombocytopenia	38%	54%	
Podtyp AdvSM	ASM	16%	31%
	SM-AHN	68%	54%
	MCL	16%	15%
Obecność objawów skórnych	33%	32%	
Liczba leukocytów $\geq 16 \times 10^9/l$	19%	24%	
Stężenie tryptazy w surowicy $\geq 125 \text{ ng/ml}$	75%	65%	
Osoby przebadane pod kątem obecności ≥ 1 mutacji spośród SRSF2/ASXL1/RUNX1		100%	76%
	0	52%	30%

Charakterystyka	Reiter 2022b		
	AVA	ST	
Liczba zmutowanych genów spośród SRSF2/ASXL1/RUNX1	1	31%	31%
	≥2	17%	16%
Liczba przebytych linii leczenia (%)	0	37%	53%
	1	39%	31%
	2	16%	11%
	≥3	8%	5%
Typ wcześniejszego leczenia – grupy terapii (%)	Terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej	52%	23%
	Terapia cytoredukcyjna	19%	38%
	Terapia biologiczna lub inna systemowa	13%	14%
Typ wcześniejszego leczenia – poszczególne substancje czynne (%)	Midostauryna	46%	16%
	Kladrybina	13%	17%
	Interferon α	8%	10%
	Pegylowany interferon	2%	4%
	Hydroksykarbamid	5%	9%
	Azacytydyna	3%	1%
	Imatynib	6%	5%
	Dazatynib	3%	4%
	Decytabina	1%	1%
	Nilotyynib	1%	0%
	Ibrutynib	1%	0%
	Ripretynib	3%	1%
	Ruksolitynib	1%	0%
	Chlorambucyl	1%	0%
	Brentuksymab vedotin	2%	1%
	Obinutuzumab	1%	0%
Rytuksymab	1%	0%	

Tabela 44. Charakterystyka populacji pacjentów z porównania pośredniego ITC uwzględniającego osoby leczone MIDO i KLAD (Reiter 2022c)

Charakterystyka	Reiter 2022c	
	MIDO	KLAD
Liczebność populacji	94	44
Liczba przebytych linii terapii (suma)	99	49
Wiek pacjentów w latach (zakres)	69 (26–87)	66 (45–88)
Płeć (% kobiet)	32%	41%

Charakterystyka		Reiter 2022c	
		MIDO	KLAD
Region	Ameryka północna	19%	6%
	Europa	81%	94%
Stan sprawności wg ECOG	0	19%	18%
	1	55%	71%
	≥2	26%	10%
Niedokrwistość		58%	65%
Trombocytopenia		57%	57%
Podtyp AdvSM	ASM	21%	35%
	SM-AHN	66%	51%
	MCL	13%	14%
Obecność objawów skórnych		30%	33%
Liczba leukocytów ≥16 x 10 ⁹ /l		23%	27%
Stężenie tryptazy w surowicy ≥125 ng/ml		69%	65%
Osoby przebadane pod kątem obecności ≥1 mutacji spośród SRSF2/ASXL1/RUNX1		83%	91%
Liczba zmutowanych genów spośród SRSF2/ASXL1/RUNX1	0	35%	38%
	1	44%	38%
	≥2	22%	25%
Liczba przebytych linii leczenia (%)	0	59%	41%
	1	29%	37%
	2	9%	14%
	≥3	3%	8%
Typ wcześniejszego leczenia – grupy terapii (%)	Terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej	12%	43%
	Terapia cytoredukcyjna	30%	22%
	Terapia biologiczna lub inna systemowa	13%	20%
Typ wcześniejszego leczenia – poszczególne substancje czynne (%)	Midostauryna	5%	41%
	Kladrybina	23%	10%
	Interferon α	7%	16%
	Pegylowany interferon	4%	4%
	Hydroksykarbamid	7%	12%
	Imatynib	5%	4%
	Dazatynib	4%	4%
	Inne terapie inhibitorami kinazy tyrozynowej	0%	0%
	Inne terapie cytoredukcyjne	2%	2%
	Inne terapie biologiczne lub systemowe	2%	0%

B.3. Badanie dotyczące efektywności rzeczywistej AVA

Charakterystyka	Saunders 2022	
Cel badania	Ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii AVA	
Schematy leczenia	AVA	
Typ badania	Wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne	
Kryteria włączenia	bd	
Kryteria wykluczenia	bd	
Liczebność grupy	13	
Wiek w latach (zakres)	69 (57–76)	
Płeć (% kobiet)	bd	
Rasa (% biała)	bd	
Stan sprawności wg ECOG	bd ^a	
Podtyp AdvSM	ASM	15%
	SM-AHN	85%
Liczba przebytych linii leczenia (%)	1	77%
	≥2	23%
Typ wcześniejszego leczenia (%)	Midostauryna	8%
	Kladrybina	8%
	Azacytydyna	8%
Nacieczenie szpiku kostnego przez komórki tuczne: mediana % (zakres)	bd	
Stężenie tryptazy w surowicy krwi: mediana ng/ml (zakres)	168 (91–811)	
Objętość śledziona: mediana ml (zakres)	bd ^b	
Udział zmutowanych alleli w mutacji KIT we krwi: mediana % (zakres)	bd	
Dawkowanie	AVA przyjmowany doustnie raz na dobę, dawka początkowa: <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg – 69% pacjentów • inne dawki – bd 	
Okres leczenia: mediana (zakres)	504 dni (75–1 168)	
Okres obserwacji	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (11 szpitali w Wielkiej Brytanii)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	ORR, bezpieczeństwo, zmiana stężenia tryptazy w surowicy krwi, zmiana parametrów biochemicznych krwi, zmiana objętości śledziona	
Sponsor badania	bd	
Ocena NICE	1/8	

bd – brak danych

a) W dokumencie źródłowym stan sprawności pacjentów przedstawiono za pomocą dwóch skali prognostycznych. W skali IPSM (ang. *International Prognostic Scoring system for Mastocytosis*) 77% osób zostało zaklasyfikowanych jako AdvSM 3/4 (nie podano danych o klasyfikacji pozostałych pacjentów) natomiast w skali MARS (ang. *Mutation-Adjusted Risk Score for AdvSM*) 54% osób zostało zaklasyfikowanych jako pacjenci wysokiego ryzyka (nie podano danych o klasyfikacji pozostałych osób).

b) W dokumencie źródłowym podano wielkość śledziona: mediana cm (zakres) – 16 (12–26).

Ocena wiarygodności badania Saunders 2022 w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	0
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
Czy badanie było prospektywne?	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	0
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	1/8

Aneks C. Ekspozycja na leczenie i przepływ pacjentów w badaniach EXPLORER i PATHFINDER

Tabela 45.
Ekspozycja na leczenie w analizie łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER

Ekspozycja na leczenie	EXPLORER + PATHFINDER ≥2L, mOB: 17,7 mies.	EXPLORER + PATHFINDER ≥1L, mOB: bd ^{ab}
Czas leczenia, mediana (zakres)	14,6 mies. (0,2–43,3)	41 tyg. (0,9–188,1)
Dzienna dawka, mediana (zakres)	123 mg (32–289)	bd
Względna intensywność dawki, mediana (zakres)	56% (20–140)	56% (20–140)
Czas do redukcji dawki, mediana (zakres)	2,9 mies. (1,7–3,2)	1,91 mies. (1,64–3,06)
Przerwanie leczenia w związku z wystąpieniem TRAE, n/N (%)	30/53 (57%)	bd
Zmniejszenie dawki w związku z wystąpieniem TRAE, n/N (%)	38/53 (72%)	bd
Zakończenie leczenia w związku z wystąpieniem TRAE, n/N (%)	bd	9/126 (7%)
Przerwanie leczenia w związku z wystąpieniem AE, n/N (%)	bd	84/126 (67%)
Zmniejszenie dawki w związku z wystąpieniem AE, n/N (%)	bd	91/126 (72%)
Zakończenie leczenia w związku z wystąpieniem AE, n/N (%)	bd	23/126 (18%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022

b) Cut-off: 20.04.2021

Tabela 46.
Przyczyny i czas wystąpienia zgonu pacjentów z AdvSM leczonych AVA w ramach analizie łącznej dla badań EXPLORER i PATHFINDER

Przyczyna zgonu	EXPLORER + PATHFINDER (<i>pooled</i>) ≥2L, mOB: 17,7 mies.	EXPLORER + PATHFINDER (<i>pooled</i>) ≥1L, mOB: bd ^{a,b}
Zgon ogółem	bd	bd
Zgon w wyniku AE	0/53 (0%)	8/126 (6%)
Zgon w wyniku TRAE	bd	0/126 (0%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022

b) Cut-off: 20.04.2021

Aneks D. Efektywność rzeczywista AVA

Tabela 47.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w ramach badania efektywności rzeczywistej Saunders 2022

Punkt końcowy	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	10/13 (77%)
Najlepsza odpowiedź na leczenie (CR+CRh)	7/13 (54%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	bd

bd – brak danych

Tabela 48.
Ekspozycja na leczenie AVA w ramach badania efektywności rzeczywistej Saunders 2022

Ekspozycja na leczenie	Saunders 2022
Czas leczenia, mediana (zakres)	504 dni (75–1 168)
Zmniejszenie dawki w związku z wystąpieniem AE, n/N (%)	11/13 (85%)
Przerwanie leczenia w związku z wystąpieniem AE, n/N (%)	4/13 (36%)
Zakończenie leczenia w związku z progresją choroby lub wystąpieniem AE	2/13 (15%)

Tabela 49.
Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u pacjentów z AdvSM leczonych AVA w ramach badania efektywności rzeczywistej Saunders 2022

Punkt końcowy	n/N (%)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane	10/13 (77%)
Krwawienia z przewodu pokarmowego	3/13 (23%) ^a
Zatrzymanie płynów w organizmie	3/13 (23%)
Nudności/wymioty	2/13 (15%)
Zmiana koloru skóry/włosów	1/13 (8%)
Krwawienia śluzówkowo-skórne	1/13 (8%) ^b
Krwawienia wewnętrzne	0/13 (0%)

a) W dokumencie źródłowym doprecyzowano, że 2/13 (15%) stanowiły zdarzenia niepożądane 1.–2. stopnia, a 1/13 (8%) stanowiło zdarzenie niepożądane 5. stopnia.

b) W dokumencie źródłowym doprecyzowano, że było to zdarzenie niepożądane 1.–2. stopnia.

Aneks E. Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC

E.1. Charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą MAIC dokonano porównania wyników badań EXPLORER i PATHFINDER z wynikami rejestracyjnych badań klinicznych dla midostauryny, tj. D2201 i A2213. W związku z powyższym w ramach porównania pośredniego ITC wyróżniono 2 grupy:

- grupę AVA w ramach której uwzględniono 86 pacjentów otrzymujących AVA w dowolnej dawce w $\geq 1L$ w ramach badania EXPLORER i 62 pacjentów z badania PATHFINDER,
- grupę MIDO w ramach której uwzględniono wyniki pacjentów z AdvSM włączonych do dwóch wielośrodkowych, jednoramiennych, otwartych prób klinicznych, którzy otrzymali leczenie MIDO w $\geq 1L$. Do analizy bezpieczeństwa włączono 116 pacjentów z badania D2201 i 26 pacjentów z A2213.

W populacji pacjentów z ramienia MIDO, mediana wieku wynosiła około 64–65 lat, a pacjenci płci żeńskiej stanowili 36–42%. U 46–64% pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0–1, a u 36–54% wynosił 2–3. Najczęstszym podtypem AdvSM była SM-AHN występująca u 64–65% badanych. U 18–23% pacjentów zdiagnozowano MCL, a u 12–18% ASM. Spośród wszystkich pacjentów w omawianej populacji 19–58% nie przebyło żadnej linii leczenia AdvSM.

Dane dla grupy MIDO uwzględnionej w ramach porównania pośredniego MAIC stanowiły charakterystykę pacjentów z AdvSM, którzy otrzymali leczenie MIDO w $\geq 1L$ w ramach dwóch rejestracyjnych badań klinicznych, tj. A2213 i D2201 (Tabela 51).

Tabela 50.
Metodyka badań dla midostauryny⁴

Charakterystyka	D2201	A2213.
Metodyka badania	Jednoramiennie badanie wielośrodkowe fazy II bez grupy kontrolnej	Jednoramiennie badanie wielośrodkowe fazy II bez grupy kontrolnej
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii MIDO u pacjentów ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii MIDO u pacjentów ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową
Klasyfikacja wg AOTMiT	IID	IID

⁴ W pracy Pilkington nie przedstawiono charakterystyk badań dla midostauryny w zakresie metodyki. Źródło danych dla badań stanowią dokumenty z procesu rejestracji w EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf oraz https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_pl.pdf

Charakterystyka	D2201	A2213
Kryteria włączenia	o Pacjenci dorośli o stanie sprawności ECOG 0–3 ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową	o Pacjenci dorośli o stanie sprawności ECOG 0–3 ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową
Lokalizacja badania	Badanie wieloośrodkowe	Badanie wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas do uzyskania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby, bezpieczeństwo terapii	Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas do uzyskania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby, bezpieczeństwo terapii
I-rzędowy punkt końcowy	ORR	ORR
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals	Novartis Pharmaceuticals
Interwencja	Midostauryna podawana doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby lub nietolerowanych działań toksycznych.	Midostauryna podawana doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę w 28-dniowych cyklach. Brak większej odpowiedzi (MR) lub odpowiedzi częściowej (PR) pod koniec drugiego cyklu wymagały zakończenia leczenia lekiem badanym.
Utrata z badania	Zaprzestanie leczenia: 95/116 (82%)	Zaprzestanie leczenia: 19/26 (73%)

Tabela 51. Charakterystyka pacjentów otrzymujących leczenie MIDO (populacja PEP) w $\geq 1L$ w porównaniu pośrednim MAIC

Charakterystyka	A2213	D2201
Liczebność populacji	26	89
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65 (24–79)	64 (25–82)
Płeć (% kobiet)	42%	36%
Rasa (%)	Biała	81%*
	Inna	bd
	Nieznane	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0/1	46%
	2/3	54%
Podtyp AdvSM (%)	ASM	12%
	SM-AHN	65%
	MCL	23%
Przebyte uprzednio leczenie (%)	81%	42%
Stężenie tryptazy w surowicy ≥ 125 ng/ml: mediana (zakres)	323 (22–1 255)	236 (27–12 069)
Nacieczenie szpiku kostnego przez komórki tuczne: mediana % (zakres)	50 (5–95)	50 (8–98)
Status obecności mutacji KIT D816V (%)	Pozytywny	77%
	Negatywny	19%
	Inny/nieznany	4%
Liczba objawów typu C u pojedynczego pacjenta (%)	0	0%
	1	12%

Charakterystyka	A2213	D2201
2	38%	22%
≥3	50%	43%

Populacja 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 (ang. *primary efficacy population*).

bd – brak danych

a) Obliczone z proporcji liczby pacjentów uznanych za rasę kaukaską w badaniu D2201 z analizy łącznej badań D2201 i A2213 przedstawionej w ramach australijskiego raportu oceny MIDO.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ramach porównania pośredniego było OS ze względu na jednolitą definicję wśród wszystkich czterech analizowanych badań, tj. czas między rozpoczęciem leczenia a zgonem z jakiegokolwiek przyczyny. W ramach porównania pośredniego analizowano także:

- ORR – zdefiniowane jako osiągnięcie CR, PR lub Clm, należy jednak zaznaczyć, że jest to definicja zgodna z tą stosowaną w ramach badań EXPLORER i PATHFINDER gdzie ORR oceniano na podstawie kryteriów mIWG-MRT-ECNM natomiast w badaniach D2201 i A2213 korzystano z kryteriów Valenta, które tylko w przypadku badania D2201 oceniono *post hoc* zgodnie z kryteriami IWG-MRT-ECNM (z tego względu w ramach porównania wyników dla ORR do analizy włączono wyłącznie badania EXPLORER, PATHFINDER i D2201),
- CR – w badaniach EXPLORER i PATHFINDER oceniona na podstawie kryteriów mIWG-MRT-ECNM natomiast w badaniach D2201 i A2213 korzystano z kryteriów Valenta, które tylko w przypadku badania D2201 oceniono *post hoc* zgodnie z kryteriami IWG-MRT-ECNM (z tego względu w ramach porównania wyników dla CR do analizy włączono wyłącznie badania EXPLORER, PATHFINDER i D2201).

E.2. Analiza homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

Przed przeprowadzeniem porównania pośredniego, charakterystyka pacjentów z badań D2201 i A2213 została skorygowana i dostosowana względem charakterystyk populacji pacjentów z badań EXPLORER i PATHFINDER. Zmienne, w ramach których dostosowano dane to:

- wiek pacjentów,
- rasa,
- podtyp AdvSM,
- status obecności mutacji KIT D816V,
- stopień nacieczenia szpiku kostnego przez komórki tuczne,
- stan sprawności wg ECOG.

Przed dostosowaniem populacji największe różnice pomiędzy poszczególnymi parametrami charakterystyki pacjentów w grupie AVA i MIDO dotyczyły:

- stanu sprawności wg ECOG,
- wcześniejszego przebycia terapii,

- stężenia tryptazy w surowicy ≥ 125 ng/ml,
- statusu obecności mutacji KIT D816V.

Pomiędzy badaniami dla AVA i MIDO odnotowano także różnice w liczbie objawów typu C przypadających na pojedynczego pacjenta, jednakże ze względu na zmieniające się definicje tych objawów na przestrzeni lat w których trwały poszczególne badania odstąpiono od wnioskowania na podstawie tego parametru charakterystyki pacjentów. W tym miejscu należy również zaznaczyć, że brak jest dostępnej charakterystyki pacjentów po dostosowaniu populacji.

W ramach porównania pośredniego AVA i MIDO przeprowadzono analizy wyników w 6 populacjach (2 populacje w których odpowiednie leczenie stosowano w ramach $\geq 1L$ i 4 populacje dla leczenia w ramach $\geq 2L$), dodatkowo dostępne są wyniki porównań AVA i MIDO oraz AVA i KLAD (oba dla leczenia w ramach $\geq 1L$). Ze względu na przedmiot niniejszej analizy odstąpiono od oceny wyników porównania pośredniego AVA i ST stosowanych w ramach $\geq 1L$.

Autorzy publikacji wskazali w ramach ograniczeń, że porównania dla pacjentów „ $\geq 2L$ ” obejmowały wyniki dla chorych leczonych AVA od 2. linii terapii, ale dla pacjentów leczonych midostauryną wyniki dla chorych leczonych od 2. linii nie były dostępne, stąd do porównania użyto danych dla midostauryny zakładając, że efekty terapeutyczne wśród uprzednio nieleczonych jak i leczonych chorych są porównywalne („*Finally, there is a limitation associated with the analyses that used the subgroup of avapritinib patients who received prior systemic therapy. It was not possible to perform comparisons with the subgroup of midostaurin patients who received prior systemic therapy, because results for this subgroup were not available; therefore it was assumed that the treatment effect was comparable for patients who received and did not receive prior systemic therapy in the midostaurin population.*” [54]). W związku z powyższym wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością.

Tabela 52.
Charakterystyka pacjentów otrzymujących leczenie AVA (populacja RE) lub MIDO (populacja PEP) w $\geq 1L$ w porównaniu pośrednim MAIC

Charakterystyka	AVA		MIDO	
	EXPLORER	PATHFINDER	A2213	D2201
Liczebność populacji	53	32	26	89
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65 (34–83)	68 (37–85)	65 (24–79)	64 (25–82)
Płeć (% kobiet)	43%	44%	42%	36%
Rasa (%)	Biała	89%	100%	81% ^a
	Inna	6%	0%	bd
	Nieznane	6%	0%	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0/1	68%	66%	46%
	2/3	32%	34%	54%
Podtyp AdvSM (%)	ASM	6%	6%	12%
	SM-AHN	70%	81%	65%

Charakterystyka	AVA		MIDO		
	EXPLORER	PATHFINDER	A2213	D2201	
MCL	25%	13%	23%	18%	
Przebyte uprzednio leczenie (%)	60%	72%	81%	42%	
Stężenie tryptazy w surowicy ≥ 125 ng/ml: mediana (zakres)	182 (21–765)	293 (24–1 600)	323 (22–1 255)	236 (27–12 069)	
Nacieczenie szpiku kostnego przez komórki tłuszczne: mediana % (zakres)	50 (5–95)	50 (10–95)	50 (5–95)	50 (8–98)	
Status obecności mutacji KIT D816V (%)	Pozytywny	96%	94%	77%	87%
	Negatywny	4%	6%	19%	11%
	Inny/nieznany	0%	0%	4%	2%
Liczba objawów typu C przypadających na pojedynczego pacjenta (%)	0	13%	19%	0%	0%
	1	34%	38%	12%	35%
	2	25%	25%	38%	22%
	≥ 3	28%	19%	50%	43%

Populacja 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 (ang. *primary efficacy population*).

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*).

bd – brak danych

a) Obliczone z proporcji liczby pacjentów uznanych za rasę kaukaską w badaniu D2201 z analizy łącznej badań D2201 i A2213 przedstawionej w ramach australijskiego raportu oceny MIDO.

Tabela 53.
Dostępne punkty końcowe w porównaniu pośrednim MAIC

Populacja		OS ^b	ORR ^c	CR ^c
AVA	MIDO			
$\geq 1L$, różne dawki ^a , RE	$\geq 1L$, PEP	✓	✓	✓
$\geq 1L$, różne dawki ^a , SP	$\geq 1L$, FAS	✓	X	X
$\geq 1L$, PATHFINDER, RE	$\geq 1L$, PEP	✓	✓	X
$\geq 2L$, różne dawki ^a , RE	$\geq 1L$, PEP	✓	✓	✓
$\geq 2L$, brak przebycia terapii MIDO, różne dawki ^a , RE	$\geq 1L$, PEP	✓	✓	✓
$\geq 1L$, 200 mg ^a , RE	$\geq 1L$, PEP	✓	✓	X

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA (ang. *safety population*).

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*).

Populacja FAS – wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania, u których możliwe było dokonanie oceny; populacja włączona do analizy bezpieczeństwa (ang. *full analysis set*).

Populacja 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 (ang. *primary efficacy population*).

a) Populacja obejmowała osoby włączone do badania EXPLORER i PATHFINDER.

b) Populacja dla MIDO obejmowała osoby włączone do badania D2201 i A2213.

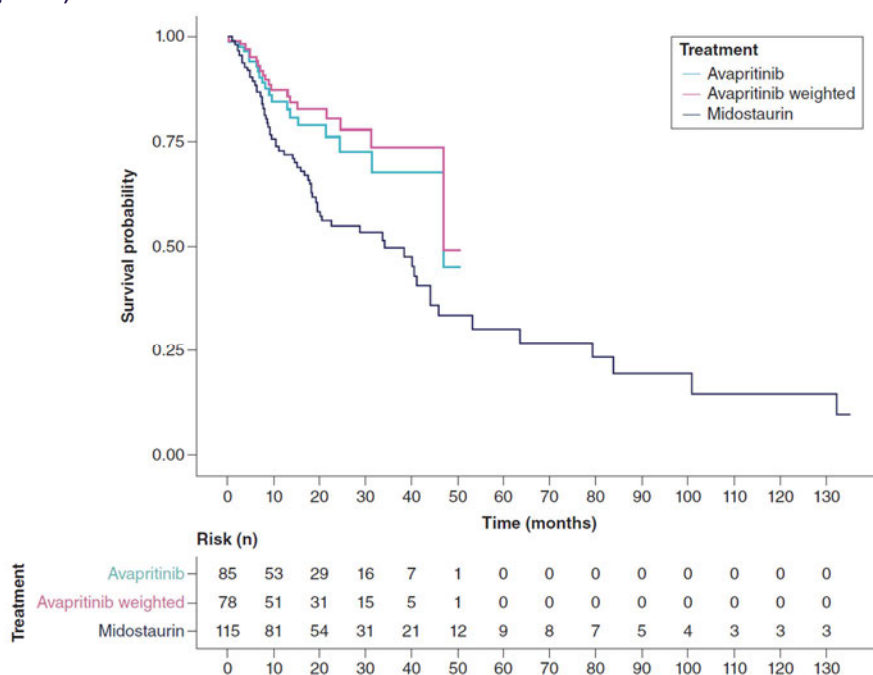
c) Populacja dla MIDO obejmowała osoby włączone do badania D2201.

E.3. Wyniki porównania

Autorzy publikacji wskazali w ramach ograniczeń, że porównania dla pacjentów „≥2L” obejmowały wyniki dla chorych leczonych AVA od 2. linii terapii, ale dla pacjentów leczonych midostauryną wyniki dla chorych leczonych od 2. linii nie były dostępne, stąd do porównania użyto danych dla midostauryny zakładając, że efekty terapeutyczne wśród uprzednio nieleczonych jak i leczonych chorych są porównywalne („*Finally, there is a limitation associated with the analyses that used the subgroup of avapritinib patients who received prior systemic therapy. It was not possible to perform comparisons with the subgroup of midostaurin patients who received prior systemic therapy, because results for this subgroup were not available; therefore it was assumed that the treatment effect was comparable for patients who received and did not receive prior systemic therapy in the midostaurin population.*” [54]). W związku z powyższym wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością.

Wykres 12.

Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego MAIC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (analiza łączna badań EXPLORER i PATHFINDER, populacja RE, różne dawki) lub MIDO (analiza łączna badań D2201 i A2213, populacja PEP) w ≥1L



Źródło grafiki: Pilkington 2022a.

Tabela 54.
Przeżycie całkowite w ramach porównania pośredniego MAIC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA lub MIDO

Badanie	AVA				MIDO ^a			AVA vs MIDO	
	Linia leczenia	Populacja	Dawka	N	Linia leczenia	Populacja	N	HR [95% CI]	
								Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
EXPLORER + PATHFINDER	≥1L	RE	Różne dawki	85	≥1L	PEP	115	0,54 [0,32; 0,92]	0,44 [0,25; 0,76]
			200 mg	44				0,67 [0,31; 1,42]	0,59 [0,27; 1,32]
	SP	Różne dawki	131	FAS		142	0,52 [0,32; 0,85]	0,42 [0,25; 0,71]	
	≥2L	RE, brak przebycia terapii MIDO	Różne dawki	51		0,43 [0,22; 0,84]	0,37 [0,19; 0,73]		
		RE	Różne dawki	55		PEP	115	0,50 [0,26; 0,96]	0,39 [0,19; 0,80]
PATHFINDER	≥1L	RE	200 mg	32			0,51 [0,18; 1,45]	0,51 [0,17; 1,57]	

Populacja SP – populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥1 dawkę AVA (ang. *safety population*),

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),

Populacja FAS – wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania, u których możliwe było dokonanie oceny; populacja włączona do analizy bezpieczeństwa (ang. *full analysis set*).

Populacja 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 (ang. *primary efficacy population*).

a) Populacja dla MIDO obejmowała osoby włączone do badania D2201 i A2213.

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),

Populacja 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 (ang. *primary efficacy population*).

Tabela 55.
Odpowiedź na leczenie w ramach porównania pośredniego MAIC dla populacji pacjentów z AdvSM otrzymujących AVA (populacja RE) lub MIDO (populacja PEP, ≥1L)

Badanie	Linia leczenia	AVA		MIDO ^a	AVA vs MIDO	
		Dawka	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	
					Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR = CR + CRh + PR + Clm)						
EXPLORER + PATHFINDER	≥1L	Różne dawki	55/79 (69,50%)	32/89 (35,96%)	4,08 [2,14; 7,79]	4,06 [3,09; 5,33]
		200 mg	26/42 (61,52%)		2,37 [1,12; 5,02]	2,85 [1,96; 4,15]
	≥2L (dla AVA), ≥1L dla MIDO	Różne dawki, brak przebycia terapii MIDO	31/46 (68,25%)		5,67 [2,54; 12,66]	3,83 [2,25; 6,53]
		Różne dawki	37/53 (69,40%)		3,46 [1,70; 7,08]	4,04 [2,96; 5,52]
PATHFINDER	≥1L	200 mg	21/31 (67,99%)		3,24 [1,38; 7,61]	3,78 [2,31; 6,19]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)						
EXPLORER + PATHFINDER	≥1L	Różne dawki	8/79 (9,80%)	1/89 (1,12%)	12,75 [1,59; 102,05]	9,56 [0,97; 93,81]
	≥2L (dla AVA), ≥1L dla MIDO	Różne dawki, brak przebycia terapii MIDO	7/46 (12,34%)		18,53 [2,24; 153,33]	12,39 [1,14; 134,58]
		Różne dawki	7/53 (10,60%)		13,39 [1,60; 112,17]	10,44 [0,96; 113,57]

Populacja RE – wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥1 dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania (ang. *response-evaluable population*),

Populacja 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 (ang. *primary efficacy population*).

Clm – poprawa kliniczna (ang. *clinical improvement*), CRh – całkowita odpowiedź na leczenie z częściową regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with partial recovery of peripheral blood counts*), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial remission*).

a) Populacja dla MIDO obejmowała osoby włączone do badania D2201.

Aneks F. Formularze stosowane w analizie

F.1. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 56.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

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	/8

F.2. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Tabela 57.
Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS [89]

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 3		
PFS \geq 6 mies.		
ORR (PR+CR) \geq 60%		
ORR (PR+CR) \geq 20% i <60% i czas trwania odpowiedzi \geq 9 mies.		
GRADE 2		
PFS \geq 3 i <6 mies		
ORR (PR+CR) \geq 40% i <60%		
ORR (PR+CR) \geq 20% i <40% i czas trwania odpowiedzi \geq 6 mies. i <9 mies.		
GRADE 1		
PFS 2 – <3 mies.		
ORR (PR+CR) \geq 20% i <40% % i czas trwania odpowiedzi <6 mies.		
ORR (PR+CR) >10% i <20% % i czas trwania odpowiedzi \geq 6 mies.		
Wstępna ocena korzyści klinicznej		
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4 ^a		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?		
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?		
Czy występowało \geq 30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie ^b		
Dodatkowe punkty		
Finalna ocena korzyści klinicznej		

a) Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało \geq 30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczebności.

b) *Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

Aneks G. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

G.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 58.
Zestawienie AE zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2023 roku) [91]

AE	AVA	MIDO	KLAD	Hydroksymocznik
Ogólna liczba AE	4 245	1 010	4 095	5282

G.2. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 59.
Zestawienie liczby AE po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2023 roku) [92]

Rodzaj zdarzenia	Całkowita liczba AE danego typu			
	AVA	MIDO	KLAD	Hydroksymocznik
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2017	2004	1993	1971
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	217	403	1 552	2275
Zaburzenia serca	64	162	237	318
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	6	6	15	46
Zaburzenia słuchu i błędnika	67	17	226	111
Zaburzenia endokrynologiczne	31	9	67	24
Zaburzenia wzroku/oka	621	29	362	205
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 275	667	1 903	1662
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 896	885	4 234	2504
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	83	89	178	294
Zaburzenia układu immunologicznego	146	34	189	136
Infekcje i infestacje	437	494	3 275	786
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	974	180	1 054	1153
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1 008	423	2 165	1485
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	419	113	368	477
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	501	77	1 296	590
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	199	269	425	883

Rodzaj zdarzenia	Całkowita liczba AE danego typu			
	AVA	MIDO	KLAD	Hydroksymocznik
Zaburzenia układu nerwowego	1 087	170	4 301	1202
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	1	2	72	76
Problemy z produktem	13	16	52	122
Zaburzenia psychiczne	539	40	845	369
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	121	80	303	317
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	25	7	275	115
Zaburzenia układu oddechowego	388	216	753	885
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	739	184	1 639	2373
Okoliczności społeczne	18	1	58	22
Procedury chirurgiczne i medyczne	151	64	166	144
Zaburzenia naczyniowe	164	80	306	409