



IGNORANTIA NOCET

Ayvakyt® (awaprytynib) w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 04.03.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 04 marca 2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie DOWM.4131.1.2026.2.KGr z dnia 16 lutego 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 18 lipca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opis analizy statystycznej i ekstrakcji danych - Opracowywanie wyników i wniosków - Opis ograniczeń - Opis podsumowań i dyskusji - Kontrola obliczeń
[Redacted]	Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	16
3. Przegląd systematyczny	18
3.1. Źródła danych	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań	19
3.3. Ocena jakości badań.....	19
3.4. Strategia wyszukiwania	19
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	21
3.6. Wyniki przeglądu systematycznego.....	23
3.6.1. Opracowania wtórne	26
3.6.2. Badania pierwotne	26
3.6.3. Dodatkowe publikacje	39
3.7. Ekstrakcja danych	40
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	42
3.8.1. Plan analizy statystycznej w badaniu <i>PIONEER</i>	45
4. Ocena skuteczności awaprytynibu – badanie <i>PIONEER</i>	47
4.1. Objawy wg kwestionariusza ISM-SAF	48
4.1.1. Zmiana wyniku wg kwestionariusza ISM-SAF	48

4.1.2. Częstość występowania redukcji wyniku ISM-SAF	57
4.2. Stężenie tryptazy w surowicy	66
4.3. Częstość alleliczna wariantu <i>KIT</i> D816V	70
4.4. Nacieki komórek tłuszczowych.....	74
4.5. Stosowanie BSC	78
4.6. Jakość życia.....	80
4.6.1. Jakość życia – kwestionariusze SF-12, EQ-VAS, EQ-5D-5L, MC-QoL.....	80
4.6.2. Jakość życia – kwestionariusze PGIS i PGIC	86
4.7. Ocena zmian skórnych.....	88
4.8. Objawy kostne	90
5. Ocena bezpieczeństwa awaprytynibu – badanie <i>PIONEER</i>.....	92
5.1. Zgony.....	92
5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	93
5.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	97
5.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	104
5.5. Zdarzenia niepożądane.....	106
6. Ocena skuteczności awaprytynibu – badania RWE	114
6.1. Objawy według kwestionariusza MCT	114
6.2. Stężenie tryptazy w surowicy	115
6.3. Jakość życia.....	115
6.1. Ocena zmian skórnych.....	116
7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz Plan zarządzania ryzykiem.....	117

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	120
8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	120
8.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności	120
8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	123
8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	123
8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	124
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, WHO UMC oraz FAERS	124
9. Ograniczenia.....	126
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	128
11. Dyskusja	136
12. Załączniki.....	141
12.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	141
12.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	142
12.3. Diagram PRISMA dla selekcji pierwotnej	144
12.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	145
12.4.1. Badanie <i>PIONEER</i>	145
12.4.2. Badanie <i>AVATAR</i>	153
12.4.3. Ocena jakości badania <i>PIONEER</i> w skali RoB2.....	155
12.5. Skale oceny jakości badań	158
12.6. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	165
12.7. Dodatkowe wyniki skuteczności – badanie <i>PIONEER</i>	165

12.7.1. Objawy wg kwestionariusza ISM-SAF	165
12.7.2. Stężenie tryptazy w surowicy	174
12.7.3. Naciek komórek tucznych	175
12.7.4. Jakość życia.....	177
12.7.5. Zmiany na skórze	181
12.7.6. Wyniki biopsji – naciek komórek tucznych w tkance skórnej i szpiku kostnym	184
12.7.7. Analiza wpływu obecności dziedzicznej alfa-tryptazemii na skuteczność leczenia	185
12.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	187
13. Spis tabel	189
14. Spis rysunków	194
15. Bibliografia.....	198
15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	206
15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	208

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. adverse events – zdarzenia niepożądane
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AVA	awaprytynib
b/d	brak danych
BMI	ang. body-mass index – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. best supportive care – najlepsze leczenie wspomagające
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
COVID-19	ang. coronavirus disease 2019 – choroba koronawirusowa 2019
CTCAE	ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych
DCO	ang. data cut-off – punkt odcięcia danych
DXA	ang. Dual-Energy X-ray Absorptiometry – densytometria metodą podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego
ECOG	ang. Eastern Cooperative Oncology Group – wschodnia grupa kooperacyjna ds. onkologii
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EQ-VAS	ang. EuroQol-visual analogue scale – wizualno-analogowa skala jakości życia
FAERS	ang. FDA Adverse Event Reporting System – system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA
FDA	ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. good clinical practice – dobra praktyka kliniczna
GIST	ang. gastrointestinal stromal tumors – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
GKS	glikokortykosteroidy
HαT	ang. hereditary α-trypasemia – dziedziczna alfa-tryptazemia
IgE	Immunoglobuliny E
IHE	ang. Institute of Health Economics – instytut ekonomiki zdrowia
IQR	ang. interquartile range – rozstęp międzykwartylowy
IS	istotność statystyczna
ISM-SAF	ang. indolent systemic mastocytosis symptom assessment form – kwestionariusz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej
ITT	ang. intention-to-treat – populacja z zamiarem leczenia
OBS	okres obserwacji
MCMC	ang. Markov Chain Monte Carlo – metody Monte Carlo oparte na teorii łańcuchów Markowa

Skrót	Rozwinięcie
MC-QoL	ang. Mastocytosis Quality of Life Questionnaire – kwestionariusz jakości życia dla chorych na mastocytozę
MD	ang. mean difference – wskaźnik różnicy średnich
MeSH	Medical Subject Headings
n	liczba obserwacji lub zdarzeń
N	całkowita liczba chorych
n/d	nie dotyczy
n/o	nie obliczano
NA	ang. not applicable – nie dotyczy
NCI	ang. National Cancer Institute – Narodowy Instytut Raka
NNH	ang. number needed to harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. number needed to treat – liczba których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NS	ang. not significant – różnica nieistotna statystycznie
OR	ang. odds ratio – iloraz szans
PGIC	ang. patient global impression of change – skala ogólnego wrażenia zmiany u chorego
PGIS	ang. patient global impression of severity – skala ogólnego wrażenia ciężkości u chorego
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcomes, study design – populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PINP	ang. Procollagen Type I N-Terminal Propeptide – N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I
PLC	placebo
PP	ang. per-protocol – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROM	ang. patient-reported outcome measures – punkty końcowe zgłaszane przez chorych
QD	łac. quaque die – raz dziennie
RCT	ang. randomized controlled trial – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. risk difference – różnica ryzyka
RMP	ang. risk management plan – plan zarządzania ryzykiem
RWE	ang. real-world evidence – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	ang. serious adverse events – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SF-12	ang. The 12-item Short Form Survey – 12-domenowa skrócona ankieta dotycząca zdrowia
TRAcP-5b	ang. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b – kwaśna fosfataza oporna na winian, izoforma 5b
TRAE	ang. treatment-related adverse events – działania niepożądane związane z leczeniem

Skrót	Rozwinięcie
TSS	ang. total symptom score – całkowity wynik dot. objawów
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAF	ang. variant allele fraction – częstość alleliczna wariantu
WHO UMC	ang. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Ayvakyt® (awaprytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na indolentną mastocytozę układową (ISM) z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym. wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego* (APD Ayvakyt® 2026). Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 2016), *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5. (Higgins 2024)

POPULACJA

Dorośli chorzy na indolentną mastocytozę układową (ISM) z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Ayvakyt®.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

INTERWENCJA

Awaprytynib (AVA) stosowany w leczeniu ISM.

Wskazanie

Terapia produktem leczniczym Ayvakyt® jest wskazana m.in. w leczeniu dorosłych chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

Dawkowanie

Zgodnie z ChPL Ayvakyt® zalecana dawka dla wnioskowanej populacji wynosi 25 mg w postaci doustnej przyjmowana raz na dobę.

Mechanizm działania

Awaprytynib (AVA) jest inhibitorem kinazy typu 1, który w warunkach *in vitro* wykazywał aktywność biochemiczną wobec produktów mutacji *KIT* D816V związanych z opornością na imatynib, sunitynib i regorafenib. W testach komórkowych AVA hamował autofosforylację produktów mutacji D816V dla genu *KIT*, hamował proliferację w liniach komórkowych (w tym mastocytomy mysiej i ludzkiej białaczki mastocytowej) produktów mutacji genu *KIT*, a także działanie hamujące wzrost w modelu ksenograftowym mysiej mastocytomy z mutacją w eksonie 17 genu *KIT*.

KOMPARATOR

Leczenie objawowe, które może być definiowane także jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC) i obejmuje m.in. blokery receptora H₁ i H₂, inhibitory pompy protonowej, kortykosteroidy oraz epinefrynę.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- objawy i oznaki ISM;
- ocena obciążenia komórkami tucznymi;
- jakość życia chorych;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne;
- Badania, w których udział brało więcej niż 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Przegląd systematyczny dla awaprytynibu

Zidentyfikowano 2 badania pierwotne spełniające kryteria włączenia:

- badanie *PIONEER* – randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania AVA + BSC z PLC + BSC;
- badanie *AVATAR* – badanie RWE dotyczące oceny skuteczności leczenia AVA.

Badanie *PIONEER*

Badanie przeprowadzono na populacji chorych na indolentną mastocytozę układową, którzy charakteryzowali się obecnością objawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy jednoczesnym braku kontroli ≥ 1 objawu początkowego określonego przez badacza, pomimo otrzymania co najmniej dwóch terapii BSC.

W analizie uwzględniono 14 publikacji odnalezionych w przeglądzie literatury oraz dane przedstawione w 3 dokumentach otrzymanych od Wnioskodawcy [redacted] *Sabato 2024*) dla 2. oraz 3. części badania oraz uzupełniając dane przedstawione łącznie dla 1., 2. i 3. części badania.

Dane przedstawiono dla okresu obserwacji 24 tygodnie, 48 tygodni, ok. 96 tygodni (ok. 2 lata) oraz ok. 144 tygodni (ok. 3 lata).

Badanie *AVATAR*

Badanie przeprowadzono z udziałem chorych na indolentną mastocytozę układową, w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem dla AVA. Przedstawiono wyniki opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Badanie *PIONEER*

Wyniki badania *PIONEER* wskazują na wysoką skuteczność AVA stosowanego w skojarzeniu z BSC w porównaniu do PLC w skojarzeniu z BSC w ocenie punktów końcowych kluczowych w przebiegu ISM.

Wykazano istotnie statystycznie większą redukcję objawów ISM (całkowity wynik dot. objawów – TSS w kwestionariuszu ISM-SAF) przy zastosowaniu AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC

w czasie do 24. tygodni. W perspektywie długoterminowej nasilenie i częstość objawów choroby oceniane w skali ISM-SAF ulegały dalszej stopniowej redukcji do 48., 96. i do 144. tygodnia badania *PIONEER*.

Na wyraźną korzyść ze stosowania AVA w skojarzeniu z BSC wskazuje również osiągnięcie istotnej klinicznie redukcji objawów wg kwestionariusza ISM-SAF (redukcja $\geq 30\%$ względem wartości początkowych) przez istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie AVA + BSC (ok. 45%) w porównaniu do PLC + BSC (ok. 30%) po 24 tygodniach badania. Stosowanie AVA + BSC do 48. tygodnia skutkowało dalszą poprawą i osiągnięciem tego efektu zdrowotnego u niemal 60% chorych.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Punkt czasowy	AVA + BSC	PLC + BSC	p-wartość
Zmiana wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF w stosunku do wartości początkowych			
24 tyg., średnia (95% CI)	-15,6 (-18,6; -12,6)	-9,0 (-13,5; -5,2)	p=0,003
48 tyg., średnia (SD)	-17,66 (19,32)	n/d	
96 tyg., średnia (SD)	-17,89 (21,89)		
144 tyg., średnia (SD)	-21,87 (19,68)		
Odsetek chorych ze zmianą o ≥30% w stosunku do wartości początkowych w wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF (zmiana istotna klinicznie)			
24 tyg., n (%)	64 (45,4)	21 (29,6)	p=0,009
48 tyg., n(%)	24 (58,5)	n/d	
Skróty: CI – przedział ufności, n – liczba chorych ze zdarzeniem, n/d – nie dotyczy, SD – odchylenie standardowe			

Istotnie statystycznie wyższa skuteczność AVA + BSC została potwierdzona także w analizie innych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z PLC + BSC w czasie do 24. tygodnia. Wyższa skuteczność AVA względem komparatora była widoczna w zakresie markerów stosowanych w ocenie obciążenia komórkami tłuszczowymi, w tym osiągnięcia redukcji stężenia tryptazy w surowicy o $\geq 50\%$ (53,9% vs 0,0% chorych) oraz osiągnięcia redukcji częstości allelicznej wariantu *KIT* D816V w surowicy o $\geq 50\%$ (67,8% vs 6,3% chorych). Mniejsze stężenia tych markerów mogą się wiązać z ograniczeniem aktywacji komórek tłuszczowych oraz z mniejszym ryzykiem progresji ISM do choroby o większym stopniu złośliwości.

Badanie AVATAR

Wyniki obserwacyjnego badania *AVATAR* wskazują na wysoką skuteczność AVA w redukcji nasilenia objawów choroby ocenianej wg kwestionariusza MCT. Zmianę istotną statystycznie względem wartości początkowych oraz uzyskanie kontroli objawów (tj. wynik ≥ 13 punktów w kwestionariuszu MCT) stwierdzono już po 4 tygodniach leczenia ($p < 0,001$). Po 24 tygodniach leczenia AVA uzyskano poprawę wyniku z 7 punktów na początku badania do 16 na 20 punktów możliwych do uzyskania. Wynik ten świadczy o uzyskaniu kontroli objawów ISM oraz o trwałym i stabilnym efekcie klinicznym terapii AVA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Skuteczność AVA została potwierdzona również w ocenie obniżenia stężenia tryptazy w surowicy (mediana po 24 tygodniach wynosiła 6 ng/ml i zawierała się w przedziale wartości docelowych 0-15 ng/ml) oraz w ocenie jakości życia według kwestionariusza MC-QoL (mediana końcowa wyniosła 17 pkt., co świadczy o braku objawów choroby).

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

W czasie trwania badania *PIONEER* odnotowano tylko jeden zgon oceniony jako niezwiązany z leczeniem AVA. W badaniu *PIONEER* ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano z niską częstością.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u ponad dwukrotnie większego odsetka chorych stosujących PLC + BSC (11,3% chorych) w porównaniu do AVA + BSC (5,0% chorych) w czasie 24. tygodni, jednak różnica nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane ogółem występowały z podobną częstością w grupie AVA + BSC oraz PLC + BSC do 24. tygodnia badania.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała, że istotnie statystycznie częściej w grupie AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC występowały: obrzęk obwodowy związany z leczeniem (odpowiednio 6,4% vs 1,4% chorych), obrzęk twarzy oraz zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi, jednak należy podkreślić, iż częstość występowania tych zdarzeń była relatywnie niska – odsetek chorych zgłaszających te zdarzenia nie przekroczył 10%.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały zmiany poznawcze (ang. *cognitive changes*) oraz krwawienie wewnątrzczaszkowe. Zmiany poznawcze były notowane u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach, bez istotnych statystycznie różnic między grupami AVA + BSC (ok. 3% chorych) i PLC + BSC (ok. 4% chorych) do 24. tygodnia badania. W żadnej z grup nie zaobserwowano krwawień wewnątrzczaszkowych.

W perspektywie długoterminowej nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii względem wyników otrzymanych w części 1. badania *PIONEER*. Dane długoterminowe potwierdzają utrzymujący się, akceptowalny profil bezpieczeństwa AVA.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), bazy danych dotyczącej zdarzeń niepożądanych zgłaszanych do FDA (FAERS), europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) oraz centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (WHO UMC).

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Ayvakyt®* i dokumencie wydanym przez FDA w 2024 r. dotyczyły przede wszystkim krwawień wewnątrzczaszkowych, wpływu na czynności poznawcze, zatrzymywania płynów, wydłużenia odstępu QT, stosowania inhibitorów i induktorów CYP3A4, reakcji nadwrażliwości na światło. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia.

Na podstawie dokumentów wydanych przez EMA stwierdzono, że efekt leczenia AVA, wykazany w pojedynczym kluczowym badaniu *PIONEER*, jest uważany za klinicznie istotny. Profil bezpieczeństwa AVA wydaje się akceptowalny i spójny ze wskazaniem nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego oraz zaawansowanej mastocytozy układowej. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii. **Stosunek korzyści do ryzyka dotyczący terapii produktem leczniczym Ayvakyt® oceniony został jako pozytywny.**

WNIOSKI

Analiza skuteczności awaprytynibu względem leczenia objawowego wykazała znamienne przewagę AVA w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych. Wyniki przedstawione w analizie jednoznacznie wskazują na trwałość uzyskanych efektów zdrowotnych w długim okresie obserwacji. Skuteczność AVA potwierdzono również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania ocenianej interwencji i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jej zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Należy także podkreślić, że ISM mimo pozytywnego rokowania oraz niewielkiego potencjału progresji ma znaczący negatywny wpływ na jakość życia chorych. W związku z tym wśród chorych na ISM obserwuje się potrzebę zapewnienia innowacyjnego i skutecznego leczenia. Standardowe leczenie obejmuje wyłącznie leczenie objawowe stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym, które nie modyfikuje przebiegu choroby, tym samym charakteryzując się niewielką skutecznością. Stosowanie terapii wyłącznie objawowej może potencjalnie skutkować progresją do bardziej zaawansowanych odmian mastocytozy układowej. Co więcej, w najnowszych wytycznych dot. ISM awaprytynib jest wskazywany jako preferowana terapia w tej grupie chorych, a niezaspokojona potrzeba w tym zakresie jest podkreślana przez polskich ekspertów klinicznych.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie awaprytynibu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą obecnie metodę w terapii chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Ayvakyt® (awaprytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie Ministra Zdrowia 2023).

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* (Rozporządzenie Ministra Zdrowia 2023) analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* (AOTMiT 2016) oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5 (Higgins 2024).

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy (APD Ayvakyt® 2026).

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa awaprytynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, bazy danych dotyczącej zdarzeń niepożądanych zgłaszanych do FDA (FAERS), URPLW MiPB oraz centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (WHO UMC).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Zidentyfikowane przeglądy literatury oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook (Cook 1997). W przypadku odnalezienia opracowań wtórnych, ich jakość oceniano na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Shea 2017).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad (Jadad et al. 1996). Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration z zastosowaniem narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) (Higgins 2024; Sterne 2019).

Ocenę jakości jednoramiennej części badania przeprowadzono według skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE) (IHE 2016).

W załączniku 0 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (indolentna mastocytota układowa) oraz interwencji badanej (awaprytynib). W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z metodyką badań oraz punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym umożliwiło ujęcie wszystkich typów badań oraz punktów końcowych zdefiniowanych w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu

wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, FAERS, ADRReports oraz URPLWMiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla produktu leczniczego Ayvakyt® (awaprytynib) w leczeniu indolentnej mastocytozy układowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategie wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami dla przeglądu pierwotnego oraz aktualizacji przeglądu zaprezentowano w załączniku 12.1. Natomiast strategię wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych w przeglądzie pierwotnym i jego aktualizacji, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.2.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) <i>Ayvakat</i>®. Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy z populacji pediatrycznej, zaawansowana mastocytoza układowa
Interwencja	<u>Awaprytynib</u> Zgodnie z ChPL zalecana dawka dla dorosłych wynosi 25 mg raz na dobę na czczo. Jest to maksymalna zalecana dawka, której nie należy przekraczać.	Inna niż wymieniona.
	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), obejmujące leczenie objawowe, w tym m.in. blokery receptora H₁ i H₂, inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy i epinefryna.	Niezgodny z założeniami.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ²	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: - objawy i oznaki ISM (według kwestionariusza ISM-SAF); - ocena obciążenia komórkami tucznymi, w tym m.in. zmniejszenie aktywności tryptazy w surowicy, wyniki biopsji szpiku kostnego i skóry; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	Niezgoda z założoną, np. materiały konferencyjne do badań wtórnych.
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz (1): Wyjątek stanowią materiały konferencyjne do publikacji pełnotekstowych badań pierwotnych włączonych do analizy, wyłącznie, gdy zawierają dodatkowe wyniki dla zdefiniowanych punktów końcowych i/lub obejmują wyniki dla dłuższego okresu obserwacji. Komentarz (2): Wyjątek stanowią materiały konferencyjne do badań RWE, w przypadku braku badań obserwacyjnych opublikowanych w pełnym tekście.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Wyniki przeglądu systematycznego

W wyniku pierwotnego przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 263 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku pierwotnego przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLWMIpB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 110 publikacji i rekordów.

Ponadto w analizie pierwotnej w celu uzupełnienia danych dostępnych w publikacjach uwzględniono 3 dokumenty otrzymane od Wnioskodawcy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz uwzględnieniu źródeł przekazanych przez Wnioskodawcę pierwotnie do analizy włączono łącznie 16 publikacji.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie DOWM.4131.1.2026.2.KGr z dnia 16 lutego 2026 r., na prośbę Analityków AOTMiT przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego.

W wyniku aktualizacji przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono łącznie 119 publikacji w formie tytułów i abstraktów, a z baz dodatkowych – 121 rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono ostatecznie 25 publikacji:

- badania pierwotne:
 - 14 publikacji do badania *PIONEER* (Gotlib 2023b, Gotlib 2023a, Akin 2024, Akin 2023, Castells 2023, Castells 2024, Castells 2025, Castells 2026, Giannetti 2024, Giannetti 2026, Maurer 2023, Oude-Elberink 2025, Siebenhaar 2025, Siebenhaar 2026);
 - 1 publikację do badania *AVATAR* (Pyatlova 2025);
- bazy dodatkowe: 7 publikacji⁴ (EMA EPAR 2023, EMA RMP 2025, ChPL Ayvakyt® 2026; FAERS 2026, FDA 2024; ADRReports 2026; WHO UMC 2026);
- materiały otrzymane od Wnioskodawcy – 3: 1 publikację do badania *PIONEER* (Sabato 2024), [REDACTED]
[REDACTED]

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji.

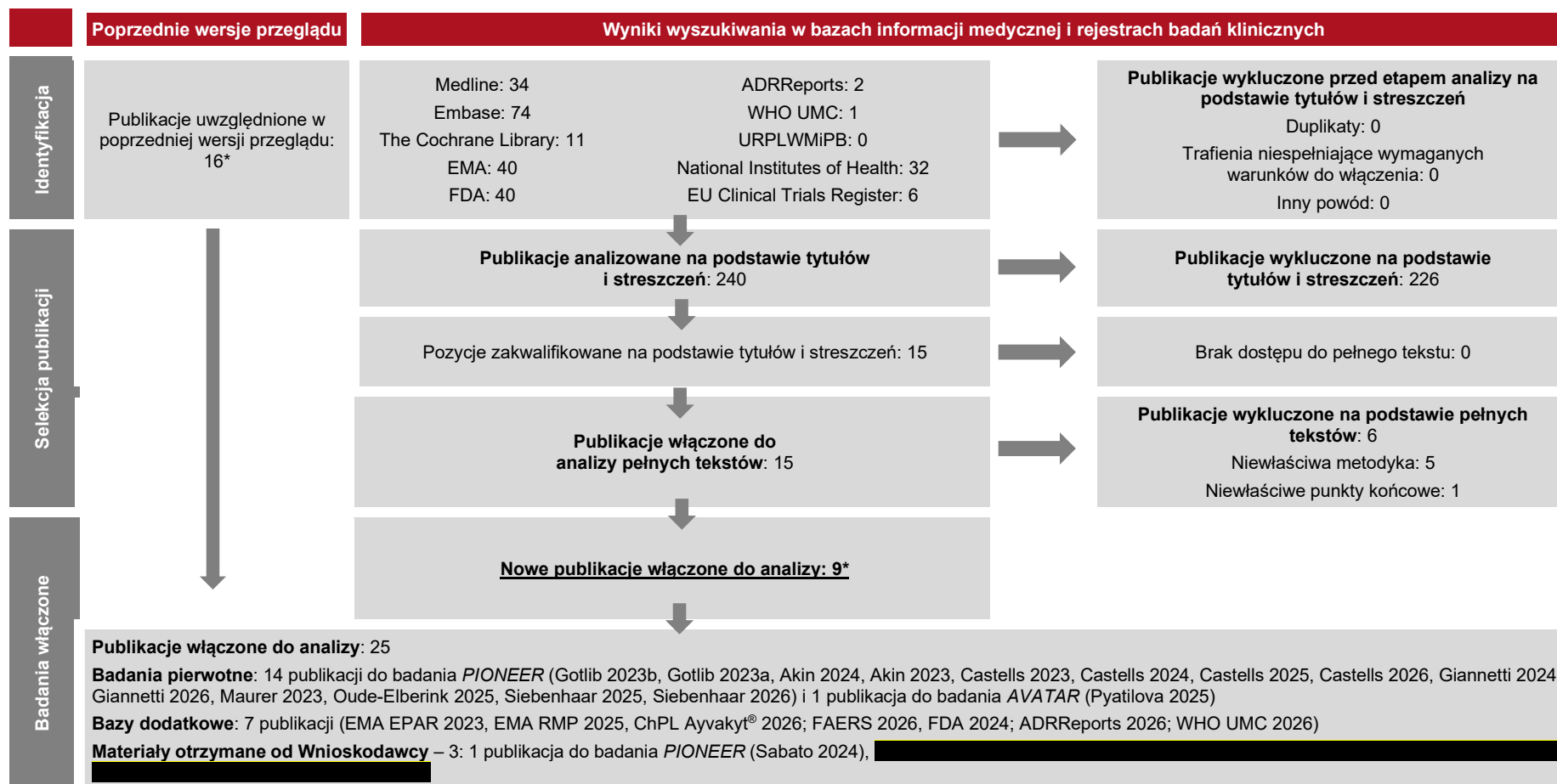
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej w ramach aktualizacji, wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁵ (Rysunek 9) (Page 2021). W załączniku 12.3 przedstawiono diagram PRISMA dla selekcji pierwotnej.

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów w przeglądzie pierwotnym oraz w aktualizacji przedstawiono w załączniku 15.2.

⁴ W aktualizacji przeglądu odnaleziono dokument ChPL Ayvakyt® 2026 oraz 2 rekordy zidentyfikowane w bazach dodatkowych (ADRReports 2026, WHO UMC 2026), na podstawie których zaktualizowano dane raportowane w analizie klinicznej. Nie zostały one uwzględnione jako nowo odnalezione publikacje na etapie aktualizacji

⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja



*w aktualizacji przeglądu odnaleziono dokument ChPL Ayvakyt® 2026 oraz 2 rekordy zidentyfikowane w bazach dodatkowych (ADRReports 2026, WHO UMC 2026), na podstawie których zaktualizowano dane raportowane w analizie klinicznej. Nie zostały one uwzględnione jako nowo odnalezione publikacje na etapie aktualizacji

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań będących przeglądami systematycznymi, spełniających kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5, zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* (Rozporządzenie Ministra Zdrowia 2023).

W związku z tym w ramach analizy nie przedstawiono opisu tego rodzaju opracowań.

3.6.2. Badania pierwotne

Ostatecznie do analizy włączono 1 badanie RCT (*PIONEER*) oraz 1 badanie RWE (*AVATAR*).

Badanie *PIONEER*

Do analizy włączono jedno badanie pierwotne, będące randomizowanym, klinicznym, kontrolowanym placebo badaniem rejestracyjnym dla awaprytynibu we wnioskowanym wskazaniu, tj. badanie *PIONEER*.

Jest to badanie, które składało się z 3 części. W ramach analizy przedstawiono wyniki dla randomizowanej 2. części badania porównującej skuteczność i bezpieczeństwo AVA 25 mg raz dziennie w skojarzeniu z BSC (AVA + BSC) względem PLC w skojarzeniu z BSC (PLC + BSC) oraz dla części 3. badania, będącej długoterminowym przedłużeniem badania, w którym wszyscy chorzy przyjmowali AVA + BSC. W ramach analizy nie uwzględniono danych z publikacji dotyczących wyłącznie części 1. badania *PIONEER* obejmującego eskalację dawki AVA, z uwagi na zbyt małą liczbą chorych przyjmujących AVA w dawce 25 mg QD, tj. zalecanej w ChPL dawce dla dorosłych. Przedstawiono natomiast dane łącznie dla wszystkich chorych stosujących AVA w dawce 25 mg QD w ramach części 1., 2. oraz 3. badania⁶. W obu grupach w badaniu stosowano BSC, obejmujące terapie blokujące działanie histaminy w receptorach H₁ i H₂, inhibitory pompy protonowej, inhibitory osteoklastów, antagonistów receptora leukotrienowego, kortykosteroidy, kromolin sodu oraz inne stabilizatory komórek tucznych, takie jak terapia przeciwciałami IgE (immunoglobuliny E), omalizumab i epinefryna.

⁶ Zgodnie z protokołem badania *PIONEER* w ramach 3. części badania możliwe było zwiększenie dawki AVA do 50 mg dziennie przy spełnieniu wymagań opisanych w załączniku 12.4.1.

Populacja objęta badaniem *PIONEER* to dorośli chorzy na indolentną mastocytozę układową. Chorzy charakteryzowali się obecnością objawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy jednoczesnym braku kontroli ≥ 1 objawu początkowego określonego przez badacza, pomimo otrzymania co najmniej dwóch terapii BSC. Nasilenie objawów określano w oparciu o całkowity wynik dot. objawów (TSS) zgodnie z kwestionariuszem ISM-SAF w badaniu przesiewowym⁷. Populacja chorych objętych badaniem jest zgodna z populacją wnioskowaną. Dane demograficzne na początku badania były zrównoważone między grupami.

Wyniki z badania *PIONEER* zaprezentowano w oparciu o 15 zidentyfikowanych publikacji (Gotlib 2023b; Gotlib 2023a; Sabato 2024; Maurer 2023; Giannetti 2026; Giannetti 2024; Castells 2026; Castells 2025; Castells 2024; Castells 2023; Akin 2023; Akin 2024; Oude-Elberink 2025; Siebenhaar 2026; Siebenhaar 2025).

Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 tyg. w 2. części badania oraz 5 lat w 3. części badania. Część 3. badania nie została jeszcze zakończona. Wyniki z 1. i 2. części badania *PIONEER* przedstawiono dla data odcięcia danych to 23.06.2022 r. Uzupełniając przedstawiono wyniki łączne dla 1., 2. oraz 3. badania dla daty odcięcia danych 17.11.2023 r., 08.03.2024 r. oraz 20.09.2024 r. (najdłuższa mediana okresu obserwacji ok. 35,3 mies.).

Badanie AVATAR

Dodatkowo do analizy włączono badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie AVATAR. Wyniki badania opublikowano wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego *Pyatilova 2025*.

⁷ Zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia w badaniu *PIONEER* uczestniczyli chorzy na ISM o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w badaniu przesiewowym, jednak wynik zgłaszany na początku badania mógł być inny. Do badania ostatecznie włączono 8,5% (n=18) chorych ogółem, którzy charakteryzowali się objawami ISM o nasileniu łagodnym zgodnie z wyjściowym wynikiem TSS według kwestionariusza ISM-SAF.

Są to pierwsze dostępne dane dostarczające dowodów skuteczności stosowania awaprytynibu u chorych na ISM w ramach praktyki klinicznej.

Pierwsze wyniki z badania *AVATAR* zaprezentowano dla 24 tygodni okresu obserwacji. Z uwagi na charakter abstraktu konferencyjnego, opis metodyki badania był ograniczony. Przyjęto jednak założenie, że AVA w ramach badania RWE powinien być stosowany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, a tym samym populacja powinna odzwierciedlać populację docelową dla wnioskowanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna oraz ocena jakości badań została przedstawiona w załączniku 12.4.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	PIONEER		AVATAR
	2. część	3. część	
Typ badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 2; <u>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</u> <u>Podjęcie do testowanej hipotezy: superiority</u>	Otwarte, długoterminowe przedłużenie fazy 2 badania <u>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</u> <u>Podjęcie do testowanej hipotezy: n/d</u>	Badanie RWE <u>Klasyfikacja AOTMiT: IVA;</u> <u>Podjęcie do testowanej hipotezy: n/d</u>
Ocena wiarygodności	<u>RoB2:</u> niskie ryzyko błędu <u>Jadad:</u> 5/5	<u>IHE:</u> 19/20 (brak zaślepienia)	<u>Odstąpiono od oceny z uwagi na brak publikacji pełnotekstowej.</u>
Okres obserwacji	24 tyg. (DCO: 23.06.2022 r.)	5 lat (aktualnie dostępne dane dla 48., 96. i 144 tyg., ostatni DCO: 20.09.2024 r.)	24 tyg.
Populacja	Dorośli chorzy na indolentną mastocytotę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i brakiem kontroli ≥ 1 objawu początkowego określonego przez badacza, pomimo otrzymania co najmniej dwóch leków BSC		Dorośli chorzy na indolentną mastocytotę układową z brakiem kontroli objawów (MCT <13 pkt.)
Liczebność populacji ⁸	Grupa badana: N = 141 Grupa kontrolna: N = 71	N = 201 ⁹	N=15
Interwencja (AVA + BSC)	AVA w dawce 25 mg, p.o. raz dziennie przez 24 tyg.	AVA w dawce 25 mg p.o. raz dziennie przez okres do 5 lat, z możliwością zwiększenia dawki do 50 mg p.o. raz dziennie (kryteria zwiększania dawki przedstawiono w załączniku 12.4.1)	AVA w dawce 25 mg p.o.
Komparator (PLC + BSC)	PLC	n/d	n/d
Leczenie wspomagające	BSC obejmujące terapie blokujące działanie histaminy w receptorach H ₁ i H ₂ (np. cetyryzyna, hydroksyzyna, rupatadyna, ketotifen), inhibitory pompy protonowej (np. pantorazol, rabeprazol, omeprazol), inhibitory osteoklastów (np. bisfosfoniany, denosumab), antagoniści receptora leukotrienowego (montelukast, zafirlukast), kortykosteroidy (<20 mg prednizonu lub leczenie równoważne), kromolin sodu		b/d

⁸ Łącznie w ramach 1., 2. i 3. części badania PIONEER 226 chorych przyjmowało AVA + BSC

⁹ Chorzy, którzy ukończyli 2. część badania i kwalifikowali się do 3. części badania. Jeden chory z grupy AVA + BSC w 2. części badania zrezygnował z dalszego udziału w badaniu PIONEER. W 3. części badania uczestniczyli także chorzy, którzy ukończyli 1. część badania, stanowiącą fazę eskalacji dawki. Zgodnie z kryteriami PICOS dane z publikacji dotyczących wyłącznie 1. części badania PIONEER nie zostały włączone do analizy, jednak dane dla tych chorych zostały ujęte w ramach łącznej analizy dla wszystkich chorych stosujących AVA + BSC (N=226) w najdłuższym dostępnym obecnie DCO

Badanie	PIONEER		AVATAR
	2. część	3. część	
	i inne stabilizatory komórek tucznych, takie jak terapia przeciwciałami IgE, omalizumab, epinefryna.		

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji do badania *PIONEER* (Gotlib 2023b; Gotlib 2023a; Sabato 2024; Maurer 2023; Giannetti 2026; Giannetti 2024; Castells 2026; Castells 2025; Castells 2024; Castells 2023; Akin 2023; Akin 2024; Oude-Elberink 2025; Siebenhaar 2026; Siebenhaar 2025) oraz badania *AVATAR* (Pyatilova 2025).

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonym badaniu klinicznym. Szczegółowy opis punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 12.4.1 i 12.4.2. Informację na temat sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Głównym celem terapii ISM jest kontrola choroby poprzez ograniczanie objawów oraz poprawę jakości życia związanej z mastocytotą. Ponadto stężenie tryptazy i częstość alleliczna wariantowego *KIT* D816V mogą być stosowane w celu oceny nacieku komórkami tucznyymi, a także potencjalnej redukcji objawów. Biopsja szpiku kostnego powinna być wykonywana tylko przy obecności objawów typu B dot. szpiku kostnego obejmujących >30% komórek tucznych w badaniu histopatologicznym szpiku kostnego, mieloproliferację lub oznaki dysmiejotocytosis (Pyatilova 2022). Biorąc pod uwagę te aspekty, odpowiedź na leczenie w przypadku chorych z ISM powinna być oceniana przede wszystkim w oparciu o punkty końcowe zgłaszane przez chorych (PROM).

W związku z powyższym uznano, że w ramach *Analizy klinicznej* dla awaprytynibu stosowanego w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- punkty końcowe związane z objawami ISM, w tym bólem brzucha, nudnościami, biegunką, plamami skórnymi, swędzeniem, zaczerwienieniem, zmęczeniem, bólem kości, mgłą mózgową, bólem głowy i zawrotami głowy);
- wyniki badań laboratoryjnych, w tym ocena stężenia tryptazy, częstość alleliczna wariantowego (VAF) *KIT* D816D, częstość występowania komórek tucznych;
- zmianę w stosowaniu leczenia objawowego;
- ocenę jakości życia związanej ze stanem zdrowia (np. zgodnie z kwestionariuszem jakości życia w mastocytocie, tj. MC-QoL);
- profil bezpieczeństwa (w tym ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane związane ze zmianami poznawczymi i krwawieniami wewnątrzczaszkowymi).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają klinicznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te

umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą (Jani 2005; 2004). Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W badaniu *PIONEER* analizowano jako pierwszorzędowy punkt końcowy zmianę w wyniku TSS w kwestionariuszu ISM-SAF. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe były oceniane zgodnie z procedurą hierarchiczną w następującej kolejności:

1. odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją poziomu tryptazy w surowicy;
2. odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją VAF *KIT* D816V we krwi obwodowej (lub poniżej poziomu wykrywalności, tj. $< 0,02\%$ przy użyciu cyfrowej reakcji łańcuchowej polimerazy kropelkowej w przypadku chorych z wykrywalną mutacją na początku badania);
3. odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją wyniku TSS;
4. odsetek chorych z $\geq 30\%$ redukcją wyniku TSS;
5. odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją obciążenia komórkami tucznymi w biopsji rdzenia szpiku kostnego (lub eliminacją znanych agregatów komórek tucznych na początku badania).

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Definicja
Skuteczność	
Zmiana wyniku w skali ISM-SAF (Badanie <i>PIONEER</i>)	<u>Pierwszorzędownym punktem końcowym</u> w badaniu była średnia zmiana TSS (zakres punktów od 0 do 110) względem wartości początkowych, oceniana do 24. tyg. z wykorzystaniem kwestionariusze ISM-SAF. Wynik TSS obejmuje 11 domen dot. nasilenia objawów. Dla każdego punktu czasowego TSS analizowano jako średnią zsumowanych dziennych wyników z ostatnich 14 dni. Kwestionariusz ISM-SAF obejmuje 12 domen. Objawy oceniane w ramach ISM-SAF obejmują ból kości, ból brzucha, nudności, wysypkę, świąd, uderzenia gorąca, zmęczenie, zawroty głowy, mgłę mózgową (tj. upośledzenie pamięci i / lub trudności z koncentracją / przetwarzaniem informacji), ból głowy oraz biegunkę. Chory ocenia nasilenie 11 objawów ISM oraz częstość występowania biegunki w czasie 24 godzin. Punktacja dotycząca nasilenia objawów zawiera się w przedziale od 0 (brak objawów) do 10 (objaw charakteryzuje się najgorszą możliwą częstością / nasileniem). <u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe</u> oceniane do 24. tygodnia (cykl 7, dzień 1 leczenia) w populacji ITT, obejmowały odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją wyniku TSS względem wartości początkowych; <u>Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym</u> była zmiana w ocenie dla głównego objawu wg ISM-SAF (zdefiniowanego jako najcięższy objaw z najwyższym wynikiem na początku badania u każdego chorego) względem wartości początkowych. Po zakończeniu części 2. badania, chorzy, którzy nadal otrzymywali AVA (łącznie przez 48 tygodni) oraz ci, którzy zmienili leczenie z PLC na AVA (otrzymali 24 tygodnie leczenia) w części 3., byli oceniani pod kątem średniej zmiany TSS oraz $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcji wyniku TSS po kolejnych 24 tygodniach.
	Kierunek zmian: niższe wyniki wskazują na mniejsze nasilenie objawów a tym samym skuteczniejsze leczenie (Gotlib 2023b). Istotność kliniczna: Kwestionariusz ISM-SAF został opracowany przez sponsora badania przy udziale globalnych organów regulacyjnych, chorych i ekspertów z obszaru terapeutycznego i jest dostępny do użytku badawczego (Gotlib 2023b). Został on stworzony w oparciu o ankiety z doświadczonymi klinicystami oraz wywiady z chorymi na ISM, którzy wskazali najważniejsze objawy i oznaki ISM. Ankieta została następnie testowo przeprowadzona wśród chorych na ISM w celu jej zweryfikowania (Taylor 2021). W odniesieniu do kwestionariusza ISM-SAF została przeprowadzona także ocena psychometryczna w oparciu o wyniki badania <i>PIONEER</i>, która wskazała na wiarygodność, trafność oraz wrażliwość skali używanej w populacji docelowej (Shields 2023; Padilla 2021). Wskazuje to na wysoką wartość kwestionariusza w badaniach klinicznych a także w zakresie oceny potencjalnych korzyści z leczenia dla klinicystów (Akin 2022; Pyatilova 2022). Zmniejszenie TSS o 30% zostało określone jako konserwatywne oszacowanie klinicznie istotnej odpowiedzi dla poszczególnych chorych (tj. znaczącej zmiany w obrębie osoby) przy użyciu ustalonej analizy interpretacji wyników, takiej jak metody oparte na kotwicach. Próg 30% redukcji jest zgodny z kryteriami odpowiedzi na leczenie ISM zaproponowanymi przez europejską sieć zajmującą się badaniami nad mastocytozą (ang. <i>European Competence Network on Mastocytosis</i>) i amerykańską inicjatywę ds. chorób komórek tucznych (ang. <i>American Initiative in Mast Cell Diseases</i>) (Gotlib 2023b; Pyatilova 2022). Zmniejszenie TSS o 50%, będące jeszcze bardziej konserwatywną miarą korzyści z leczenia (Gotlib 2023b; Pyatilova 2022).

Punkt końcowy	Definicja
Ocena kontroli choroby wg kwestionariusza MCT (Badanie AVATAR)	MCT to krótki, zwalidowany, swoisty dla mastocytozy kwestionariusz samoopisowy, służący do oceny kontroli choroby u dorosłych osób z niezaawansowaną postacią choroby. Kwestionariusz MCT składa się z 5 pytań, obejmujących okres ostatnich 2 tygodni. Pytania dotyczą następujących obszarów: • nasilenie objawów (np. świąd, zaczerwienienie lub obrzęk skóry, napadowe zaczerwienienie skóry (ang. <i>flushing</i>), biegunka, bóle brzucha, bóle mięśni lub stawów, zmęczenie, ból głowy, trudności z koncentracją); • nieprzewidywalność występowania objawów; • wpływ emocjonalny (smutek, frustracja z powodu choroby); • wpływ na codzienne funkcjonowanie; • subiektywna kontrola choroby (w kontekście leczenia i modyfikacji zachowań). Każde z pytań punktowane jest od 0 do 4 punktów. Łącznie 0-20 pkt. (Siebenhaar 2025b). Kierunek zmian: im wyższy wynik, tym większa kontrola objawów i skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: wynik ≥ 13 pkt. świadczy o kontroli choroby. Kwestionariusz MCT stanowi użyteczne narzędzie oceny kontroli mastocytozy oraz monitorowania odpowiedzi na terapię w praktyce codziennej i badaniach klinicznych (Siebenhaar 2025b).
Zmiana stężenia tryptazy (Badanie PIONEER i badanie AVATAR)	Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją stężenia tryptazy w surowicy stanowił <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u>, testowany hierarchicznie i oceniany centralnie od wartości początkowej do 24. tygodnia (cykl 7, dzień 1 leczenia) w populacji ITT. Kierunek zmian: im wyższa częstość osiągania przez chorych redukcji stężenia tryptazy, tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: prawidłowe stężenie tryptazy w surowicy zawiera się w przedziale od 0 do 15 ng/ml u zdrowych osób dorosłych pochodzenia kaukaskiego (Valent 2024). U zdecydowanej większości chorych na dowolny podtyp mastocytozy układowej stwierdza się podwyższone stężenie tryptazy w surowicy, a tryptaza jest markerem aktywacji komórek tucznych. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, a całkowite stężenie tryptazy w surowicy przekraczające 20 ng/ml stanowi kryterium mniejsze w rozpoznaniu mastocytozy układowej (NCCN 2026).
Zmiana VAF KIT D816V (Badanie PIONEER)	Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją VAF KIT D816V we krwi obwodowej (lub poniżej poziomu wykrywalności $<0,02\%$ przy użyciu cyfrowej reakcji łańcuchowej polimerazy kropelkowej u chorych z wykrywalną mutacją na początku badania), stanowiła <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u>, testowany hierarchicznie i oceniany centralnie względem wartości początkowych w 24. tygodniu badania (cykl 7, dzień 1 leczenia) w populacji ITT. Kierunek zmian: im częstsza redukcja VAF KIT D816V we krwi obwodowej, tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: ponad 90% przypadków mastocytozy układowej zawiera patogenne mutacje KIT, w szczególności KIT D816V. Zmniejszenie występowania częstości allelicznej może świadczyć o skuteczności leczenia (Craig 2020). Częstość alleliczna wariantu KIT D816V jest jednym z czynników zwiększających ryzyko progresji ISM do choroby o wyższym stopniu złośliwości (Hus 2020).
Częstość zmniejszenia nacieku komórek tucznych	Odsetek chorych z $\geq 50\%$ zmniejszeniem nacieku komórek tucznych (lub eliminacją znanych początkowych agregatów komórek tucznych) w biopsji rdzenia szpiku kostnego stanowił <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u>, testowany hierarchicznie i oceniany względem wartości początkowych centralnie w 24. tygodniu badania (cykl 7, dzień 1 leczenia) w populacji ITT.

Punkt końcowy	Definicja
(Badanie <i>PIONEER</i>)	Odsetkowa zmiana nacieku szpiku kostnego oraz tkanki skórnej (w tym odsetek komórek tłuszcznych CD30+ w zmianach skórnych) oceniane na podstawie wyników biopsji były <u>dodatkowymi drugorzędowymi punktami końcowymi</u>. Kierunek zmian: im wyższy odsetek chorych ze zmniejszonym naciekiem komórkami tłuszcznymi tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: znaczne nagromadzenie komórek tłuszcznych oraz wykazanie w badaniu szpiku kostnego lub innych organów poza skórą co najmniej 25% komórek tłuszcznych o nieprawidłowym wyglądzie lub nieprawidłowo uformowanych stanowi podstawę do rozpoznania mastocytozy układowej. Częstość występowania komórek tłuszcznych jest więc istotnym klinicznie punktem końcowym (NCCN 2026). Obecność komórek tłuszcznych w rozmazach szpiku kostnego (≥5%) jest czynnikiem ryzyka progresji do mastocytozy układowej o wyższym stopniu złośliwości oraz wpływającym na ryzyko krótszego przeżycia (Hus 2020). Objawy skórne, powodowane przez nagromadzenie komórek tłuszcznych w skórze są często oceniane przez chorych jako najbardziej obciążające (Zeiger 2025), więc redukcja nacieków skórnych jest istotna z punktu widzenia chorych. Co więcej, jednym z kryteriów rozpoznania mastocytozy układowej może być ekspresja markerów CD30 na powierzchni komórek tłuszcznych (NCCN 2026).
Zmiana w stosowaniu BSC (Badanie <i>PIONEER</i>)	Zmiana częstości stosowania terapii BSC była <u>dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym</u> badania. Kierunek zmian: redukcja częstości stosowania terapii BSC lub jej przerwanie wskazuje na skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: przyjmowane przez chorych leki stosowane w ramach leczenia BSC mogą wywoływać działania niepożądane, a u wielu chorych objawy indolentnej mastocytozy układowej są odporne na obecnie dostępne opcje leczenia. Ocena zmian w stosowaniu terapii BSC jest zatem istotnym punktem końcowym z perspektywy chorych (Gotlib 2023b).
Ocena zmian skórnych (Badanie <i>PIONEER</i>)	Wśród chorych ze zmianami skórnymi podczas badania przesiewowego zostały wykonane fotografie na początku badania oraz co 12 tyg. w czasie leczenia do 48 tyg. części 3. badania w celu oceny poprawy w zakresie objawów skórnych. Zdjęcia były oceniane przez zaślepioną komisję ds. oceny stanu skóry pod kątem odpowiedzi na leczenie. Oceniana była zmiana powierzchni ciała pokrytej zmianami związanymi z mastocytozą układową i zmiana pigmentacji zmian skórnych. Kierunek zmian: redukcja powierzchni oraz pigmentacji zmian skórnych wskazuje na skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: objawy skórne są częstymi objawami obserwowanymi wśród wszystkich chorych na ISM. Co więcej, zgodnie z danymi z badania ankietowego przeprowadzonego wśród chorych na ISM dot. obciążenia chorych objawy związane ze skórą są oceniane przez chorych jako charakteryzujące się największym nasileniem (Zeiger 2025). W związku z tym redukcja objawów skórnych jest istotnym, z perspektywy chorych, celem terapii.
Ocena objawów kostnych (Badanie <i>PIONEER</i>)	W ramach długoterminowej obserwacji w badaniu <i>PIONEER</i> oceniano zmianę gęstości mineralnej kości. Wyniki raportowano w postaci zmiany odsetkowej względem wartości początkowych. Oceniano także stężenie markera tworzenia kości (N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I) – marker aktywności osteoblastów. Kierunek zmian: zwiększenie gęstości kości wskazuje na skuteczniejsze leczenie. Zwiększenie stężenia N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I wskazuje na skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: zgodnie z kryteriami klasyfikacji WHO, osteoliza oraz ból kości stanowią objawy typu C, sugerują obecność zmian narządowych wskutek nacieczenia nowotworowego. Zatem zmniejszenie gęstości mineralnej kości oraz markerów związanych z

Punkt końcowy	Definicja
	tworzeniem kości to istotne punkty końcowe, umożliwiające ocenę zaawansowania choroby (Bojahr 2022). Utrzymanie bądź poprawa kondycji kości to istotny klinicznie punkt końcowy.
Jakość życia	
Kwestionariusz SF-12 (Badanie PIONEER)	Jakość życia oceniana za pomocą 12-domenowej skróconej ankiety dotyczącej zdrowia (SF-12) stanowiła <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> . Wyniki zawierają w zakresie od 0 do 100.
	Kierunek zmian: wyższe wyniki wskazują na lepsze funkcjonowanie w zakresie zdrowia fizycznego i psychicznego, a tym samym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: według danych literaturowych, minimalna klinicznie istotna zmiana dla kwestionariusza SF-12 to 7,2 dla komponenty sprawności fizycznej SF-12 i 6,3 dla komponenty zdrowia psychicznego (Jacquet 2021).
Kwestionariusz MC-QoL (Badanie PIONEER i badanie AVATAR)	Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza MC-QoL stanowiła <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu PIONEER. Narzędzie obejmuje 27 części, które składają się na 4 domeny, w ramach których oceniane są objawy, emocje, funkcjonowanie społeczne oraz domenę skórna. Oceny dokonuje się na 5-cio punktowej skali w oparciu o odczucia chorych z mijających 2 tygodni, a ostateczny wynik zawiera się w zakresie od 0 do 100. Nasilenie objawów zdefiniowano jako ciężkie (>60 punktów), umiarkowane (od 40,1 do 60 punktów), łagodne (od 20,1 do 40 punktów) oraz brak objawów (≤20 punktów).
	Kierunek zmian: niższe wyniki wskazują na lepsze funkcjonowanie, a tym samym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: nie odnaleziono informacji na temat wartości MCID, jednakże MC-QoL jest pierwszym specyficznym dla choroby kwestionariuszem HRQoL dla dorosłych chorych ze skórą i indolentną mastocytozą układową. Ten krótki, zweryfikowany i wiarygodny instrument służy jako cenne narzędzie w badaniach klinicznych i rutynowej opiece nad chorymi (Siebenhaar 2016).
Kwestionariusz EQ-VAS (Badanie PIONEER)	Jakość życia oceniana za pomocą europejskiej wizualno-analogowej skali jakości życia (EQ-VAS) stanowiła <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> . Skala obejmuje ocenę mobilności, zdolność do samoopieki, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. Nasilenie każdego z elementów jest oceniane w skali od 1 (brak problemów lub niewielkie nasilenie objawu) do 5 (brak zdolności do aktywności lub ekstremalnie duże nasilenie), Wyniki zawierają w zakresie od 0 do 100.
	Kierunek zmian: wyższe wyniki wskazują na lepsze funkcjonowanie/ogólny stan chorego, a tym samym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: nie odnaleziono informacji na temat wartości MCID w analizowanej populacji, MCID dla jakości życia związanej ze zdrowiem często zawiera się w zakresie 0,2-0,5-krotności odchylenia standardowego wartości początkowej (McHorney 2020).
Kwestionariusz PGIC (Badanie PIONEER)	Postrzeganie nasilenia objawów zgłaszane przez chorych w skali PGIC obejmuje ocenę objawów choroby w wybranym punkcie czasowym. Jest to skala obejmująca 2 części, które umożliwiają ocenę ograniczeń aktywności, objawów, emocji oraz ogólnej jakości życia. Pierwsza część wskazuje na ogólną ocenę poprawy wg chorego, w skali od 1 (brak zmian) przez 3 (niewielka poprawa, jednak brak zauważalnej zmiany) do 7 (znacząca poprawa). Druga część umożliwia ocenę poprawy w stosunku do rozpoczęcia terapii w klinice i oceniana jest w skali od 0 (dużo lepiej) do 10 (dużo gorzej). Obie części skali raportowane są osobno i były oceniane przy każdej wizycie w części 1. i 2. badania.

Punkt końcowy	Definicja
	Kierunek zmian: wyższe wyniki w 1. części skali wskazują lepszą ocenę a tym samym skuteczniejsze leczenie, natomiast wyższe wyniki w 2. części skali wskazują na pogorszenie a tym samym mniej skuteczne leczenie. Istotność kliniczna: kwestionariusz PGIC jest szeroko używany w celu oceny ogólnego odczucia chorego w odniesieniu do korzyści płynących z leczenia (Eremenco 2022)
Kwestionariusz PGIS (Badanie <i>PIONEER</i>)	Postrzeganie objawów choroby zgłaszane przez chorych w kwestionariuszu PGIS obejmuje ocenę objawów choroby w wybranym punkcie czasowym. Ocenę objawów choroby określa się w skali od 0 (brak objawów) do 4 (bardzo ciężkie nasilenie objawów, objawów nie da się zignorować). Wyniki są oceniane przy każdej wizycie w części 1. i 2. badania. Kierunek zmian: niższe wyniki wskazują niższe nasilenie objawów a tym samym skuteczniejsze leczenie Istotność kliniczna: kwestionariusz PGIS jest szeroko używana w celu oceny ogólnego odczucia chorego w odniesieniu do korzyści płynących z leczenia (Eremenco 2022; Gotlib 2023b)
Profil bezpieczeństwa	
Bezpieczeństwo (Badanie <i>PIONEER</i>)	Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek badanego leku. Zdarzenia niepożądane (AE) odnoszą się do zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia, które zostały ocenione zgodnie z Wspólnymi Kryteriami Terminologicznymi dla Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE) wersja 5.0. (Gotlib 2023b). Jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania wskazano: krwawienie śródczaszkowe (w tym krwotok śródczaszkowy, krwotok mózgowy, krwiak podtwardówkowy, krwiak mózgu) oraz zmiany poznawcze (w tym zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze, stan splątania, amnezja, senność, zaburzenia mowy, majaczenie, halucynacje, zmiany nastroju, pobudzenie, zmiana osobowości, demencja, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia psychiatryczne, dezorientacja, encefalopatia, upośledzenie umysłowe) (Gotlib 2023b). Według Cochrane Handbook (Higgins 2024) terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z dobrą praktyką kliniczną zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane poza wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);

Punkt końcowy	Definicja
	3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie np. oceny chorego lub lekarza: - ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne. Kierunek zmian: wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Istotność kliniczna: istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia (CTCAE 2017).

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 3 publikacje EMA (EMA EPAR 2023, EMA RMP 2025, ChPL Ayvakyt® 2026);
- 1 publikacja FDA oraz 1 wpis w bazie FAERS (FDA 2024, FAERS 2026);
- 1 rekord w bazie ADRReports (ADRReports 2026);
- 1 rekord w bazie WHO UMC (WHO UMC 2026).

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji.

Szczegółowy opis dokumentów ujętych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa terapii przedstawiono w rozdziale 8.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* (APD Ayvakyt® 2026) i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.6);
- nie odczytywano danych z wykresów;
- jako nadrzędne źródło danych dla badania *PIONEER* traktowano publikację *Gotlib 2023b*, natomiast pozostałe zidentyfikowane źródła traktowano jako uzupełniające;
- dane przedstawiono dla najdłuższego okresu obserwacji z danego etapu badania, a w przypadku odnalezienia dodatkowych danych długoterminowych w aktualizacji przeglądu, uzupełniano dane dla najnowszych okresów obserwacji;
- w przypadku dostępności więcej niż jednego rodzaju miar tendencji centralnych oraz miar zmienności zaprezentowanych dla danego punktu końcowego, np. średnia (95% przedział ufności, CI) oraz średnia (odchylenie standardowe, SD), ekstrahowano tylko jedną wartość, będącą bardziej spójną z pozostałymi wynikami w analizie;
- w ramach analizy skuteczności obliczono parametry OR, RD oraz MD dla różnic między grupami w celach poglądowych, jednak z uwagi na przyjęte przez autorów założenia dot. p-wartości (istotność statystyczna na poziomie $p < 0,025$) nie przystępowano do interpretacji wyników dot. istotności statystycznej porównań w przypadku braku jednoznacznego wskazania istotności porównania w analizowanych publikacjach;
- w przypadku nieraportowanej całkowitej liczby chorych (N), dla której oceniano dany punkt końcowy wyniki uwzględniano w analizie, jednak nie przyjmowano założeń dotyczących tej wartości;
- zgodnie z kryteriami PICOS publikacje do części 1. badania *PIONEER* nie zostały pierwotnie włączone do analizy ze względu na zbyt małą liczbę chorych przyjmujących AVA w zarejestrowanym schemacie dawkowania, tj. 25 mg QD (N=10). W analizie w celach poglądowych przedstawiono łączne wyniki dot. części punktów końcowych dot. skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa terapii obejmujące wszystkich chorych przyjmujących AVA + BSC w ramach części 1., 2., oraz 3. badania *PIONEER* dla

najdłuższych dostępnych DCO, ponieważ są to najnowsze dane związane ze skutecznością oraz bezpieczeństwem ocenianej terapii, pozwalające na uzupełnienie wnioskowania o istotne wyniki w jak największej populacji chorych;

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Ponadto uwzględniano dane dla podgrupy chorych stosujących wyłącznie AVA 25 mg, jeśli były dostępne;
- dodatkowe dane dotyczące podgrup uznanych za niebędące kluczowymi (tj. wyniki w zależności od początkowego stężenia tryptazy w surowicy) w kontekście wnioskowanego wskazania, graficzne przedstawienie części wyników oraz szczegółowe wyniki analizy efektywności kosztów zamieszczono w załączniku 12.7.;
- nie ekstrahowano wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa w podgrupach (m.in. w podgrupie chorych ze zmianami skórnymi – publikacja *Siebenhaar 2026*) – autorzy publikacji wskazali na profil bezpieczeństwa w podgrupach zbieżny z wynikami dla pełnej populacji chorych uczestniczących w badaniu. Nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa względem danych przedstawionych dla populacji ogólnej, a zatem przedstawione dane są reprezentatywne dla całej populacji badania, w tym podgrupy chorych ze zmianami skórnymi. Uwzględnienie danych w podgrupie nie wpłynęłoby na interpretację stosunku korzyści do ryzyka dla terapii AVA;
Jednocześnie w ramach analizy uwzględniono wyniki skuteczności w podgrupie chorych ze zmianami skórnymi. Z uwagi na charakterystykę objawów w tej podgrupie chorych została ona oceniona jako istotna klinicznie, a analiza skuteczności terapii w tej podgrupie chorych dostarcza istotnych informacji klinicznych. Uwzględnienie tych danych umożliwia pełniejsze zobrazowanie potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania ocenianej technologii medycznej w populacji docelowej;
- z publikacji *Siebenhaar 2026* w głównej części dokumentu ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące oceny zmian skórnych w najbardziej zajęтым obszarze. Pozostałe wyniki przedstawiono w załączniku 12.7.5.

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku TSS) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast SD podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe

mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 4.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.8.1. Plan analizy statystycznej w badaniu *PIONEER*

Włączenie do badania około 204 chorych zapewniło ponad 90% mocy statystycznej do wykrycia średniej zmiany TSS wynoszącej -10 punktów w grupie PLC w porównaniu z -19,7 w grupie AVA, przyjmując SD wynoszące 20 przy zastosowaniu jednostronnego współczynnika błędu typu I wynoszącego 0,025 w teście t dla grup niezależnych.

Średnią zmianę dla obu grup obliczono przy użyciu analizy kowariancji ze zmiennymi zależnymi obejmującymi stężenie tryptazy w surowicy (<20 ng/ml vs ≥20 ng/ml) i nasilenie choroby w skali TSS (nasilenie umiarkowane: ≥28 punktów vs nasilenie ciężkie: ≥42 punktów) na początku badania. Aby stwierdzić, że AVA jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny w obniżeniu wyników TSS wymagane było osiągnięcie p-wartości <0,025 w porównaniu z PLC.

W przypadku brakujących obserwacji z więcej niż 7 z 14 dni przed datą przyjęcia pierwszej dawki, wynik początkowy uznawano za brakujący dla danego chorego. Jeśli występowały braki w wynikach z więcej niż 7 z 14 dni przed wizytą w 24. tygodniu obserwacji, wynik z 24. tygodnia uznawano za brakujący. W przypadku chorych stosujących duże dawki glikokortykosteroidów (GKS) w czasie 7 dni przed punktem czasowym 24. tygodni lub dłużej niż 14 kolejnych dni w dowolnym momencie od początku badania do 24. tygodnia, wynik z 24. tygodnia uznawano za brakujący w pierwotnej analizie skuteczności, ale uwzględniono go w wybranych analizach.

W celu zapewnienia kontroli błędu I rodzaju w odniesieniu do rodziny hipotez przy jednostronnej wartości α wynoszącej 0,025 dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych zastosowano procedurę bramkowania (ang. *gatekeeping*).

Dla porównania AVA z PLC w oparciu o kluczowe drugorzędowe punkty końcowe zastosowano test Cochran-Mantel-Haenszela z uwzględnieniem stratyfikacji względem stężenia tryptazy w surowicy oraz wyniku TSS na początku badania. Średnia zmiana i zmiana w stosunku do wartości początkowych dla drugorzędowych punktów końcowych zostały przeanalizowane opisowo. Częstości zdarzeń, odsetki oraz odpowiednie 95% CI zostały obliczone dla obu grup badanych.

Średnia zmiana wyniku dot. objawu o największym stopniu nasilenia oceniono z zastosowaniem testu t dla dwóch grup. Podano także różnicę i odpowiedni 95% CI. Chorzy

mogli zgłaszać wiele „objawów o największym stopniu nasilenia”, jeśli najwyższe wyniki były takie same. Pozostałe punkty końcowe analizowano opisowo.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu SAS (wersja 9.4 lub nowsza).

Procedura testowania hierarchicznego

Pierwszorzędownym punktem końcowym w analizie była zmiana wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych w populacji ITT. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe były testowane w procedurze hierarchicznej. Wszystkie ocenione były centralnie (poza wynikiem TSS) na początku badania oraz w czasie do tygodnia 24. (cykl 7, 1 dzień leczenia) w populacji ITT.

Punkty końcowe były analizowane w następującej kolejności:

1. odsetek chorych z redukcją poziomu tryptazy w surowicy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych;
2. odsetek chorych z redukcją częstości allelicznej wariantu *KIT* D816V we krwi obwodowej o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych (lub poniżej poziomu wykrywalności, tj. $<0,02\%$ przy użyciu cyfrowej reakcji łańcuchowej polimerazy kropelkowej w przypadku chorych z wykrywalną mutacją na początku badania);
3. odsetek chorych z redukcją TSS o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych;
4. odsetek chorych z redukcją TSS o $\geq 30\%$ względem wartości początkowych;
5. odsetek chorych z redukcją nacieku komórek tucznych w biopsji rdzenia szpiku kostnego o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych (lub eliminacją znanych agregatów komórek tucznych na początku badania).

Analizy wrażliwości

W celu oceny wpływu brakujących obserwacji na analizę wykonano analizy wrażliwości. Obejmowały one metody Monte Carlo oparte na teorii łańcuchów Markowa (MCMC), wykorzystane w celu imputacji brakujących danych z początku badania oraz w 24. tygodniu.

Wykonano także analizę *per-protocol*, z której wykluczono 18 chorych z wynikiem TSS ≤ 28 na początku badania, 1 chorego, który otrzymał 1 cykl nieprawidłowego leczenia i 1 chorego, u którego rozpoznanie ISM nie było potwierdzone centralnie.

4. Ocena skuteczności awaprytynibu – badanie *PIONEER*

Skuteczność awaprytynibu została oceniona na podstawie wyników uzyskanych w randomizowanym, kontrolowanym PLC badaniu *PIONEER* z jego otwartym przedłużeniem. Wyniki przedstawiono na podstawie 2 publikacji pełnotekstowych (Gotlib 2023b i Siebenhaar 2026) oraz 13 publikacji będących materiałami konferencyjnymi (Gotlib 2023a; Akin 2023; 2024; Castells 2023; 2024; 2025; 2026; Giannetti 2024; 2026; Maurer 2023; Sabato 2024, Oude-Elberink 2025; Siebenhaar 2025). Dane przedstawiono dla następujących dat odcięcia: 23.06.2022 r., 17.11.2023 r., 20.09.2024 r. oraz 21.02.2025 r. W części 2. badania wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie (mediana okresu obserwacji: 5,6 mies.). Dodatkowo przedstawiono wyniki obejmujące przedłużenie badania *PIONEER* (część 3.), dla okresów obserwacji wynoszących 48, 96 oraz 144 tygodni.

Warto podkreślić, że zbieranie danych z otwartej fazy badania nie zostało jeszcze zakończone. Zakończenie badania jest planowane na 2027 r.

Analizą objęto pierwszorzędowy punkt końcowy – średnia zmiana wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych oraz następujące kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:

- obniżenie stężenia tryptazy w surowicy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych;
- obniżenie częstości allelicznej wariantu *KIT* D816V o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych;
- zmniejszenie wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych;
- zmniejszenie wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o $\geq 30\%$ względem wartości początkowych;
- zmniejszenie nacieku komórek tucznych w szpiku kostnym o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych.

Zgodnie z procedurą testowania hierarchicznego w analizie przedstawiono ocenę istotności statystycznej dla różnic między AVA + BSC a PLC + BSC dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.

Przedstawiono także wyniki dla dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych.

Wszystkie wyniki przedstawiono w podziale na kategorie:

- objawy wg kwestionariusza ISM-SAF;
- stężenie tryptazy w surowicy;
- częstość alleliczna wariantu KIT D816V;
- nacieki komórek tucznych;
- stosowanie BSC;
- jakość życia;
- ocena zmian skórnych;
- objawy kostne.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Dodatkowe wyniki z publikacji *Castells 2025* zaprezentowano załączniku 12.7.7 – dotyczyły one analizy chorych leczonych AVA w zależności od retrospektywnie stwierdzonej dziedzicznej alfa-tryptazemii (HαT).

4.1. Objawy wg kwestionariusza ISM-SAF

4.1.1. Zmiana wyniku wg kwestionariusza ISM-SAF

Całkowity wynik częstości występowania / nasilenia objawów związanych z ISM wg kwestionariusza ISM-SAF, obejmującego objawy skórne, żołądkowo-jelitowe, neuropoznawcze i ogólnoustrojowe jest pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu *PIONEER*. Wyniki oceny ISM-SAF mogą zawierać się w skali od 0 do 110, przy czym wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie objawów.

Zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. W grupie AVA + BSC raportowano zmniejszenie wyniku wg kwestionariusza ISM-SAF średnio o niemal 16 punktów w porównaniu do ok. 9 punktów w grupie PLC + BSC (p-wartość = 0,003). Tendencja była podobna w analizie

podgrup zdefiniowanych w oparciu o nasilenie objawów, tj. wśród chorych z objawami o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, jednak istotność statystyczna została osiągnięta wyłącznie w podgrupie chorych z objawami o nasileniu ciężkim. Ze względu na niewielką liczbę chorych w podgrupie o nasileniu umiarkowanym porównanie to może charakteryzować się mniejszą wiarygodnością.

W grupie AVA + BSC w porównaniu do grupy PLC + BSC osiągnięto większą redukcję w wyniku wg kwestionariusza ISM-SAF dla każdego z ocenianych objawów oraz dla objawów o największym stopniu nasilenia po 24 tygodniach badania. W odniesieniu do większości ocenianych w ramach kwestionariusza objawów autorzy publikacji nie podali informacji czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

W podgrupie chorych z obecnością zmian skórnych wyniki oceny objawów skórnych były spójne z wynikami dla chorych ogółem i wskazywały na istotną statystycznie przewagę AVA+BSC nad PLC+BSC.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli oraz na rysunku poniżej. Rysunki uzupełniające przedstawione w poniższych tabelach wyniki zaprezentowano w załączniku 12.7.1.

Tabela 5.

 Zmiana wyniku wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie	Zestaw danych	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI)	IS p-wartość##
					Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Zmiana wyniku TSS ogółem względem wartości początkowych – pierwszorzędowy punkt końcowy										
PIONEER (Gotlib 2023b)	ITT***	Wszyscy chorzy	TSS wg kwestionariusza ISM-SAF	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-15,6 (-18,6; -12,6)	133	-9,0 (-13,5; -5,2)*	66	-6,6 (-11,0; -2,2)**	TAK p=0,003
	PP				-16,8 (-20,2; -13,4)	b/d	-9,3 (-13,6; -4,9)	b/d	-7,5 (b/d)	b/d
	b/d	Chorzy z objawami o nasileniu umiarkowanym	TSS wg kwestionariusza ISM-SAF	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-9,2 (1,6)^	49	-5,0 (2,2)^	23	-4,2 (-9,1; 0,8)**	NIE
	b/d	Chorzy z objawami o nasileniu ciężkim			-21,8 (2,3)^	79	-14,0 (2,8)^	42	-7,8 (-14,3; -1,3)**	TAK
Zmiana wyniku dla objawu o największym stopniu nasilenia względem wartości początkowych – dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy										
PIONEER (Gotlib 2023b; Sabato 2024)	b/d	Wszyscy chorzy	Objaw o największym stopniu nasilenia	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-2,2 (2,3)^^	131#	-1,4 (1,9)^^	66#	-0,80 (-1,40; -0,20)††	b/d
Zmiana wyniku w domenie objawów skórnych względem wartości początkowych										
PIONEER (Maurer 2023)	b/d	Wszyscy chorzy	Ogółem	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-5,87 (6,49)^^, #	141	-2,64 (4,11)^^	71	-3,30 (-4,43; -2,17)	TAK p<0,0001***†
PIONEER (Sabato 2024)			Zaczerwienienie		-1,8 (b/d)	131	-1,0 (b/d)	66	-0,8 (b/d)	b/d

Badanie	Zestaw danych	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI)	IS p-wartość##
					Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
			Świąd		-2,2 (b/d)	141	-1,1 (b/d)	71	-1,1 (b/d)	b/d
PIONEER (Maurer 2023)			Plamy		-1,86 (2,24)^^^		-0,63 (1,48)^^^		-1,30 (-1,80; -0,80)	TAK p<0,0001**†
PIONEER (Siebenhaar 2026)	b/d	Chorzy ze zmianami skórnymi	Ogółem	24 tyg.	-7,2 (6,4)	b/d	-2,8 (4,2)	b/d	-4,4 (b/d)	TAK p<0,0001
			Zaczerwienienie		-2,2 (2,6)		-1,0 (1,9)		-1,2 (b/d)	TAK p<0,001
			Świąd		-2,6 (2,8)		-1,2 (2,0)		-1,4 (b/d)	TAK p<0,001
			Plamy		-2,3 (2,1)		-0,6 (1,5)		-1,7 (b/d)	TAK p<0,0001
Zmiana wyniku w domenie objawów jelitowo-żołądkowych względem wartości początkowych										
PIONEER (Sabato 2024)	b/d	Wszyscy chorzy	Ból brzucha	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-1,5 (b/d)	131	-1,2 (b/d)	66	-0,3 (b/d)	b/d
			Nasilenie biegunki		-1,1 (b/d)		-0,9 (b/d)		-0,2 (b/d)	b/d
			Nudności		-1,1 (b/d)		-1,0 (b/d)		-0,1 (b/d)	b/d
Zmiana wyniku w domenie objawów neuropoznawczych względem wartości początkowych										
PIONEER (Sabato 2024)	b/d	Wszyscy chorzy	Mgła mózgowa	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-1,4 (b/d)	131	-1,0 (b/d)	66	-0,4 (b/d)	b/d
			Zawroty głowy		-1,3 (b/d)		-0,9 (b/d)		-0,4 (b/d)	b/d

Badanie	Zestaw danych	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI)	IS p-wartość ^{##}
					Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
			Ból głowy		-1,3 (b/d)		-0,9 (b/d)		-0,4 (b/d)	b/d
Zmiana wyniku w domenie objawów ogólnoustrojowych względem wartości początkowych										
PIONEER (Sabato 2024)	b/d	Wszyscy chorzy	Ból kości	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-1,4 (b/d)	131	-0,8 (b/d)	66	-0,6 (b/d)	b/d
			Zmęczenie		-1,7 (b/d)		-1,1 (b/d)		-0,6 (b/d)	b/d

Skróty: PP – populacja zgodna z protokołem badania

*w publikacji zidentyfikowano rozbieżność w przedstawionym wyniku: średnia zmiana o -9,2 (95% CI: -13,1; -5,2) pkt. w tekście publikacji oraz -9,0 pkt. (95% CI: -12,9; -0,5) na wykresie oraz w załączniku publikacji. Podjęto decyzję o wnioskowaniu na podstawie wartości podanej w tekście publikacji, ponieważ w tym przypadku autorzy wykonali analizę zgodnie z określonym wcześniej planem analizy statystycznej.

** wartości podane przez autorów publikacji,

***dane pochodzą z populacji ITT. Do analizy ITT włączono chorych, którzy stosowali GKS w wysokich dawkach (3 chorych w grupie AVA + BSC i 1 chory w grupie PLC + BSC), jednak zgodnie z planem analizy statystycznej w obliczeniach dot. pierwszorzędowego punktu końcowego nie uwzględniono tych chorych, w związku z możliwością wpływu GKS na objawy choroby

#całkowita liczba chorych na podstawie publikacji *Sabato 2024*

##IS oraz p-wartości podane przez autorów publikacji

^przedstawiono wyniki dla średniej (SE)

^^przedstawiono wyniki dla średniej (SD)

‡zmiana w porównaniu do wartości początkowych była istotna w obu grupach (p-wartość <0,0001)

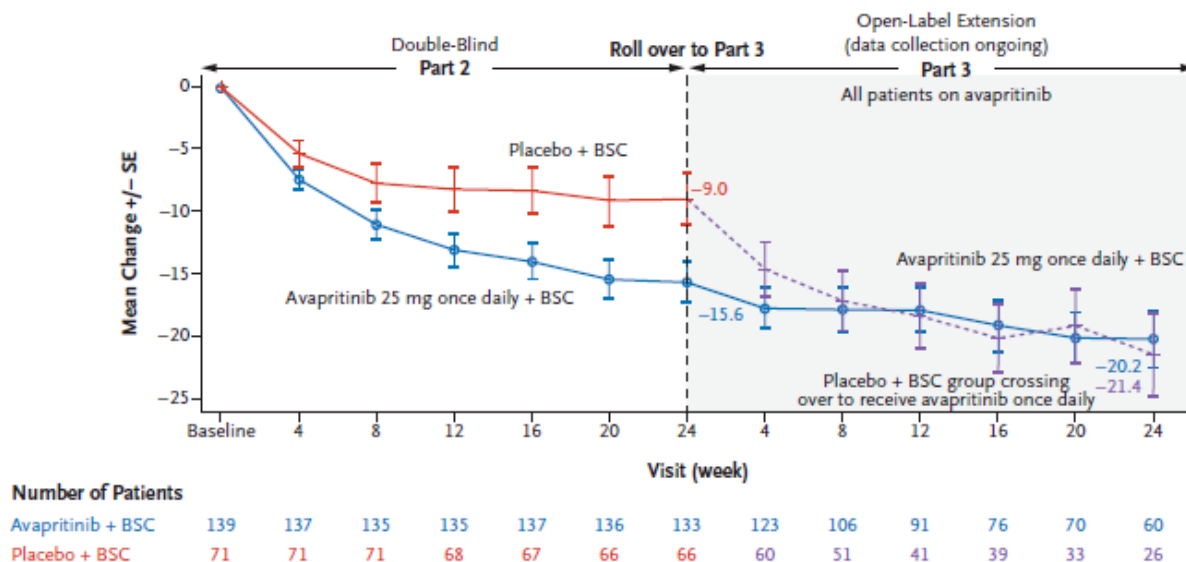
††MD obliczono przy założeniu, że dane zostały przedstawione dla takiej samej liczby chorych w publikacjach *Gotlib 2023b* oraz *Sabato 2024*

Podczas stosowania AVA + BSC zaobserwowano wyraźnie wyższą redukcję wyników wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych w porównaniu do grupy PLC + BSC do 24. tyg., a rozpoczęcie terapii AVA przez chorych otrzymujących przez pierwsze 24 tyg. PLC skutkowało szybką redukcją objawów oraz osiągnięciem podobnych wyników w 48 tygodniu w obu grupach. Obserwuje się stałą, stabilną redukcję nasilenia objawów ocenianych wg kwestionariusza ISM-SAF przy stosowaniu AVA + BSC długoterminowo.

Dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 2.

Zmiana w ocenie objawów ISM wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC



Źródło: badanie *PIONEER* (Gotlib 2023b)

Wyniki na rysunku przedstawiono na podstawie danych dla populacji ITT. Do analizy ITT włączono chorych, którzy stosowali GKS w wysokich dawkach (3 chorych w grupie AVA + BSC i 1 chory w grupie PLC + BSC), jednak zgodnie z planem analizy statystycznej w obliczeniach dot. pierwszorzędowego punktu końcowego nie uwzględniono tych chorych, w związku z możliwością wpływu GKS na objawy choroby

Kontynuowanie leczenia AVA w dłuższym okresie obserwacji (do 48. tygodnia) skutkowało dalszą redukcją objawów ISM.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Zmiana wyniku wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych – część 3. badania *PIONEER*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC → AVA + BSC	
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N
Zmiana całkowitego wyniku względem wartości początkowych						
<i>PIONEER</i> (<i>Gotlib 2023b</i>)	TSS wg kwestionariusza ISM-SAF*	48 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-20,2 (b/d)	60	-21,4 (-28,0; -14,9)	26

*dane pochodzą z populacji ITT. Do analizy ITT włączono chorych, którzy stosowali GKS w wysokich dawkach (3 chorych w grupie AVA + BSC i 1 chory w grupie PLC + BSC), jednak zgodnie z planem analizy statystycznej w obliczeniach dot. pierwszorzędowego punktu końcowego nie uwzględniono tych chorych, w związku z możliwością wpływu GKS na objawy choroby

W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego, obejmującej wszystkich chorych stosujących AVA 25 mg QD + BSC w ramach 1., 2. i 3. części badania *PIONEER* redukcja wyniku TSS, a także redukcja wyników dla objawu o największym stopniu nasilenia i poszczególnych objawów wg kwestionariusza ISM-SAF utrzymywała się na podobnym poziomie w 48. i 96. tyg. obserwacji w DCO: 17.11.2023 r. [REDACTED] Redukcja wyniku TSS w 48 tyg. wyniosła ok -17,7 pkt, a w 96 tyg. ok. -18 pkt. W 144 tyg. redukcja wyniku względem wartości początkowych przekroczyła wartość 20 pkt. Wyniki te wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji w ujęciu długoterminowym oraz stopniową poprawę w zakresie objawów przez cały czas stosowania leku.

Wyniki dla podgrupy chorych stosujących AVA wyłącznie w dawce 25 mg były zbliżone do wyników dla chorych ogółem.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli. Rysunki przedstawiające poniższe wyniki zaprezentowano w załączniku 12.7.1.4.

Tabela 7.
Zmiana wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych –
populacja chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w części 1., 2. i 3. badania
PIONEER

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC	
				Średnia (SD)	N
Zmiana całkowitego wyniku względem wartości początkowych – pierwszorzędowy punkt końcowy					
PIONEER (Sabato 2024)	b/d	TSS wg kwestionariusza ISM-SAF	48 tyg. DCO: 17.11.2023 r.	-17,66 (19,32)	226*
			96 tyg. DCO: 17.11.2023 r.	-18,80 (22, 46)	226*
PIONEER (Oude-Elberink 2025)			96 tyg. DCO: 20.09.2024 r.	-17,51 (22,25)	164
			144 tyg. DCO: 20.09.2024 r.	-20,07 (20,44)	113
	96 tyg. DCO: 20.09.2024 r.		-17,89 (21,89)	154	
	144 tyg. DCO: 20.09.2024 r.		-21,87 (19,68)	89	
Zmiana wyniku dla objawu o największym stopniu nasilenia względem wartości początkowych – dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy					
PIONEER (Sabato 2024)	b/d	Objaw o największym stopniu nasilenia	48 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-2,3 (b/d)**	60
Zmiana wyniku w zakresie objawów skórnych względem wartości początkowych					
PIONEER (Sabato 2024)	b/d	Zaczerwienienie	48 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-2,3 (b/d)**	60
		Świąd		-2,8 (b/d)**	
		Plamy		-2,6 (b/d)**	
Zmiana wyniku w zakresie objawów jelitowo-żołądkowych względem wartości początkowych					
PIONEER (Sabato 2024)	b/d	Ból brzucha	48 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-1,9 (b/d)**	60
		Nasilenie biegunki		-1,5 (b/d)**	
		Nudności		-1,4 (b/d)**	
Zmiana procentowa nasilenia objawów jelitowo-żołądkowych względem wartości początkowych [%]					
PIONEER (Giannetti 2026)	b/d	Ból brzucha	144 tyg. DCO: 21.02.2025 r.	-52^ (b/d)	b/d
		Nasilenie biegunki		-65^ (b/d)	
		Nudności		-72^ (b/d)	
Zmiana wyniku w zakresie objawów neuropoznawczych względem wartości początkowych					
	b/d	Mgła mózgowa	48 tyg.	-1,4 (b/d)**	60

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC	
				Średnia (SD)	N
PIONEER (Sabato 2024)		Zawroty głowy	DCO: 23.06.2022 r.	-1,8 (b/d)**	
		Ból głowy		-1,5 (b/d)**	
Zmiana wyniku w domenie objawów ogólnoustrojowych względem wartości początkowych					
PIONEER (Sabato 2024)	b/d	Ból kości	48 tyg.	-1,6 (b/d)**	60
		Zmęczenie	DCO: 23.06.2022 r.	-1,9 (b/d)**	

*na podstawie informacji podanych w publikacji, założono, że dane raportowano dla wszystkich chorych stosujących AVA 25 mg QD w 1., 2. oraz 3. części badania *PIONEER*

**raportowano jako średnia bezwzględna zmiana względem wartości początkowych

^mediana

Istotną statystycznie przewagę AVA+ BSC nad PLC+BSC odnotowano w odniesieniu do wyniku TSS w czasie 24 tyg. leczenia (odpowiednio ok. 33 punkty vs ok. 43 punkty). Mimo braku możliwości określenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami w związku z przyjętymi w analizie statystycznej założeniami, wynik MD wskazuje na znaczącą różnicę między grupami na korzyść AVA.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.

Wynik TSS wg kwestionariusza ISM-SAF – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI)	IS p-wartość
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b)	TSS wg kwestionariusza ISM-SAF	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	33,3 (19,9)	133	42,5 (20,9)	66	-9,2 (-15,27; -3,13)	b/d*

Dane pochodzą z populacji ITT. Do analizy ITT włączono chorych, którzy stosowali GKS w wysokich dawkach (3 chorych w grupie AVA + BSC i 1 chory w grupie PLC + BSC), jednak zgodnie z planem analizy statystycznej w obliczeniach dot. pierwszorzędowego punktu końcowego nie uwzględniono tych chorych, w związku z możliwością wpływu GKS na objawy choroby

*mimo braku dostępnych wyników dot. istotności statystycznej porównania wynik MD wskazuje na znaczącą różnicę między grupami



4.1.2. Częstość występowania redukcji wyniku ISM-SAF

Statystycznie istotnie większa liczba chorych stosujących AVA + BSC w porównaniu do chorych w grupie PLC + BSC osiągnęła redukcję wyniku TSS ocenianego zgodnie z kwestionariuszem ISM-SAF zarówno o $\geq 50\%$, jak i ≥ 30 względem wartości początkowych do 24. tygodnia obserwacji.

Istotna klinicznie redukcja wyniku TSS (tj. zmniejszenie wyniku o $\geq 30\%$) zaobserwowana została u ok. 45% chorych stosujących AVA + BSC oraz u ok. 30% chorych w grupie PLC + BSC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli i na rysunkach.

Tabela 10.

Częstość występowania redukcji wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o ≥ 50 i $\geq 30\%$ względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS p-wartość*
			n (%)	N	n (%)	N				
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Redukcja TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o ≥50% względem wartości początkowych	24 tyg.	35 (24,8)	141^	7 (9,9)	71^	3,02 (1,27; 7,20)	0,15 (0,05; 0,25)	n/d	TAK p=0,005
	Redukcja TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o ≥30% względem wartości początkowych – zmiana istotna klinicznie	DCO: 23.06.2022 r.	64 (45,4)		21 (29,6)		1,98 (1,08; 3,63)	0,16 (0,02; 0,29)	n/d	TAK p=0,009

Redukcja wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF na poziomie o 30% względem wartości początkowych jest uznawana za istotną klinicznie.

[^]aby zaprezentować szczegółowe wyniki w obu grupach przedstawiono dane podane dla całkowitej liczby chorych w oparciu o wartości podane w tekście publikacji. Wartości N na wykresach w danym punkcie czasowym różnią się od podanych w tekście, jednak nie podano szczegółowych wyników dla tych chorych.

*IS oraz p-wartość podano na podstawie publikacji *Gotlib 2023b*

W analizie długoterminowych wyników dostępnych dla 48 tyg. obserwacji, 36,6% z 41 chorych osiągnęło redukcję objawów o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych, a 58,5% z 41 chorych – redukcję o $\geq 30\%$ względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.

Częstość występowania redukcji wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o ≥ 50 i $\geq 30\%$ względem wartości początkowych – część 3. badania *PIONEER*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC	
			n (%)	N
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b)	Redukcja TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych	48 tyg. DCO: 23.06.2022 r.*	15 (36,6)	41
	Redukcja TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o $\geq 30\%$ względem wartości początkowych – zmiana istotna klinicznie		24 (58,5)	

Redukcja wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF na poziomie o 30% względem wartości początkowych jest uznawana za istotną klinicznie.

*w publikacji wskazano, że wyniki osiągnięto po upływie około 4 miesięcy

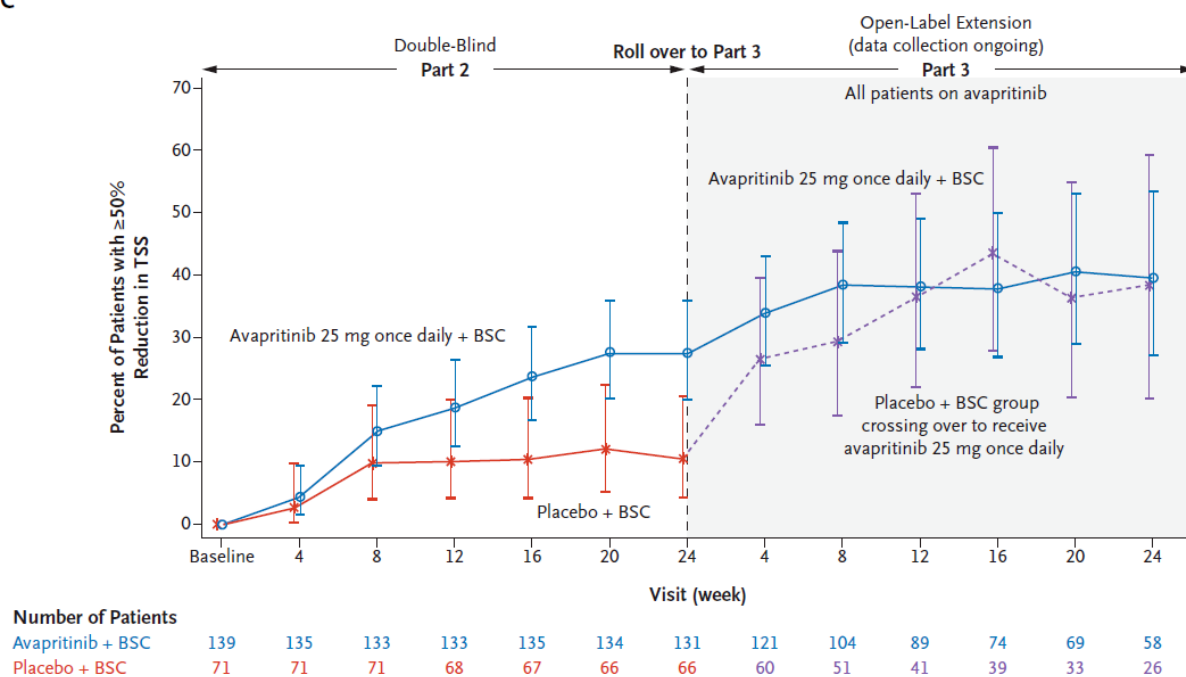
Większa liczba chorych stosujących AVA + BSC w porównaniu do chorych w grupie PLC + BSC osiągnęła redukcję o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych do 24. tyg. badania. W perspektywie długoterminowej, tj. w okresie obserwacji do 48 tyg. odsetek ten wzrósł u chorych kontynuujących leczenie AVA, natomiast rozpoczęcie stosowania AVA po 24. tyg. badania w grupie skutkowało szybkim wyrównaniem odsetka chorych z redukcją objawów między dwoma grupami.

Szczegółowe informacje przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 3.

Częstość występowania redukcji wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC

C



Źródło: badanie *PIONEER* (Gotlib 2023b)

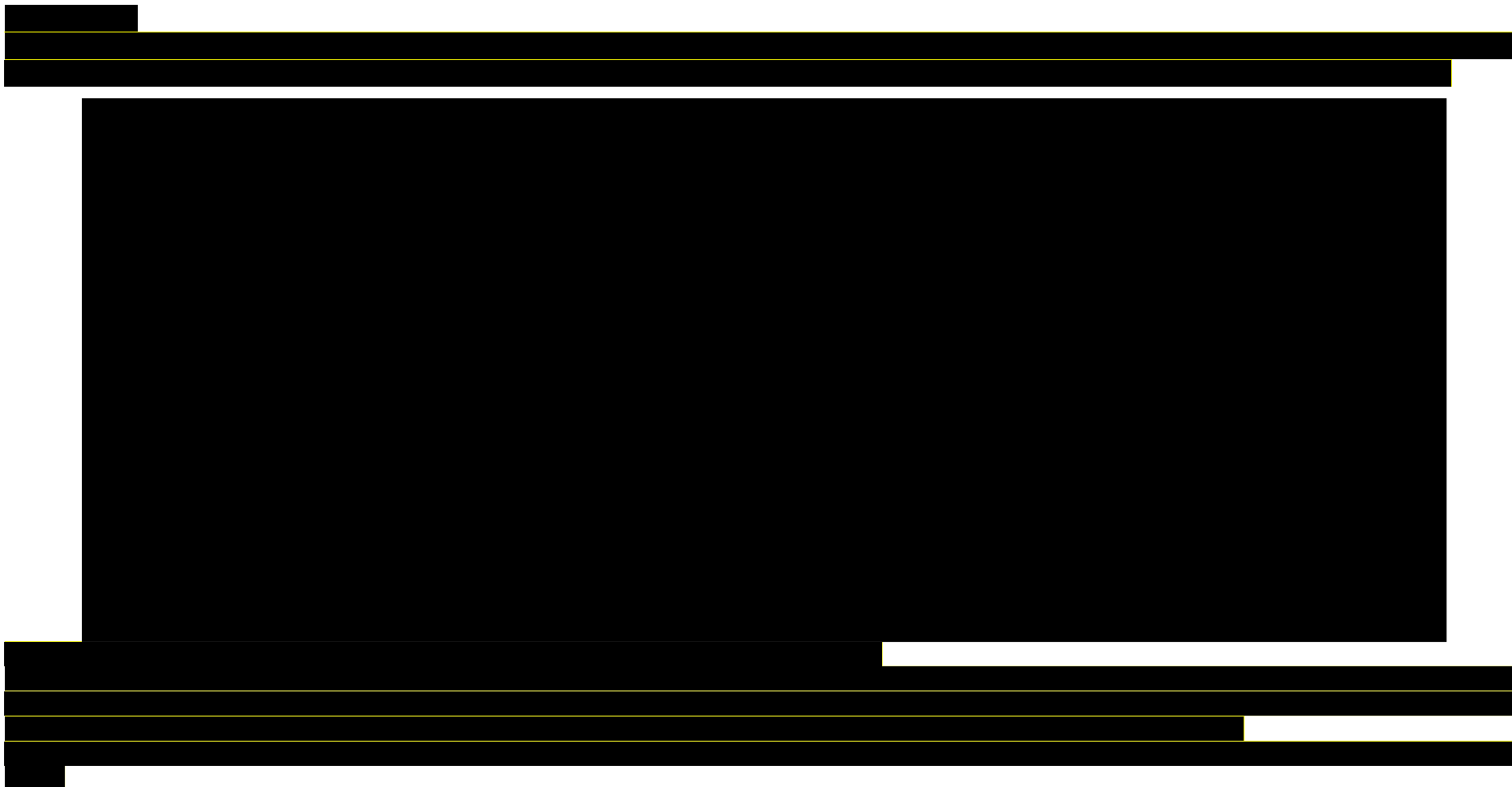
Wyniki na rysunku przedstawiono na podstawie danych dla populacji ITT. Do analizy ITT włączono chorych, którzy stosowali GKS w wysokich dawkach (3 chorych w grupie AVA + BSC i 1 chory w grupie PLC + BSC), jednak zgodnie z planem analizy statystycznej w obliczeniach dot. pierwszorzędowego punktu końcowego nie uwzględniono tych chorych, w związku z możliwością wpływu GKS na objawy choroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



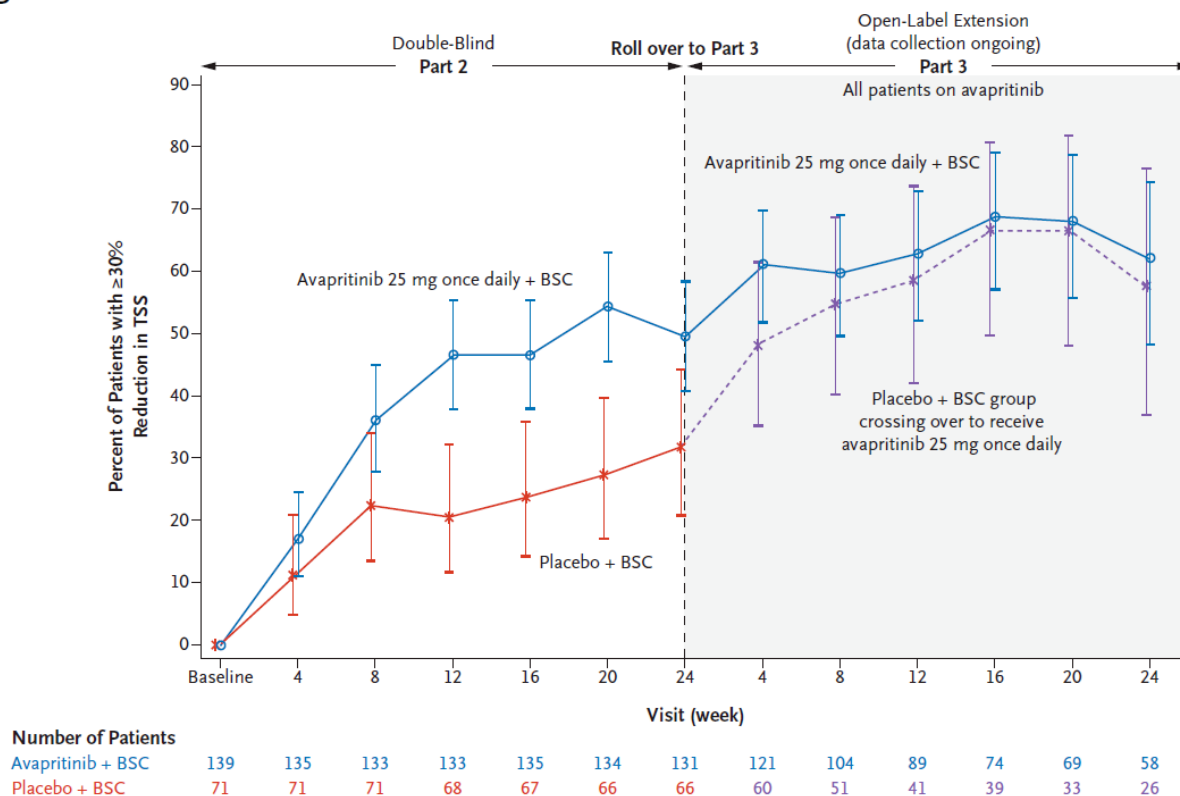
Częstość występowania redukcji wyniku TSS o $\geq 30\%$ była wyższa wśród chorych stosujących AVA + BSC w porównaniu do chorych w grupie PLC + BSC do 24. tygodnia leczenia. Kolejne 24 tygodnie stosowania AVA skutkowało zwiększaniem się liczby chorych z tym efektem zdrowotnym. Natomiast w grupie, w której rozpoczęto stosowanie AVA po 24 tygodniach badania odnotowano szybki wzrost odsetków chorych z redukcją wyniku TSS o $\geq 30\%$ szybko się zwiększył, a odsetki w obu grupach były podobne do zakończenia części 3. badania.

Szczegółowe informacje przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 5.

Częstość występowania redukcji wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o $\geq 30\%$ względem wartości początkowych – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC oraz wyniki z przedłużenia badania, część 2. i 3. badania *PIONEER*

D



Źródło: badanie *PIONEER* (Gotlib 2023b)

Wyniki na rysunku przedstawiono na podstawie danych dla populacji ITT. Do analizy ITT włączono chorych, którzy stosowali GKS w wysokich dawkach (3 chorych w grupie AVA + BSC i 1 chory w grupie PLC + BSC), jednak zgodnie z planem analizy statystycznej w obliczeniach dot. pierwszorzędnego punktu końcowego nie uwzględniono tych chorych, w związku z możliwością wpływu GKS na objawy choroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2. Stężenie tryptazy w surowicy

Tryptaza jest markerem aktywacji komórek tucznych. U zdecydowanej większości chorych bez względu na podtyp mastocytozy układowej stwierdza się podwyższone stężenie tryptazy w surowicy. Prawidłowe stężenie tryptazy w surowicy zawiera się w przedziale od 0 do 15 ng/ml u zdrowych osób dorosłych pochodzenia kaukaskiego. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, całkowite stężenie tryptazy w surowicy przekraczające 20 ng/ml stanowi kryterium mniejsze w rozpoznaniu mastocytozy układowej.

Drugorzędowy punkt końcowy, tj. redukcja stężenia tryptazy w surowicy na poziomie $\geq 50\%$ względem wartości początkowych został osiągnięty przez ponad połowę chorych stosujących AVA + BSC w 24. tyg. okresu obserwacji. W grupie PLC + BSC żaden chory nie osiągnął redukcji stężenia tryptazy na tym poziomie. Wskazuje na to częstszą redukcję aktywności komórek tucznych wśród chorych stosujących AVA. Różnica między grupami była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Zbieżne wyniki uzyskano w populacji chorych ze zmianami skórnymi.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.

Częstość występowania redukcji stężenia tryptazy w surowicy – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie (publikacja)	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS p-wartość
				n (%)	N	n (%)	N				
Redukcja stężenia tryptazy w surowicy o ≥50% względem wartości początkowych – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy											
<i>PIONEER (Gotlib 2023b)</i>	Ogółem	Redukcja stężenia tryptazy w surowicy o ≥50%	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	76 (53,9)	141^	0 (0,0)	71^	10,31 (5,69; 18,65)*	0,54 (0,45; 0,62)	n/d^^	TAK p<0,001*
<i>PIONEER (Siebenhaar 2026)</i>	Chorzy ze zmianami skórnymi		24 tyg.	58 (54,2)	107	0 (0,0)	60	10,77 (5,56; 20,88)	0,54 (0,45; 0,64)	2 (2; 3)	TAK p<0,0001

[^]aby zaprezentować szczegółowe wyniki w obu grupach przedstawiono dane podane dla całkowitej liczby chorych w oparciu o wartości podane w tekście publikacji. Wartości N na wykresach w danym punkcie czasowym różnią się od podanych w tekście, jednak nie podano szczegółowych wyników dla tych chorych

^{^^}odstępiono od obliczenia wartości parametru NNT z uwagi na niepewność dotyczącą liczby N chorych

*IS oraz p-wartość podano na podstawie publikacji *Gotlib 2023b*; w publikacji *Gotlib 2023a* podano p-wartość <0,0001

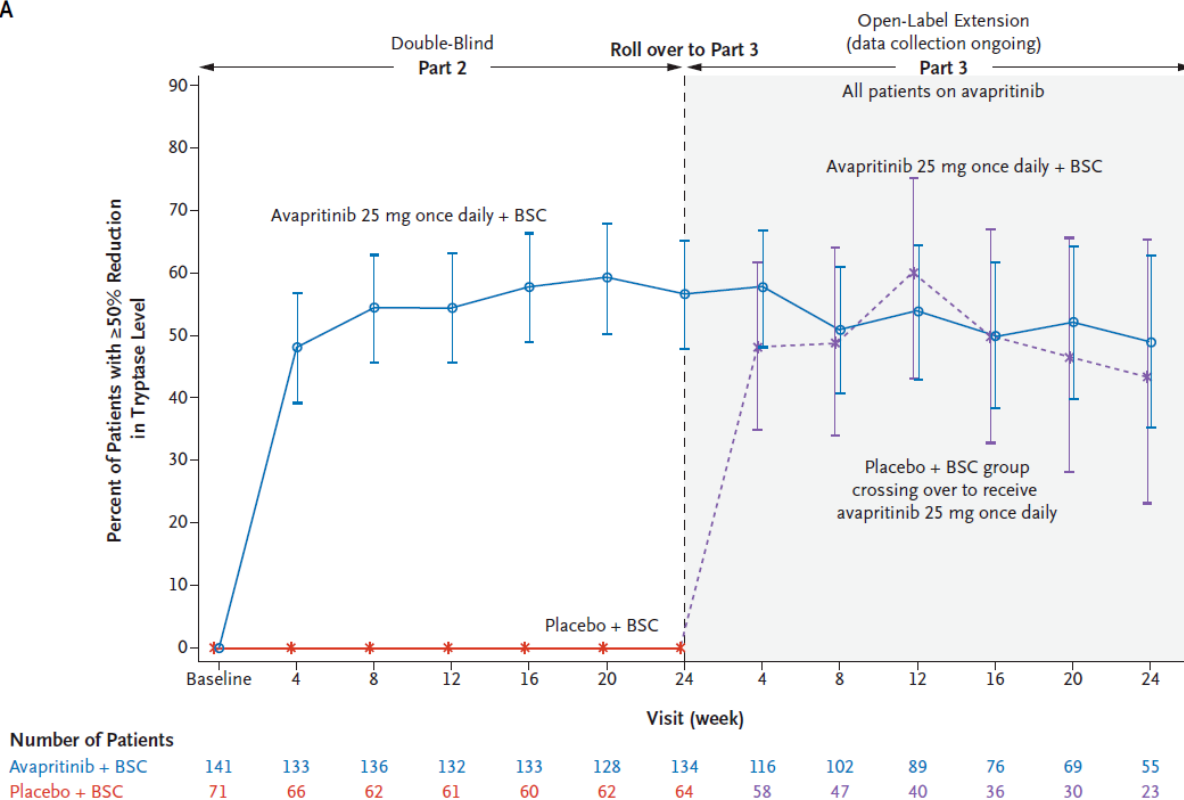
Znacząco częściej obserwowano redukcję stężenia tryptazy w surowicy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych w grupie AVA + PLC w porównaniu do PLC + BSC w 24. tyg. badania. W fazie otwartej badania do 48. tygodnia obserwacji odsetek ten szybko wzrósł w grupie rozpoczynającej stosowanie AVA. Liczba chorych osiągających ten efekt zdrowotny była podobna w obu grupach do zakończenia części 3. badania. Wskazuje to znaczącą redukcję częstości występowania wzmożonej aktywności komórek tucznych przy stosowaniu AVA.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 7.

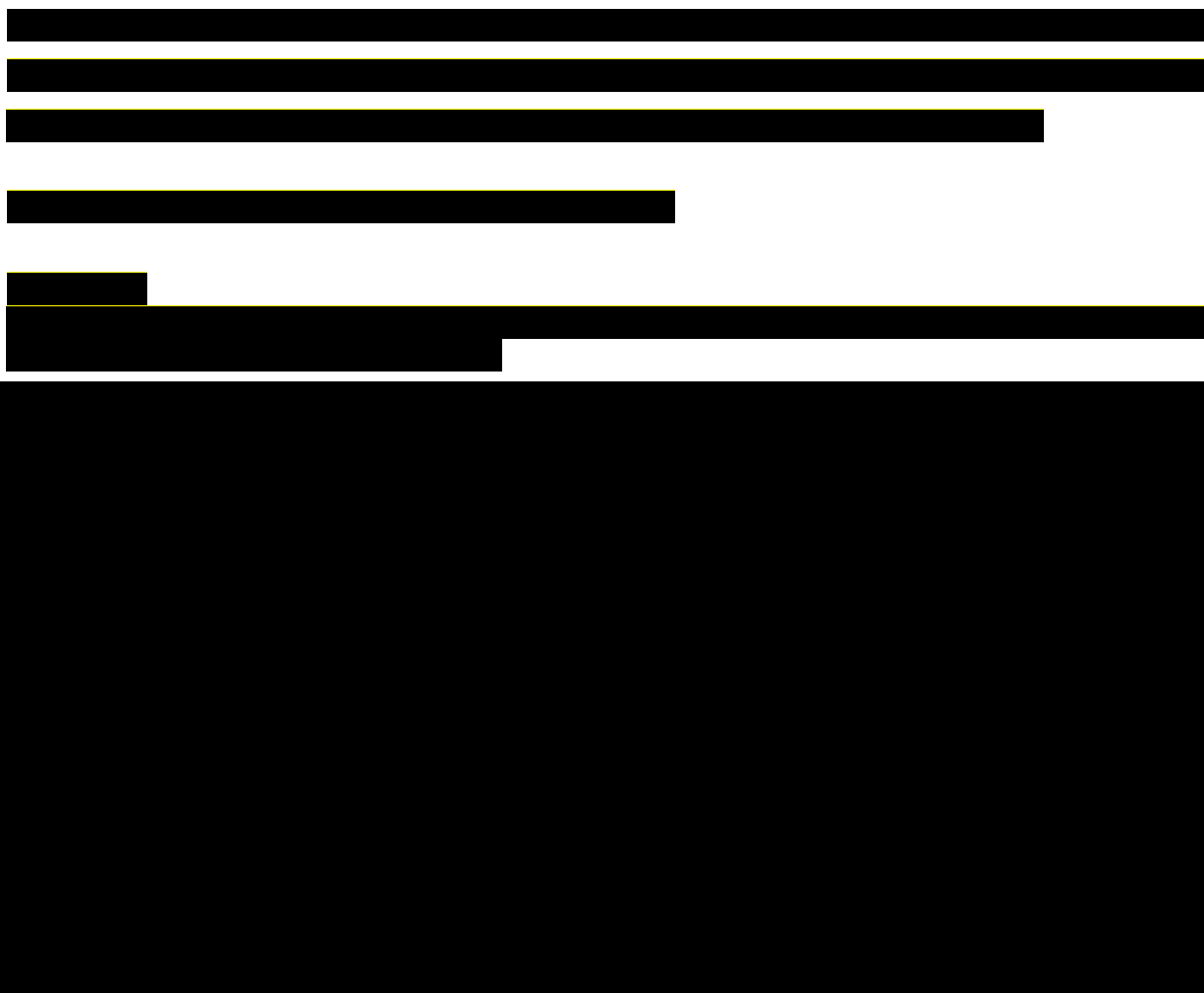
Częstość występowania redukcji stężenia tryptazy w surowicy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych – część 2. i 3. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC

A



Źródło: badanie *PIONEER* (Gotlib 2023b)

Wyniki na rysunku przedstawiono na podstawie danych dla populacji ITT. Do analizy ITT włączono chorych, którzy stosowali GKS w wysokich dawkach (3 chorych w grupie AVA + BSC i 1 chory w grupie PLC + BSC), jednak zgodnie z planem analizy statystycznej w obliczeniach dot. pierwszorzędnego punktu końcowego nie uwzględniono tych chorych, w związku z możliwością wpływu GKS na objawy choroby



4.3. Częstość alleliczna wariantu *KIT* D816V

U ponad 90% chorych na mastocytozę układową występują patogenne mutacje *KIT*, zwłaszcza *KIT* D816V, a częstość alleliczna wariantu *KIT* D816V jest negatywnym czynnikiem prognostycznym. Zmniejszenie występowania częstości allelicznej może świadczyć o skuteczności leczenia.

W 24. tygodniu obserwacji znamienne wyższy odsetek chorych stosujących AVA + BSC osiągnął drugorzędowy punkt końcowy – redukcję częstości allelicznej wariantu *KIT* D816V we krwi o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych bądź brak wykrywalnego allelu w porównaniu do chorych stosujących PLC + BSC (odpowiednio 68% i 6% chorych).

W otwartej części badania odsetek ten utrzymywał się na poziomie $>50\%$ dla chorych przyjmujących AVA przez cały czas trwania badania, natomiast wśród chorych rozpoczynających stosowanie wnioskowanej interwencji w 3. części badania systematycznie wzrastał aż do osiągnięcia podobnego wyniku w obu grupach badanych w 48. tygodniu badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku oraz w tabeli poniżej.

Tabela 14.

Częstość występowania redukcji częstości allelicznej wariantu *KIT* D816V w surowicy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS p-wartość
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b)	Odsetek chorych z redukcją częstości allelicznej wariantu <i>KIT</i> D816V w surowicy $\geq 50\%$	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	80 (67,8)	118 [^]	4 (6,3)	63 [^]	31,05 (10,51; 91,79)	0,61 (0,51; 0,72)	n/d	TAK p<0,001*

[^]aby zaprezentować szczegółowe wyniki w obu grupach przedstawiono dane podane dla całkowitej liczby chorych w oparciu o wartości podane w tekście publikacji. Wartości N na wykresach w danym punkcie czasowym różnią się od podanych w tekście, jednak nie podano szczegółowych wyników dla tych chorych. Wśród chorych z wykrywalnym VAF *KIT* D816V na początku badania, po 24 tyg. badania *KIT* D816V było niewykrywalne u 12 (11%) z 109 chorych w grupie AVA + BSC oraz 3 (5,6%) z 54 chorych w grupie PLC + BSC

*IS oraz p-wartość podano na podstawie publikacji Gotlib 2023b; w publikacji Gotlib 2023a podano p-wartość <0,0001.

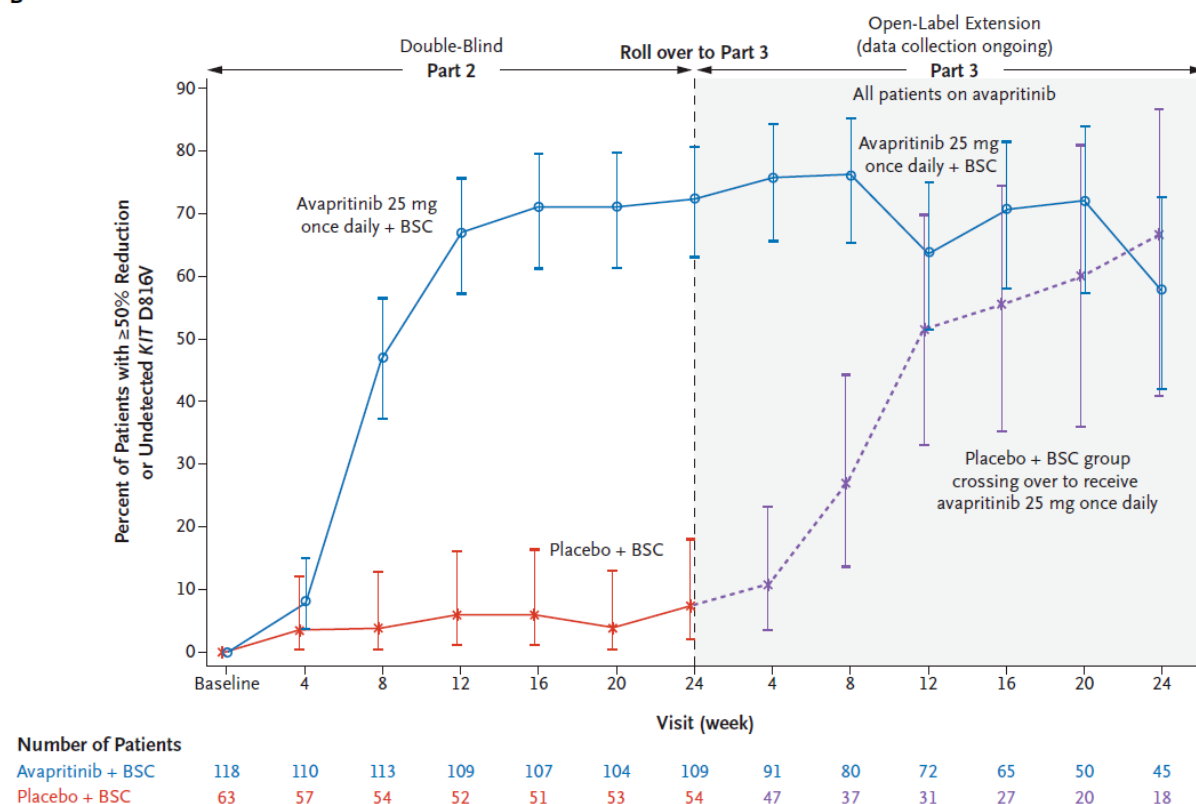
Znacząco częściej obserwowano redukcję częstości allelicznej wariantu *KIT* D816V o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych w grupie AVA + PLC w porównaniu do PLC + BSC w 24. tyg. badania. W fazie otwartej badania do 48. tygodnia obserwacji odsetek ten systematycznie wzrastał aż do osiągnięcia podobnego wyniku w grupach AVA + BSC oraz w grupie rozpoczynającej stosowanie AVA w tygodniu 24.

Szczegółowe informacje przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 8.

Częstość występowania redukcji częstości allelicznej *KIT* D816V o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC oraz wyniki z przedłużenia badania, część 2. i 3. badania *PIONEER*

B



Źródło: badanie *PIONEER* (Gotlib et al. 2023b)

Wyniki na rysunku przedstawiono na podstawie danych dla populacji ITT. Do analizy ITT włączono chorych, którzy stosowali GKS w wysokich dawkach (3 chorych w grupie AVA + BSC i 1 chory w grupie PLC + BSC), jednak zgodnie z planem analizy statystycznej w obliczeniach dot. pierwszorzędnego punktu końcowego nie uwzględniono tych chorych, w związku z możliwością wpływu GKS na objawy choroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.4. Nacieki komórek tucznych

Obecność komórek tucznych w rozmazach szpiku kostnego ($\geq 5\%$) jest czynnikiem ryzyka progresji do mastocytozy układowej o wyższym stopniu złośliwości oraz czynnikiem wpływającym na ryzyko krótszego czasu przeżycia, natomiast nagromadzenie komórek tucznych w skórze jest często źródłem najbardziej obciążających z perspektywy chorych objawów. Redukcja nacieków komórek tucznych jednoznacznie wskazuje na skuteczność terapii.

Zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania redukcji o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych nacieków komórek tucznych w szpiku kostnym (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) po 24. tyg. obserwacji w badaniu *PIONEER* w grupie AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC (odpowiednio 52,8% i 22,8% chorych; p-wartość $< 0,001$).

Co więcej, całkowita redukcja agregatów komórek tucznych w szpiku kostnym wystąpiła istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących AVA + BSC w porównaniu do chorych stosujących PLC + BSC (36% vs 12% chorych) po 24 tygodniach badania *PIONEER*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.

Częstość występowania redukcji nacieku/agregatów komórek tucznych w szpiku kostnym – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS p-wartość [#]
			n (%)	N	n (%)	N				
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy										
<i>PIONEER</i> (<i>Gotlib 2023b</i> ; <i>Gotlib 2023a</i>)	Redukcja nacieku komórek tucznych w szpiku kostnym o ≥50% względem wartości początkowych	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	56 (52,8)	106	13 (22,8)	57*	3,79 (1,83; 7,84)	0,30 (0,16; 0,44)	n/d	TAK p<0,001^
Dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy										
<i>PIONEER</i> (<i>Gotlib 2023a</i>)	Całkowita redukcja agregatów komórek tucznych szpiku kostnego	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	33 (36,3)	91	6 (12,0)**	50	4,17 (1,61; 10,83)	0,24 (0,11; 0,38)	n/d	TAK

[#]IS oraz p-wartości podane przez autorów publikacji

*całkowitą liczbę chorych podano w oparciu o publikację *Gotlib 2023a*

**całkowita redukcja agregatów komórek tucznych szpiku kostnego w grupie PLC + BSC może być związane ze zmiennością wyników biopsji. Jak wskazują autorzy publikacji *Gotlib 2023a* było to już obserwowane wśród chorych na ISM

[^]w publikacji *Gotlib 2023a* podano p-wartość <0,0001

Zaobserwowano także redukcję nacieku szpiku kostnego komórkami tucznymi w grupie AVA + BSC, wynoszącą 11,3% oraz zwiększenie nacieku w grupie PLC + BSC o 0,4% do 24. tyg. badania *PIONEER*. Tendencja była podobna w przypadku oceny stopnia nacieku komórek tucznych w tkance skórnej, a wynik wskazał na jeszcze wyższą korzyść ze stosowania AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC (MD wynosząca -32,0).

Analizowano także odsetek komórek tucznych CD30+ w zmianach skórnych po 24 tyg. obserwacji w badaniu *PIONEER*, który uległ istotnej statystycznie redukcji przy zastosowaniu AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC ($p=0,0015$).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli. Rysunki uzupełniające dot. nacieku komórkami tucznymi tkanki skórnej i szpiku zaprezentowano w załączniku 12.7.3 i 12.7.6.

Tabela 17.

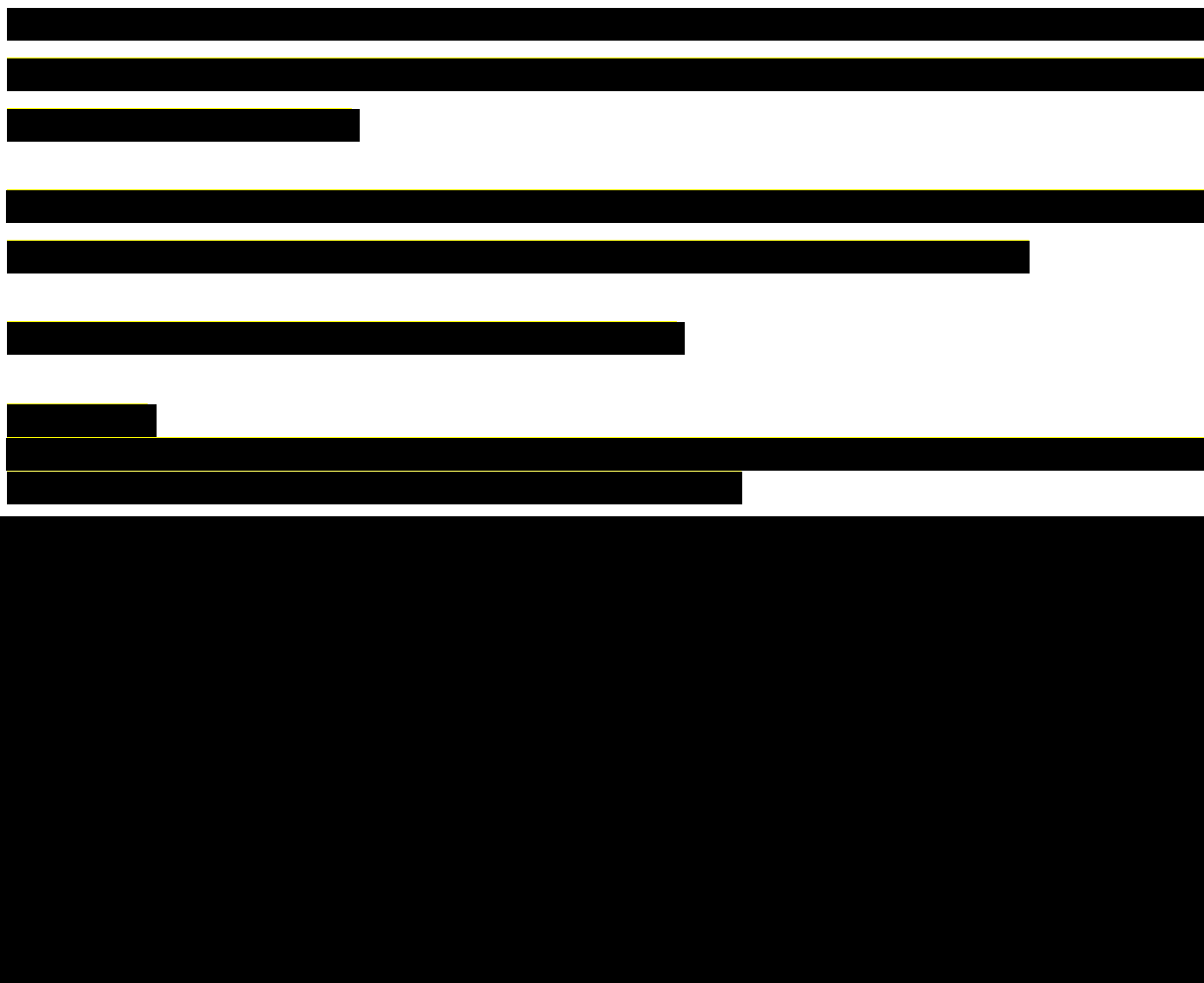
Średnia zmiana stopnia nacieku szpiku kostnego i tkanki skórnej komórkami tucznymi względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI) [%]	IS p-wartość
			Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
<i>PIONEER</i> (<i>Gotlib 2023b</i>)	Zmiana stopnia nacieku szpiku komórkami tucznymi względem wartości początkowych	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-11,3 (84,1)	b/d	0,4 (69,1)	b/d	-11,7 (b/d)	b/d
<i>PIONEER</i> (<i>Siebenhaar 2026</i>)	Zmiana stopnia nacieku tkanki skórnej komórkami tucznymi względem wartości początkowych	24 tyg.	-22,1 (106)	87	10,1 (121)	49	-32,00 (-72,75; 8,35) ^{^, #}	b/d
<i>PIONEER</i> (<i>Maurer 2023</i>)	Zmiana odsetka komórek tucznych CD30+ w zmianach skórnych względem wartości początkowych	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-14 (b/d)	b/d	-0,47 (b/d)	b/d	-13,53 (b/d)	TAK p=0,0015*

[^]wartość parametru obliczana samodzielnie

[#]w załączniku (Rysunek 37) przedstawiono wynik biopsji, w tym wynik dotyczący lewej strony klatki piersiowej, który przedstawiał znaczące zajęcie wycinka komórkami tucznymi na początku badania (1 061 komórek tucznych na mm²) oraz redukcję zajęcia po 24 tygodniach leczenia AVA + BSC (600 komórek tucznych na mm²)

*IS i p-wartość przedstawiono w oparciu o dane z publikacji *Maurer 2023*



4.5. Stosowanie BSC

W czasie pierwszych 24. tyg. badania w grupie AVA + BSC zaobserwowano większy odsetek chorych, u których możliwa była redukcja lub przerwanie stosowania BSC w porównaniu do grupy PLC + BSC (odpowiednio ok. 24% i ok. 13%).

Analogicznie, zwiększenie częstości stosowania BSC odnotowano u mniejszego odsetka chorych w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio ok. 8% vs ok. 11%).

W publikacji *Giannetti 2026* wskazano, iż stosowanie AVA przez 36 miesięcy pozwoliło na zmniejszenie częstości stosowania kromoglikanu sodowego oraz leków przeciwhistaminowych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Zmiany w stosowaniu BSC względem danych początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS p-wartość*
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b; Akin 2024)	Redukcja/przerwanie stosowania BSC	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	34** (24,1)	141	9** (12,7)	71	2,19 (0,99; 4,86)	0,11 (0,01; 0,22)	n/d	b/d
<i>PIONEER</i> (Akin 2024)	Redukcja stosowania BSC		30 (21,3)		9 (12,7)		1,86 (0,83; 4,17)	0,09 (-0,02; 0,19)	n/d	b/d
	Przerwanie stosowania BSC		4 (2,8)		0 (0,0)		4,60 (0,57; 37,21)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	b/d
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b; Akin 2024)	Zwiększenie stosowania BSC		11** (7,8)		8** (11,3)		0,67 (0,26; 1,74)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	b/d

*w związku z przyjętymi przez autorów założeniami dot. obliczeń statystycznych (istotność statystyczna na poziomie p-wartości <0,025) odstąpiono od wykonywania samodzielnego wnioskowania o IS

**całkowita liczba chorych nie została podana w publikacji Gotlib 2023b. W oparciu o publikację Akin 2024 założono, że do analizy włączono wszystkich chorych w obu grupach. Liczby chorych ze zdarzeniem zostały przeliczone w oparciu o podane w publikacji odsetki

4.6. Jakość życia

4.6.1. Jakość życia – kwestionariusze SF-12, EQ-VAS, EQ-5D-5L, MC-QoL

Stosowanie AVA + BSC skutkuje procentowo większą poprawą jakości życia w porównaniu do stosowania PLC + BSC do 24. tygodnia obserwacji w skalach SF-12, EQ-VAS, EQ-5D-5L, gdzie wyższe wyniki świadczą o lepszej jakości życia. O uzyskaniu korzystniejszych wyników jakości życia u chorych z grupy AVA+BSC świadczy także wielkość efektu uzyskana w dedykowanym chorym na mastocytotę kwestionariuszu MC-QoL, gdzie z kolei niższe wyniki świadczą o lepszej jakości życia.

W skali MC-QoL całkowity wynik obniżył się średnio o 34% w grupie AVA + BSC oraz o 18% w grupie PLC + BSC w analizie dla ogółu chorych, co świadczy na korzyść AVA. Tendencja była podobna w analizie każdej z domen skali MC-QoL. W podgrupach chorych z objawami o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, a także w podgrupie chorych z objawami skórными na początku badania wyniki były podobne.

Istotność statystyczna porównań była analizowana dla zmiany jakości życia w skali EQ-VAS, domeny zdrowia ogólnego oraz domeny funkcjonowania społecznego w skali SF-12. Zgodnie z raportowanymi p-wartościami oraz założeniami przyjętymi w protokole badania (istotność statystyczna na poziomie $p < 0,025$) nie można stwierdzić wystąpienia znamiennej różnicy między grupami badanymi.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Wykresy przedstawiające zmiany jakości życia w badaniu *PIONEER* przedstawiono w załączniku 12.7.4. Na wykresach zaprezentowano zmiany w komponencie sprawności fizycznej oraz zdrowia fizycznego wg SF-12, a także zmiany w poszczególnych domenach w skali SF-12 względem wartości początkowych oraz zmianę wyniku w skali EQ-5D-VAS względem wartości początkowych w 24. tyg. badania. Dodatkowo przedstawiono graficznie odsetki chorych z poprawą wyniku wg PGIS wynoszącą ≥ 1 punktu do 24. tyg. badania oraz zmianę jakości życia wg MC-QoL ogółem oraz dla poszczególnych domen do 48. tyg. badania.

Tabela 20.

Zmiana jakości życia względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI) [%]	IS p-wartość ^{##}
				Średnia (95% CI) [%]	N	Średnia (95% CI) [%]	N		
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza SF-12 względem wartości początkowych									
PIONEER (Gotlib 2023b; Akin 2023)	Wszyscy chorzy	Zmiana jakości życia ogółem	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	20 (14; 26)^	b/d	12 (5; 19)^	b/d	8 (b/d)	b/d
		Zmiana w wyniku komponentu zdrowia psychicznego		12 (8; 17)		6 (-1; 13)		6 (b/d)	b/d
PIONEER (Akin 2023)	Wszyscy chorzy	Zmiana w zakresie witalności		12 (b/d)		8 (b/d)		4 (b/d)	b/d
		Zmiana w zakresie funkcjonowania społecznego		19 (b/d)		13 (b/d)		6 (b/d)	NIE p<0,05*
		Zmiana w zakresie roli emocjonalnej		17 (b/d)		10 (b/d)		7 (b/d)	b/d
		Zmiana w zakresie zdrowia psychicznego		14 (b/d)		6 (b/d)		8 (b/d)	b/d
		Zmiana w zakresie funkcjonowania fizycznego		15 (b/d)		8 (b/d)		7 (b/d)	b/d
		Zmiana w zakresie roli fizycznej		19 (b/d)		10 (b/d)		9 (b/d)	b/d
		Zmiana w zakresie bólu ciała		30 (b/d)		20 (b/d)		10 (b/d)	b/d
		Zmiana w zakresie zdrowia ogólnego		20 (b/d)		9 (b/d)		11 (b/d)	NIE

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI) [%]	IS p-wartość ^{##}
				Średnia (95% CI) [%]	N	Średnia (95% CI) [%]	N		
									p<0,05*
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza SF-12 względem wartości początkowych – analiza w podgrupach									
PIONEER (Siebenhaar 2026)	Chorzy ze zmianami skórnymi	Zmiana w domenie zdrowia fizycznego	24 tyg.	21,5 (32,9)	b/d	12,4 (27,9)	b/d	9,1 (b/d)	b/d
		Zmiana w domenie zdrowia psychicznego		11,8 (22,6)	b/d	7,7 (27,4)	b/d	4,1 (b/d)	b/d
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowych									
PIONEER (Akin 2023)	Wszyscy chorzy	Zmiana jakości życia	24. tyg. DCO: 23.06.2022 r.	57,2 (b/d)	b/d	15,2 (b/d)	b/d	42 (b/d)	b/d
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-VAS względem wartości początkowych									
PIONEER (Gotlib 2023b; Akin 2023)	Wszyscy chorzy	Zmiana jakości życia**	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	18,5 (10; 27)^	b/d	4,5 (-4; 13)^	b/d	14 (b/d)	NIE p=0,048*
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL względem wartości początkowych – ogółem									
PIONEER (Gotlib 2023b)	Wszyscy chorzy	Zmiana jakości życia ogółem	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-34 (-40; -29)	b/d	-18 (-25; -11)	b/d	-16 (b/d)	b/d
		Zmiana jakości życia związanej z objawami		-28,4 (b/d)		-14,6 (b/d)		-13,8 (b/d)	b/d [#]
		Zmiana jakości życia związanej z życiem i funkcjonowaniem społecznym		-38,5 (b/d)		-16,6 (b/d)		-21,9 (b/d)	b/d [#]

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI) [%]	IS p-wartość ^{##}
				Średnia (95% CI) [%]	N	Średnia (95% CI) [%]	N		
		Zmiana jakości życia związanej z emocjami		-41,5 (b/d)		-23,4 (b/d)		-18,1 (b/d)	b/d [#]
		Zmiana jakości życia związanej ze stanem skóry		-24,1 (b/d)		-12,0 (b/d)		-12,1 (b/d)	b/d
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL względem wartości początkowych – analiza w podgrupach									
PIONEER (Castells 2024)	Chorzy z objawami o nasileniu umiarkowanym^^	Zmiana jakości życia ogółem	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	-32,3 (b/d)	b/d	-16,8 (b/d)	b/d	-15,5 (b/d)	b/d
	Chorzy z objawami o nasileniu ciężkim^^			-34,9 (b/d)	b/d	-18,5 (b/d)	b/d	-16,4 (b/d)	b/d
PIONEER (Siebenhaar 2026)	Chorzy ze zmianami skórnymi	Zmiana jakości życia ogółem	24 tyg.	-36,3 (b/d)	b/d	-18,0 (b/d)	b/d	-18,3 (b/d)	b/d
		Zmiana jakości życia związanej z objawami		-28,6 (b/d)	b/d	-13,4 (b/d)	b/d	-15,2 (b/d)	b/d
		Zmiana jakości życia związanej z życiem i funkcjonowaniem społecznym		-41,5 (b/d)	b/d	-16,5 (b/d)	b/d	-25,0 (b/d)	b/d
		Zmiana jakości życia związanej z emocjami		-43,9 (b/d)	b/d	-24,5 (b/d)	b/d	-19,4 (b/d)	b/d
		Zmiana jakości życia związanej ze stanem skóry		-31,0 (b/d)	b/d	-13,6 (b/d)	b/d	-17,4 (b/d)	b/d

Wyższe wyniki wg kwestionariuszy SF-12, EQ-VAS oraz EQ-5D-5L świadczą o lepszej jakości życia.

Niższy wynik wg kwestionariusza MC-QoL świadczy o lepszej jakości życia.

*p-wartości zostały podane w oparciu o publikację *Akin 2023*. O istotności statystycznej porównania wnioskowano na podstawie założeń dot. analizy skuteczności przedstawionych w publikacji *Gotlib 2023b*

^w publikacji nie podano informacji, jaka miara zmienności jest raportowana. W związku ze sposobem przedstawienia pozostałych wyników przyjęto, że najprawdopodobniej autorzy przedstawili 95% CI.

^^chorzy z nasileniem umiarkowanym charakteryzowali się wynikiem TSS wg kwestionariusza ISM-SAF w zakresie 28 do 42 pkt., natomiast chorzy z objawami o nasileniu ciężkim – ≥ 42 pkt.

#w domenach zmiany jakości życia związanej z objawami, życiem i funkcjonowaniem społecznym oraz emocjami raportowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w grupie AVA + BSC, ale nie w grupie PLC + BSC

##IS oraz p-wartości podane przez autorów publikacji

Odnotowano poprawę wyniku dot. jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL w perspektywie długoterminowej w grupie AVA + BSC do 24. oraz 48. tyg. badania. Wynik w grupie PLC + BSC wskazywał na gorszą jakość życia po 24 tygodniach, jednak rozpoczęcie terapii AVA skutkowało osiągnięciem podobnego wyniku po 24. tygodniach w ramach części 3. badania.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Długoterminowe wyniki dla 96 i 144 tyg. według kwestionariusza MC-QoL dla grupy AVA+BSC podano wyłącznie w formie wykresu, dlatego zostały przedstawione w załączniku 12.7.4.

Tabela 21.

Ocena jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL – część 2. i 3. badania *PIONEER*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC → AVA + BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b; Akin 2023)	Wynik jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	38,1 (b/d)	b/d	47,1 (b/d)	b/d	-9,0 (b/d)	b/d*
		48 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	35,4 (b/d)		37,9 (b/d)		-2,5 (b/d)	b/d

Niższy wynik wg MC-QoL świadczy o lepszej jakości życia

*zgodnie z publikacją Akin 2023 średnia zmiana wyniku wg kwestionariusza MC-QoL w porównaniu do wartości początkowych była istotna statystycznie w grupie AVA + BSC (p-wartość=0,001), ale nie w grupie PLC + BSC → AVA + BSC

Leczenie awaprytynibem umożliwia poprawę jakości życia (ocenianego wg kwestionariusza SF-12) również w dłuższym okresie obserwacji. Wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 144 tyg. wskazują na ok. 21% poprawę wyniku komponenty zdrowia fizycznego oraz około 12% poprawę wyniku komponenty zdrowia psychicznego.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Zmiana jakości życia względem wartości początkowych wg kwestionariusza SF-12 – populacja chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w części 1., 2. i 3. badania *PIONEER*

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC	
				Średnia (SD) [%]	N
Zmiana procentowa wyniku wg kwestionariusza SF-12 względem wartości początkowych					
	b/d		96 tyg. DCO: 20.09.2024 r.	21,54 (36,04)	b/d

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC	
				Średnia (SD) [%]	N
PIONEER (Oude-Elberink 2025)		Zmiana w wyniku komponenty zdrowia fizycznego	144 tyg. DCO: 20.09.2024 r.	20,84 (32,60)	b/d
		Zmiana w wyniku komponenty zdrowia psychicznego	96 tyg. DCO: 20.09.2024 r.	10,63 (31,90)	b/d
			144 tyg. DCO: 20.09.2024 r.	12,70 (27,65)	b/d

Wyższy wynik wg kwestionariusza SF-12 świadczy o lepszej jakości życia

4.6.2. Jakość życia – kwestionariusze PGIS i PGIC

W ramach badania *PIONEER* analizowano również wyniki wg kwestionariusza PGIS, umożliwiającego analizę postrzegania nasilenia objawów zgłaszanego przez chorych. Znacznie wyższy odsetek chorych w grupie AVA + BSC uzyskał poprawę o ≥ 1 punkt niż w grupie PLC + BSC (57% vs 39%). Obniżenie wyniku w skali PGIS wiąże się ze zmniejszeniem nasilenia objawów. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Oceniano także wyniki wg kwestionariusza PGIC, wskazującego na postrzeganie objawów choroby przez chorego. Wynik wynoszący ≥ 3 punktów wg kwestionariusza PGIC oznacza korzystną zmianę w postrzeganiu objawów przez chorego. Po 24 tyg. obserwacji 80% chorych w grupie AVA + BSC zgłaszało wynik wynoszący ≥ 3 punkty wg kwestionariusza PGIC w porównaniu do 44% chorych w grupie PLC + BSC. Wynik wskazywał na istotnie statystyczną korzyść ze stosowania AVA (p-wartość $< 0,0001$).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.

Odsetki chorych z poprawą wyników w skalach PGIS oraz PGIC względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS p-wartość*
			n (%)	N	n (%)	N				
Kwestionariusz PGIS										
<i>PIONEER</i> (Akin 2023)	Poprawa o ≥1 punkt względem wartości początkowych	24. tyg. DCO: 23.06.2022 r.	b/d (57)	b/d	b/d (39)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p=0,02
Kwestionariusz PGIC										
<i>PIONEER</i> (Akin 2023)	Istotna klinicznie zmiana względem wartości początkowych (wynik ≥3 punktów)**	24. tyg. DCO: 23.06.2022 r.	b/d (80)	b/d	b/d (44)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p<0,0001

Niższy wynik wg kwestionariusza PGIS świadczy o poprawie jakości życia

Wyższy wynik wg kwestionariusza PGIC świadczy o poprawie jakości życia

*IS oraz p-wartości podano w oparciu o publikację Akin 2023

**domena dot. ogólnej poprawy

W dłuższym okresie obserwacji, wyniki wskazują na dalszą poprawę w zakresie jakości życia według kwestionariusza PGIS – odpowiednio u ok. 60% chorych w 96 tyg. oraz u ok. 64% chorych w 144 tyg. czasu trwania leczenia AVA.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Odsetki chorych z poprawą wyników w skalach PGIS względem wartości początkowych – populacja chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w części 1., 2. i 3. badania *PIONEER*

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC	
				n (%)	N
Kwestionariusz PGIS					
PIONEER (Oude-Elberink 2025)	b/d	Poprawa o ≥1 punkt względem wartości początkowych	96 tyg. DCO: 20.09.2024 r.	b/d (60)	b/d
			144 tyg. DCO: 20.09.2024 r.	b/d (64)	b/d

Niższy wynik wg kwestionariusza PGIS świadczy o poprawie jakości życia

4.7. Ocena zmian skórnych

Należy dodać, iż wykonywanie fotografii zmian było opcjonalne dla chorych, co ograniczało populację analizowaną w zakresie tych punktów końcowych i mogło zaburzać pierwotnie zaplanowaną analizę porównawczą grup zgodnie ze stratyfikacją.

W czasie 24 tygodni badania *PIONEER* w grupie AVA + BSC odnotowano zmniejszenie powierzchni zmian skórnych średnio o ok. 37%, natomiast w grupie PLC + BSC – tylko o ok. 2%, co wskazuje na wyraźną numeryczną przewagę AVA nad grupą kontrolną. Nie przeprowadzono analizy statystycznej dla różnicy między grupami.

W związku z powyższym w poniższej tabeli zaprezentowano wyniki dla obszaru najbardziej zajętego zmianami chorobowymi. Pozostałe wyniki w formie rysunków oraz wizualną ocenę zmian przed i po leczeniu przedstawiono w załączniku 12.7.5.

Tabela 25.
Redukcja powierzchni zmian skórnych względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI) [%] ^{1^}
			Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N	
Redukcja powierzchni zmian skórnych względem wartości początkowych							
<i>PIONEER</i> (<i>Siebenhaar</i> 2026)	Najbardziej zajęty obszar zmian	24 tyg.	-36,6 (53,5)	45*	-1,8 (13,6)	17*	-34,8 (b/d)

*dane przedstawione dla wszystkich chorych z możliwością porównania zdjęcia z początku badania oraz z punktu czasowego 24 tyg.

[^]wartość parametru MD obliczona samodzielnie; nie obliczano istotności statystycznej porównań między grupami z uwagi na zaburzony proces selekcji chorych do badania (wykonywanie fotografii zmian było opcjonalne dla chorych)

Aż u ok. 86% chorych stosujących AVA + BSC raportowano rozjaśnienie zmian skórnych po 24 tygodniach obserwacji. Nie zaobserwowano tego efektu u chorych przyjmujących PLC + BSC.

w poniższej tabeli zaprezentowano wyniki dla obszaru najbardziej zajętego zmianami chorobowymi. Pozostałe wyniki przedstawiono w załączniku 12.7.5 w formie rysunków.

Tabela 26.
Częstość występowania rozjaśnienia zmian skórnych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC[^]

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
Rozjaśnienie zmian skórnych						
<i>PIONEER</i> (<i>Siebenhaar</i> 2026)	Najbardziej zajęty obszar zmian	24 tyg.	b/d (86,2)	51*	0 (0,0)	21*

*dane przedstawione dla wszystkich chorych z możliwością porównania zdjęcia z początku badania oraz z punktu czasowego 24 tyg.

[^]nie obliczano różnic między grupami z uwagi na zaburzony proces selekcji chorych do badania (wykonywanie fotografii zmian było opcjonalne)

4.8. Objawy kostne

W publikacji *Castells 2026* i *Siebenhaar 2025* podano dodatkowe wyniki odnoszące się do oceny parametrów kostnych. Wyniki analizy wskazują na zwiększenie odsetkowej gęstości mineralnej kręgów lędźwiowych oraz szyjki kości udowej względem wartości początkowych po 48, 96 i 144 tygodniach terapii AVA+BSC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Ocena gęstości kości – populacja chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w badaniu PIONEER

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC	
				Średnia (SD) [%]	N
Zmiana procentowa gęstości mineralnej kości względem wartości początkowych					
<i>PIONEER</i> (<i>Castells 2026</i>)	Chorzy z wynikiem DXA*	Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego	48 tyg.	1,66 (5,57)**	59
			144 tyg.	4,05 (5,78)**	26
<i>PIONEER</i> (<i>Siebenhaar 2025</i>)	Chorzy z wynikiem DXA z 1 ośrodka^	Gęstość mineralna szyjki kości udowej	96 tyg.	4,79 (4,78)	13
				3,59 (5,58)	

Skróty: DXA – densytometria metodą podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego

*chorzy z wynikiem badania początkowego oraz z co najmniej 1 badaniem po rozpoczęciu leczenia (u 16% chorych odnotowano dodatkowe leczenie przeciw osteoporozie)

**średnia wartość początkowa (SD) = 1,02 (0,18) g/cm²

^chorzy z wynikiem badania początkowego oraz z co najmniej 1 badaniem po rozpoczęciu leczenia (zgodnie z wynikami DXA na początku badania u 8 chorych stwierdzono osteopenie, u 2 chorych osteoporozę; stosowanie dodatkowych leków przeciw osteoporozie: bisfosfoniany – 2 chorych, denosumab – 1 chory, wapń – 9 chorych, witamina D – 12 chorych)

Wyniki markeru N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP) wskazują, iż podczas leczenia AVA, po 6 mies. stwierdzono zwiększoną aktywność osteoblastów (budowa kości). Zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki dla markeru PINP.

Tabela 28.

Ocena markerów kostnych – populacja chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w badaniu *PIONEER*

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC	
				Mediana (zakres)	N
Ocena markerów kostnych					
<i>PIONEER</i> (Castells 2026)	Chorzy z oceną PINP	Stężenie PINP	6 mies.	76,80 (3,90; 258,40)**	90

*średnia wartość początkowa (zakres) = 55,95 (1,41; 363,90) ng/ml; średnia wartość w dopasowanej kohorcie osób zdrowych (zakres) = 70,25 (9,40; 243,00) ng/ml

**p-wartość różnicy wartość końcowa vs wartość początkowa: p=0,0005

5. Ocena bezpieczeństwa awaprytynibu – badanie *PIONEER*

Profil bezpieczeństwa awaprytynibu został oceniony na podstawie randomizowanego badania *PIONEER*. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii przedstawiono w oparciu o 1 publikację pełnotekstową (Gotlib 2023b) oraz 2 publikacje będące materiałami konferencyjnymi (Sabato 2024 i Oude-Elberink 2025). Główne wyniki przedstawiono dla daty odcięcia 23.06.2022 r. lub 17.11.2023 r., W części 2. badania wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie (5,6 miesięcy lub 5,5 miesięcy). Z kolei wśród wszystkich chorych przyjmujących AVA w części 1, 2 oraz 3 badania mediana okresu obserwacji była równa 25,2 miesięcy. Z publikacji *Oude-Elberink 2025* zaprezentowano długoterminowe wyniki dla chorych przyjmujących AVA w części 1, 2 oraz 3 badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 35,3 mies. (DCO: 20.09.2024 r.).

Warto podkreślić, że zbieranie danych z otwartej fazy badania nie zostało jeszcze zakończone. Zakończenie badania jest planowane na 2027 r.

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane są następujące punkty końcowe:

- zgony;
- ciężkie AE;
- AE związane z leczeniem (TRAE);
- AE szczególnego zainteresowania;
- AE ogółem.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1. Zgony

W najdłuższym dostępnym DCO dla 1., 2. i 3. części badania *PIONEER* wystąpił tylko jeden zgon wśród chorych stosujących AVA + BSC. Został on oceniony jako niezwiązany z leczeniem, a chory charakteryzował się migotaniem przedsionków i anafilaksją w wywiadzie. Zgon był spowodowany wystąpieniem reakcji anafilaktycznej związanej z migotaniem przedsionków.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 29.

Zgony – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC → AVA + BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b)	Zgony	48 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	0 (0,0)	141	0 (0,0)	71

Tabela 30.

Zgony – wszyscy chorzy przyjmujący AVA + BSC w czasie 1., 2. i 3. części badania PIONEER

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	AVA + BSC	
			n (%)	N
<i>PIONEER</i> (Sabato 2024)	Zgony	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	1 (0,4)	226
<i>PIONEER</i> (Oude-Elberink 2025)		35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	1 (0,4)	

5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji do 24 tyg. występowały w grupie AVA + PLC z niską częstością, tj. u pojedynczych chorych.

Ogółem raportowano je u ponad dwukrotnie wyższego odsetka chorych stosujących PLC + BSC (11% chorych) w porównaniu do chorych stosujących AVA + BSC (5% chorych), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Żadne ze zdarzeń nie zostało zaklasyfikowane jako związane z leczeniem.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Ciężkie zdarzenia niepożądane – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
SAE ogółem										
<i>PIONEER</i> (<i>Gotlib 2023b</i> ; <i>Sabato 2024</i>)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	7 (5,0)	141	8 (11,3)	71	0,41 (0,14; 1,18)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>PIONEER</i> (<i>Gotlib 2023b</i>)	Zakażenie COVID-19	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	0 (0,0)	141	1 (1,4)	71	0,05 (0,001; 3,21)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie płuc związane z COVID-19		1 (0,7)		1 (1,4)		0,50 (0,03; 8,11)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Bakteriemia		1 (0,7)		0 (0,0)		4,50 (0,07; 286,11)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Zakażenie adenowirusem		0 (0,0)		1 (1,4)		0,05 (0,001; 3,21)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>PIONEER</i> (<i>Gotlib 2023b</i>)	Ostra białaczka szpikowa	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	1 (0,7)	141	0 (0,0)	71	4,50 (0,07; 286,11)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Mastocytoza		0 (0,0)		1 (1,4)		0,05 (0,001; 3,21)	0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>PIONEER</i> (<i>Gotlib 2023b</i>)	Reakcja anafilaktyczna	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	1 (0,7)	141	1 (1,4)	71	0,50 (0,03; 8,11)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Reakcja alergiczna na szczepionkę		0 (0,0)		1 (1,4)		0,05 (0,001; 3,21)	0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne										
<i>PIONEER (Gotlib 2023b)</i>	Zmiany stanu psychicznego	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	0 (0,0)	141	1 (1,4)	71	0,05 (0,001; 3,21)	0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>PIONEER (Gotlib 2023b)</i>	Tachykardia	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	0 (0,0)	141	1 (1,4)	71	0,05 (0,001; 3,21)	0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>PIONEER (Gotlib 2023b)</i>	Krwak miednicy	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	1 (0,7)	141	0 (0,0)	71	4,50 (0,07; 286,11)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Nadciśnienie		0 (0,0)		1 (1,4)		0,05 (0,001; 3,21)	0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>PIONEER (Gotlib 2023b)</i>	Ból brzucha	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	1 (0,7)	141	0 (0,0)	71	4,50 (0,07; 286,11)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>PIONEER (Gotlib 2023b)</i>	Deformacja stopy	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	0 (0,0)	141	1 (1,4)	71	0,05 (0,001; 3,21)	0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>PIONEER (Gotlib 2023b)</i>	Ból w klatce piersiowej	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	1 (0,7)	141	0 (0,0)	71	4,50 (0,07; 286,11)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

Skróty: COVID-19 – choroba koronawirusowa 2019

Przy medianie obserwacji wynoszącej 35,3 miesiąca wśród wszystkich chorych stosujących AVA + BSC w 1., 2. i 3. części badania ok. 20% zgłaszało ciężkie zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Ciężkie zdarzenia niepożądane – wszyscy chorzy przyjmujący AVA + BSC w czasie 1., 2. i 3. części badania *PIONEER*

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	AVA + BSC	
			n (%)	N
Ogółem				
PIONEER (Sabato 2024)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	38 (16,8)	
PIONEER (Oude- Elberink 2025)		35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	45 (19,9)	

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	AVA + BSC	
			n (%)	N

5.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W czasie 24. tygodni obserwacji w badaniu *PIONEER* TRAE ogółem zgłoszono u ok. połowy wszystkich chorych w badaniu, a wyniki między grupami nie różniły się istotnie statystycznie (ok. 55% w grupie AVA + BSC vs ok. 45% w grupie kontrolnej). Znacząca większość TRAE charakteryzowała się nasileniem 1. i 2. stopnia i nie prowadziła do przerwania leczenia.

Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były obserwowane u relatywnie niewielkich odsetków chorych, nieprzekraczających 10%. Najczęściej występującymi TRAE w grupie AVA + BSC były ból głowy, obrzęk obwodowy, mdłości oraz obrzęk okołoczołowy. Istotnie statystycznie częściej w grupie AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC występował tylko obrzęk obwodowy (6,4% vs 1,4%), a dla pozostałych TRAE nie zaobserwowano znaczących różnic.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS*	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
TRAE ogółem										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Dowolne TRAE	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	77 (54,6)	141	32 (45,1)	71	1,47 (0,83; 2,60)	0,10 (-0,05; 0,24)	n/d	NIE
	TRAE 1. i 2. stopnia nasilenia		74 (52,5)		30 (42,3)		1,51 (0,85; 2,68)	0,10 (-0,04; 0,24)	n/d	NIE
	TRAE ≥3. stopnia nasilenia		3 (2,1)		2 (2,8)		0,75 (0,12; 4,59)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
	TRAE prowadzące do przerwania leczenia		2 (1,4)		1 (1,4)		1,01 (0,09; 11,30)	0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	Ciężkie TRAE		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego*										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Ból głowy	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	11 (7,8)	141	7 (9,9)	71	0,77 (0,29; 2,09)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE
	Zawroty głowy		4 (2,8)		5 (7,0)		0,39 (0,10; 1,48)	-0,04 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia oka*										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Obrzęk okołoczołowy	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	9 (6,4)	141	2 (2,8)	71	2,35 (0,49; 11,19)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe*										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Obrzęk obwodowy	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	9 (6,4)	141	1 (1,4)	71	4,77 (0,59; 38,44)	0,05 (0,001; 0,10)	20 (10; 1 000)	TAK**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS*	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit*										
<i>PIONEER (Sabato 2024)</i>	Biegunka	Mediana: 5,5 mies. DCO: 23.06.2022 r.	4 (2,8)	141	2 (2,8)	71	1,01 (0,18; 5,64)	0,0002 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
<i>PIONEER (Gotlib 2023b)</i>	Nudności	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	9 (6,4)		6 (8,5)		0,74 (0,25; 2,16)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*										
<i>PIONEER (Sabato 2024)</i>	Łysienie	Mediana: 5,5 mies. DCO: 23.06.2022 r.	5 (3,5)	141	3 (4,2)	71	0,83 (0,19; 3,59)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*										
<i>PIONEER (Sabato 2024)</i>	Zmęczenie	Mediana: 5,5 mies. DCO: 23.06.2022 r.	6 (4,3)	141	2 (2,8)	71	1,53 (0,30; 7,80)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE

*przedstawiono zdarzenia niepożądane zaobserwowane u ≥5% chorych

**zgodnie z wnioskowaniem autorów analiza wszystkich TRAE wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami (Gotlib 2023b), jednak obliczenia własne wykazały istotną statystycznie różnicę między grupami w analizie częstości występowania obrzęku obwodowego

W perspektywie długoterminowej przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 35,3 mies. u wszystkich chorych stosujących AVA + BSC w ramach 1., 2. i 3. części badania *PIONEER* ok. 74% chorych zgłaszało TRAE, jednak tylko u ok. 6% chorych odnotowano TRAE ≥ 3 . stopnia nasilenia dla DCO: 20.09.2024 r.

Najczęstszymi TRAE ogółem były: ból głowy, obrzęk okołoczołowy i obrzęk obwodowy, które raportowano u ok. 9-13% chorych. Z kolei ciężkie TRAE były cechowały się wyjątkowo niską częstością występowania.

Zdarzenia prowadzące do przerwania stosowania AVA raportowano u ok. 3% chorych w czasie całego analizowanego okresu obserwacji. W związku z TRAE mniej niż 10% chorych czasowo przerwało terapię AVA [REDACTED].

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wszyscy chorzy przyjmujący AVA + BSC w czasie 1., 2. i 3. części badania *PIONEER*

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	AVA + BSC	
			n (%)	N
Ogółem				
<i>PIONEER</i> (Sabato 2024)	Dowolne TRAE	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	158 (69,9)	226
<i>PIONEER</i> (Oude-Elberink 2025)		35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	168 (74,3)	
<i>PIONEER</i> (Sabato 2024)	TRAE ≥3. stopnia nasilenia	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	13 (5,8)	
<i>PIONEER</i> (Oude-Elberink 2025)		35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	14 (6,2)	
<i>PIONEER</i> (Sabato 2024)	Ciężkie TRAE	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	3 (1,3)	

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	AVA + BSC	
			n (%)	N
PIONEER (Oude-Elberink 2025)		35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	3 (1,3)	
PIONEER (Sabato 2024)	TRAE prowadzące do przerwania stosowania leku badanego	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	6 (2,7)	
PIONEER (Oude-Elberink 2025)	TRAE prowadzące do trwałego odstawienia leku badanego	35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	7 (3,1)	
Zaburzenia układu nerwowego				
PIONEER (Sabato 2024)	Ból głowy	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	21 (9,3)	226
	Zawroty głowy		10 (4,4)	
PIONEER (Oude-Elberink 2025)	Ból głowy	35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	21 (9,3)	
	Zawroty głowy		11 (4,9)	
Zaburzenia oka				
PIONEER (Sabato 2024)	Obrzęk okołoczołowy	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	20 (8,8)	226
PIONEER (Oude-Elberink 2025)	Obrzęk okołoczołowy	35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	22 (9,7)	
	Ciężka przejściowa utrata wzroku		1 (0,4)	

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	AVA + BSC	
			n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe				
				226
PIONEER (Sabato 2024)	Obrzęk obwodowy	25,2 mies.	26 (11,5)	
	Ciężki obrzęk obwodowy	DCO: 17.11.2023 r.	1 (0,4)	
PIONEER (Oude-Elberink 2025)	Obrzęk obwodowy	35,3 mies.	29 (12,8)	
	Ciężki obrzęk obwodowy	DCO: 20.09.2024 r.	1 (0,4)	
Zaburzenia żołądka i jelit				
PIONEER (Sabato 2024)	Biegunka	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	13 (5,8)	226
	Nudności		18 (8,0)	
	Ciężka biegunka		1 (0,4)	
	Ciężki krwotok z przewodu pokarmowego		1 (0,4)	
PIONEER (Oude-Elberink 2025)	Biegunka	35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	14 (6,2)	
	Nudności		18 (8,0)	
	Ciężki krwotok z przewodu pokarmowego		1 (0,4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
PIONEER (Sabato 2024)	Łysienie	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	12 (5,3)	226
PIONEER (Oude-Elberink 2025)	Łysienie	35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	13 (5,8)	

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	AVA + BSC	
			n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
				226
PIONEER (Oude-Elberink 2025)	Zmęczenie	35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	16 (7,1)	

5.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały zmiany poznawcze (ang. *cognitive changes*) oraz krwawienie wewnątrzczaszkowe.

Zmiany poznawcze były notowane u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach, bez istotnych statystycznie różnic między grupami AVA + BSC (ok. 3% chorych) i PLC + BSC (ok. 4% chorych) do 24. tygodnia badania.

W żadnej z grup nie zaobserwowano krwawień wewnątrzczaszkowych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
PIONEER (Gotlib 2023b)	Zmiany poznawcze	Mediana: 5,5 mies.	4 (2,8)	141	3 (4,2)	71	0,66 (0,14; 3,04)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
	Zmiany poznawcze 3. stopnia nasilenia	DCO: 23.06.2022 r.	0 (0,0)		1 (1,4)		0,05 (0,0008; 3,21)	0,01 (-0,05; 0,02)	n/d)	NIE



5.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *PIONEER* AE ogółem zgłaszało ok. 91-93% chorych. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie 1. i 2. stopnia, a AE o nasileniu ≥ 3 stopnia obserwowano u ok. 21% wszystkich chorych w badaniu. Różnice w częstości występowania AE ogółem, AE o nasileniu 1. i 2. stopnia oraz ≥ 3 stopnia między grupą AVA + BSC a PLC + BSC nie były istotne statystycznie.

Leczenie zostało przerwane w związku z AE u wyższego odsetka chorych stosujących PLC + BSC względem AVA + BSC (odpowiednio 12,7% vs 8,5%), jednak różnica między grupami również nie była znamienna statystycznie. U niewielkiego odsetka chorych w obu grupach konieczne było zmniejszenie dawki w związku z AE.

Najczęściej w grupie AVA + BSC (10-20% chorych) występowały nudności, ból głowy, zakażenie COVID-19, zawroty głowy i biegunka, jednak żadne z tych AE nie charakteryzowało

się istotnie statystyczną wyższą częstością występowania w porównaniu do grupy PLC + BSC. Warto zauważyć, że częstość występowania obrzęku twarzy oraz zwiększonego stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi była istotnie statystycznie większa w grupie AVA + BSC w odniesieniu do grupy PLC + BSC, jednak odsetek chorych zgłaszających każde z tych AE nie przekroczył 10%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Zdarzenia niepożądane – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AE ogółem										
PIONEER (Gotlib 2023b)	AE ogółem	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	128 (90,8)	141	66 (93,0)	71	0,75 (0,26; 2,18)	-0,02 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
	AE 1. i 2. stopnia nasilenia		98 (69,5)		51 (71,8)		0,89 (0,48; 1,68)	-0,02 (-0,15; 0,11)	n/d	NIE
	AE ≥3. stopnia nasilenia		30 (21,3)		15 (21,1)		1,01 (0,50; 2,03)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
	AE ≥4. stopnia nasilenia		2 (1,4)^		0 (0,0)		4,53 (0,24; 85,99)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	AE prowadzące do przerwania leczenia		12 (8,5)		9 (12,7)		0,64 (0,26; 1,60)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE
	AE prowadzące do zmniejszenia dawki		2 (1,4)		1 (1,4)		1,01 (0,09; 11,30)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Zakażenie COVID-19	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	17 (12,1)	141	8 (11,3)	71	1,08 (0,44; 2,64)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
	Zapalenie nosogardła		6 (4,3)		5 (7,0)		0,59 (0,17; 1,99)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
	Zakażenie układu moczowego		5 (3,5)		5 (7,0)		0,49 (0,14; 1,73)	-0,03 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego*										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Anafilaksja	b/d DCO: 23.06.2022 r.	2 (1,4)	141	3 (4,2)	71	0,33 (0,05; 2,00)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne*										
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b)	Bezsennaść**	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	8 (5,7)	141	2 (2,8)	71	2,08 (0,43; 10,04)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego*										
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b)	Ból głowy	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	27 (19,1)	141	14 (19,7)	71	0,96 (0,47; 1,98)	-0,01 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
	Zawroty głowy		16 (11,3)		6 (8,5)		1,39 (0,52; 3,71)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe*										
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b)	Zaczerwienienie**	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	13 (9,2)	141	3 (4,2)	71	2,30 (0,63; 8,36)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
	Obrzęk obwodowy**		12 (8,5)		3 (4,2)		2,11 (0,58; 7,73)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
	Nadciśnienie		6 (4,3)		5 (7,0)		0,59 (0,17; 1,99)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit*										
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b)	Nudności	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	18 (12,8)	141	12 (16,9)	71	0,72 (0,33; 1,59)	-0,04 (-0,14; 0,06)	n/d	NIE
	Biegunka		15 (10,6)		8 (11,3)		0,94 (0,38; 2,33)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
	Ból brzucha		8 (5,7)		4 (5,6)		1,01 (0,29; 3,47)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
	Wymioty		6 (4,3)		4 (5,6)		0,74 (0,20; 2,73)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Świąd	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	11 (7,8)	141	5 (7,0)	71	1,12 (0,37; 3,35)	0,01 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
	Obrzęk okołoczołowy**		9 (6,4)		2 (2,8)		2,35 (0,49; 11,19)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
	Łysienie		6 (4,3)		4 (5,6)		0,74 (0,20; 2,73)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Ból stawów	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	11 (7,8)	141	5 (7,0)	71	1,12 (0,37; 3,35)	0,01 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Zmęczenie	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	14 (9,9)	141	6 (8,5)	71	1,19 (0,44; 3,25)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	n/d
	Obrzęk twarzy**		10 (7,1)		1 (1,4)		5,34 (0,67; 42,60)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
Nieprawidłowości w badaniach*										
PIONEER (Gotlib 2023b)	Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi**	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	9 (6,4)	141	1 (1,4)	71	4,77 (0,59; 38,44)	0,05 (0,001; 0,10)	20 (10; 1000)	TAK
	Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej		7 (5,0)		2 (2,8)		1,80 (0,36; 8,91)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE

*przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, tj. zaobserwowane u ≥5% chorych

**zdarzenia niepożądane występujące ≥dwukrotnie częściej w grupie AVA + BSC niż w grupie PLC + BSC

^u 1 chorego stwierdzono transformację choroby do ostrej białaczki szpikowej związaną z neutropenią 4. stopnia; u drugiego chorego stwierdzono hipokaliemię 4. stopnia związaną z przerywaną biegunką

W długoterminowej perspektywie dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 35,3 mies. stosowanie AVA + BSC w ramach 1., 2. i 3. części badania wiązało się z częstością występowania AE wynoszącą 99,1% (224 z 226 chorych). Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 . stopnia odnotowano u ok. 42-46% chorych.



Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Zdarzenia niepożądane – wszyscy chorzy przyjmujący AVA + BSC w czasie 1., 2. i 3. części badania PIONEER

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	AVA + BSC	
			n (%)	N
Ogółem				
<i>PIONEER</i> <i>(Sabato 2024)</i>	Dowolne AE	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	223 (98,7)	226
<i>PIONEER</i> <i>(Oude-Elberink 2025)</i>		35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	224 (99,1)	
<i>PIONEER</i> <i>(Sabato 2024)</i>	AE ≥3. stopnia nasilenia	25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	94 (41,6)	
<i>PIONEER</i> <i>(Oude-Elberink 2025)</i>		35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	103 (45,6)	

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	AVA + BSC	
			n (%)	N

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	AVA + BSC	
			n (%)	N

6. Ocena skuteczności awaprytynibu – badania RWE

Do analizy włączono 1 abstrakt konferencyjny do badania RWE – AVATAR (Pyatilova 2025).

Wyniki oceniano w czasie 24 tygodni. Przedstawiono je w podziale na następujące kategorie:

- ocena kontroli objawów wg kwestionariusza MCT;
- stężenie tryptazy w surowicy;
- jakość życia;
- ocena zmian skórnych.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki.

6.1. Objawy według kwestionariusza MCT

Leczenie awaprytynibem w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej AVATAR umożliwiło osiągnięcie istotnej statystycznie poprawy w zakresie oceny kontroli objawów już po 4 tygodniach leczenia (p-wartość dla różnicy względem wartości początkowej <0,001) chorych na ISM. Po 24 tygodniach leczenia mediana wyniku w kwestionariuszu MCT świadczyła o utrzymaniu kontroli objawów ISM– wynosiła 16 punktów.

Odstąpiono od dokonania porównania wyników względem badania RCT, ponieważ objawy w badaniu PIONEER analizowano za pomocą odmiennego kwestionariusza względem badania AVATAR.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Ocena kontroli choroby wg kwestionariusza MCT – badanie RWE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA				Różnica median	IS^
			Wartość początkowa		Wartość końcowa			
			Mediana	N	Mediana	N		
AVATAR (Pyatilova 2025)	Wynik kwestionariusza MCT	4 tyg.	7	15*	15	15*	-8	TAK p<0,001
		24 tyg.			16		-9	TAK**

Interpretacja: wynik MCT ≥13 pkt. świadczy o kontroli choroby

[^]dla porównania wartości początkowej względem wartości końcowej

*dane przedstawiono dla 15 chorych, u których rozpoczęto leczenie AVA i którzy tolerowali leczenie

**w publikacji nie wskazano p-wartości. Uwzględniając IS zmiany względem wartości początkowych w tyg. 4, założono, iż poprawa w tyg. 24. także jest IS

6.2. Stężenie tryptazy w surowicy

W badaniu AVATAR mediana stężenia tryptazy w surowicy uległa znamiennej statystycznie redukcji względem wartości początkowej i wyniosła 6 ng/ml w 24. tygodniu leczenia ($p < 0,001$). Wartość końcowa wskazuje na unormowanie aktywności komórek tucznych u chorych na ISM leczonych AVA.

Uzyskane wyniki w badaniu RWE potwierdzają wysoką skuteczność awaprytynibu udowodnioną w badaniu klinicznym PIONEER.

Wyniki badania AVATAR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Stężenie tryptazy w surowicy – badanie RWE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA				Różnica median	IS
			Wartość początkowa		Wartość końcowa			
			Mediana	N	Mediana	N		
AVATAR (Pyatilova 2025)	Stężenie tryptazy w surowicy [ng/ml]	4 tyg.	53	15*	42	15*	-11	b/d
		24 tyg.			6		-47	TAK p<0,001

Interpretacja: prawidłowe stężenie tryptazy w surowicy zawiera się w przedziale od 0 do 15 ng/ml u zdrowych osób dorosłych pochodzenia kaukaskiego (Valent 2024).

*dane przedstawiono dla 15 chorych, u których rozpoczęto leczenie AVA i którzy tolerowali leczenie

6.3. Jakość życia

Mediana wyniku w skali MC-QoL obniżyła się z 61 pkt. na początku badania do 33 pkt. w 4 tyg. oraz do 17 pkt. w 24 tyg. trwania leczenia AVA. Wynik ≤ 20 punktów świadczy o braku objawów choroby wpływających na jakość życia. Istotną statystycznie korzyść ze stosowania AVA + BSC stwierdzono już po 4 tygodniach leczenia.

Uzyskane wyniki w badaniu RWE potwierdzają wysoką skuteczność awaprytynibu wykazaną w badaniu klinicznym PIONEER.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.

Ocena jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL – badanie RWE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	AVA				Różnica median	IS
			Wartość początkowa		Wartość końcowa			
			Mediana	N	Mediana	N		
AVATAR (Pyatilova 2025)	Wynik jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL	4 tyg.	61	15*	33	15*	-28	TAK p<0,001
		24 tyg.			17		-44	TAK**

Interpretacja: Nasilenie objawów wg badania *PIONEER* zdefiniowano jako ciężkie (>60 punktów), umiarkowane (od 40,1 do 60 punktów), łagodne (od 20,1 do 40 punktów) oraz brak objawów (≤20 punktów)

*dane przedstawiono dla 15 chorych, u których rozpoczęto leczenie AVA i którzy tolerowali leczenie

**w publikacji nie wskazano p-wartości. Uwzględniając IS zmiany względem wartości początkowych w tyg. 4, założono, iż poprawa w tyg. 24. także jest IS

6.1. Ocena zmian skórnych

U wszystkich chorych w badaniu *AVATAR* stwierdzono systematyczną poprawę w zakresie manifestacji skórnych, wyrażającą się zmniejszeniem liczby zmian, redukcją intensywności ich zabarwienia oraz eliminacją epizodów napadowego zaczerwienienia skóry (ang. *flushing*). Nie podano szczegółowych wyników dotyczących objawów skórnych.

7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz Plan zarządzania ryzykiem

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka oraz Plan zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Ayvakyt® opisano na podstawie danych pochodzących z dokumentu EMA (EMA EPAR 2023) oraz zaktualizowanego Planu zarządzania ryzykiem (EMA RMP 2025 r.).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa AVA we wskazaniu ISM opiera się na 3-częściowym badaniu fazy 2 kontrolowanym placebo (badanie *PIONEER*). W części 2. badania odnotowano statystycznie istotną większą średnią redukcję wyniku TSS w kwestionariuszu ISM-SAF względem wartości początkowych w 24. tygodniu badania (dzień 1. cyklu 7.) w grupie AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC. Wyniki dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności również wykazują statystycznie istotną korzyść ze stosowania AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC.

Wyniki zaobserwowane w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego są poparte wyraźną korzyścią ze stosowania AVA w porównaniu do PLC w ocenie drugorzędowych punktów końcowych, w tym ograniczeniem obciążenia komórkami tucznymi. Zaobserwowano redukcję wszystkich indywidualnie ocenianych objawów. W związku z powyższym korzyść ze stosowania AVA u chorych na ISM można uznać za klinicznie istotną. Skuteczność wydaje się być trwała w perspektywie długoterminowej, jednak konieczne jest przedstawienie dodatkowych danych. Zgodnie z aktualnym RMP prowadzone są dalsze działania związane z monitorowaniem bezpieczeństwa terapii, w tym trwające badanie *PASS BLU-285-1406*, a Podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do dostarczania okresowych raportów bezpieczeństwa oraz aktualizacji danych z badania *PIONEER*.

Obawy związane z ograniczoną dostępnością danych dot. bezpieczeństwa są łagodzone przez dostępność danych dot. stosowania AVA we wskazaniach dotyczących nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) oraz zaawansowanej mastocytoty układowej. Dodatkowo dostępne obecnie dane długoterminowe potwierdzają bezpieczeństwo AVA w populacji chorych na ISM.

Co istotne, odnotowano w badaniu niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych. Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń ciężkich i o ciężkim stopniu nasilenia w populacji chorych na ISM była mniejsza w porównaniu do populacji GIST oraz

zaawansowanej mastocytozy układowej. Tolerancja AVA w dawce 25 mg jest akceptowalna w związku z niewielkim obserwowanym odsetkiem AE prowadzących do przerwania leczenia bądź zmniejszenia stosowanej dawki. Działania niepożądane mogą być łagodzone poprzez dostosowywanie dawki AVA. Profil bezpieczeństwa w ISM jest zgodny z mechanizmem działania leku oraz znanymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w innych wskazaniach.

Nie odnotowano także przypadków krwotoku wewnątrzczaszkowego, który jest istotny w kontekście znanego profilu bezpieczeństwa AVA. Jednakże chorzy na ISM z czynnikami ryzyka związanymi z krwawieniem wewnątrzczaszkowym nie byli włączani do badania *PIONEER*. Należy także wziąć pod uwagę, że leczenie AVA będzie stosowane w dłuższej perspektywie. W aktualnym RMP krwotok wewnątrzczaszkowy pozostaje ważnym potencjalnym ryzykiem w ISM, co uzasadnia dalszy nadzór porejestacyjny.

Nie zidentyfikowano także nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa terapii. Zaktualizowany RMP nie wprowadza nowych istotnych zagrożeń bezpieczeństwa, natomiast precyzuje klasyfikację istniejących obszarów ryzyka oraz usuwa zakończone badania dotyczące monitorowania bezpieczeństwa terapii (badanie *PASS BLU-285-1107*). Dostępna wiedza będzie uzupełniana w oparciu o roczne aktualizacje oraz ostateczne wyniki badania *PIONEER*.

Podsumowując, w oparciu o dostępne dowody EMA wskazuje, że stosowanie AVA wiąże się z korzyściami w zakresie pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych u chorych z ISM o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niewystarczająco kontrolowanym standardową terapią objawową. Co więcej, ogólny profil bezpieczeństwa AVA wydaje się być spójny z tym obserwowanym w przypadku wskazań dotyczących GIST i zaawansowanej mastocytozy układowej. Tolerancja AVA w dawce 25 mg QD jest akceptowalna, a toksyczność możliwa do opanowania.

W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka dotyczący terapii produktem leczniczym Ayvakyt® ocenia się jako pozytywny.

W oparciu o powyższe i w związku z ograniczoną dostępnością danych klinicznych w dniu 24.07.2023 r. wydano warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ayvakyt® we wskazaniu ISM. Decyzję uzasadniono obecnością niezaspokojonej potrzeby wśród chorych na ISM oraz korzyścią wynikającą z natychmiastowej dostępności

leczenia większą niż ryzyko związane z mniejszym zakresem dostępnych danych. Ponadto produkt leczniczy Ayvakyt® jest klasyfikowany jako lek sierocy we wskazaniu ISM.

Zgodnie ze zaktualizowanym planem zarządzania ryzykiem EMA dla produktu leczniczego Ayvakyt®, zidentyfikowano następujące zagrożenia dotyczące ISM:

- interakcje leku z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A.

Dodatkowo wskazano następujące potencjalne zagrożenia:

- krwotok wewnątrzczaszkowy;
- zmiany poznawcze;
- toksyczność kardiologiczna, w tym wydłużenie odstępu QT;
- toksyczność dla zarodka i płodu.

Zwrócono także uwagę na brakujące informacje, w tym stosowanie terapii u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

Sposoby na minimalizację ryzyka związanego z ww. czynnikami opisano w oparciu o ChPL produktu leczniczego Ayvakyt® w rozdziale 8.1.

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- 1 publikacji EMA (ChPL Ayvakyt® 2026);
- 1 publikacja FDA oraz 1 wpis w bazie FAERS (FDA 2024, FAERS 2026);
- 1 rekord w bazie ADRReports (ADRReports 2026);
- 1 rekord w bazie WHO UMC (WHO UMC 2026).

8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

8.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Krwawienia wewnątrzczaszkowe

Przed rozpoczęciem podawania awaprytynibu w jakiegokolwiek dawce należy starannie rozważyć ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego u chorych potencjalnie obciążonych podwyższonym ryzykiem, w tym u chorych ze stwierdzonym w wywiadzie tętniakiem, krwawieniem wewnątrzczaszkowym, incydemem mózgowo-naczyniowym w czasie poprzedniego roku lub małopłytkowością albo przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe.

Chorzy, u których w czasie stosowania awaprytynibu wystąpią klinicznie istotne neurologiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe (np. silny ból głowy, problemy z widzeniem, senność i (lub) miejscowe osłabienie), muszą natychmiast przerwać dawkowanie awaprytynibu i poinformować o tym pracownika służby zdrowia. W zależności od stopnia nasilenia i od obrazu klinicznego, według uznania lekarza, można przeprowadzić badania obrazowe mózgu metodą rezonansu magnetycznego albo tomografii komputerowej.

W przypadku chorych, u których obserwuje się krwawienie wewnątrzczaszkowe podczas leczenia awaprytynibem, niezależnie od wskazania i stopnia nasilenia, należy trwale zaprzestać podawania tego leku.

Wpływ na czynności poznawcze

U chorych z ISM wpływ na czynności poznawcze może być jednym z objawów choroby. W przypadku wystąpienia nowych albo pogorszenia istniejących objawów poznawczych chorzy z ISM muszą powiadomić pracownika należącego do fachowego personelu medycznego.

Zatrzymanie płynów

U chorych z ISM zgłaszano obrzęki miejscowe (obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy), których częstość przypisano do kategorii co najmniej „często”.

Wydłużenie odstępu QT

U chorych z ISM należy rozważyć okresowe oceny długości odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym (EKG), w szczególności u chorych z jednoczesnymi czynnikami mogącymi wydłużać odstęp QT (takimi jak wiek, występujące wcześniej zaburzenia rytmu serca itd.).

Inhibitory i induktory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego podawania awaprytynibu i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A, ponieważ może to zwiększać stężenie awaprytynibu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego podawania awaprytynibu i silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A, ponieważ może to zmniejszać stężenie awaprytynibu w osoczu. Dodatkowo awaprytynib w dawce 300 mg raz na dobę może działać jako słaby inhibitor CYP3A i zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym.

Reakcja nadwrażliwości na światło

Ze względu na związane z leczeniem awaprytynibem ryzyko fototoksyczności należy unikać ekspozycji na światło słoneczne albo ją minimalizować. Należy poinstruować chorych, aby stosowali środki takie jak odzież ochronna i kremy/emulsje ochronne o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej.

Kobiety w okresie rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w okresie rozrodczym należy poinformować, że awaprytynib może być przyczyną uszkodzenia płodu. Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą produktu leczniczego Ayvakyt®

u kobiet w okresie rozrodczym należy sprawdzić, czy są one w ciąży. Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Ayvakyt®. Chorzy płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie leczenia i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Ayvakyt®. Należy zalecić kobietom, aby w przypadku zajścia w ciążę albo podejrzenia ciąży w czasie przyjmowania produktu leczniczego Ayvakyt® natychmiast skontaktowały się z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania awaprytynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt Ayvakyt® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w okresie rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ayvakyt® w okresie ciąży albo w przypadku zajścia w ciążę przez chorą w czasie przyjmowania produktu leczniczego Ayvakyt® należy powiadomić chorą o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy awaprytynib/ jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Ayvakyt® i przez dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ayvakyt® na płodność u ludzi. Jednak wyniki badań nieklinicznych na zwierzętach wskazują, że leczenie awaprytynibem może mieć szkodliwy wpływ na płodność u mężczyzn i kobiet.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ayvakyt® może wywoływać reakcje niepożądane, takie jak działania dotyczące czynności poznawczych, które mogą wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorym należy uświadomić możliwość wystąpienia działań niepożądanych, które mają wpływ na ich zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Chorzy, u których występują te działania niepożądane, muszą zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W części 2 badania *PIONEER* najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w czasie leczenia AVA w zalecanej dawce 25 mg był obrzęk obwodowy (12% chorych). Ogółem większość zgłaszanych działań niepożądanych w postaci obrzęku była stopnia 1. (94% zdarzeń – obrzęk obwodowy, 90% zdarzeń – obrzęk twarzy); nie było działań stopnia ≥ 3 . ani działań prowadzących do zaprzestania leczenia. U 141 chorych przyjmujących AVA w zalecanej dawce 25 mg w części 2. badania *PIONEER* nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane ani działania niepożądane prowadzące do zgonu. Zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych nastąpiło u <1% chorych przyjmujących AVA.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do < 1/10), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do < 1/100) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1 000) działania niepożądane związane ze stosowaniem awaprytynibu.

Tabela 42.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych awaprytynibem

	Awaprytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcja nadwrażliwości na światło	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy*	Bardzo często
	Obrzęk twarzy	Często
Nieprawidłowości w badaniach	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często

*w tym obrzęk obwodowy i opuchlizna obwodowa

8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Krwawienie wewnątrzczaszkowe

Krwawienia wewnątrzczaszkowego nie zgłoszono u 141 chorych z ISM przyjmujących awaprytynib w dawce 25 mg podczas 24-tygodniowej części 2 badania *PIONEER*.

Wpływ na czynności poznawcze

Podczas części 2 badania *PIONEER* wpływ na czynności poznawcze zaobserwowano u 2,8% chorych z ISM przyjmujących AVA w dawce 25 mg; wszystkie działania niepożądane związane

z czynnościami poznawczymi były stopnia 1. lub 2. Ogółem żaden z chorych przyjmujących AVA podczas części 2 badania *PIONEER* nie wymagał trwałego zaprzestania leczenia z powodu wpływu na czynności poznawcze.

Niepożądane reakcje anafilaktyczne

Anafilaksja jest częstą manifestacją kliniczną ISM. W części 2. badania *PIONEER* u chorych, którzy przyjmowali AVA w dawce 25 mg, występowało mniej epizodów anafilaksji na przestrzeni czasu (5% w trwającym około 8 tygodni okresie przesiewowym w porównaniu z 1% podczas części 2.).

Chorzy w podeszłym wieku

W części 2 badania *PIONEER* (N = 141) 9 (6%) chorych było w wieku ≥ 65 lat, a 1 (<1%) chory był w wieku ≥ 75 lat. Do badania nie włączono chorych w wieku powyżej 84 lat. Ogółem nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących bezpieczeństwa między chorymi w wieku ≥ 65 lat a chorymi w wieku <65 lat.

8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu FDA z 2024 roku wykazała, że ostrzeżenia i szczególne środki ostrożności związane ze stosowaniem AVA są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- krwotok śródczaszkowy;
- wpływ na efekty poznawcze;
- nadwrażliwość na światło;
- toksyczność zarodkowo-płodową.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, WHO UMC oraz FAERS

Informacje na stronach internetowych ADRReports, WHO UMC oraz FAERS dotyczących zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu leku, nie muszą być bezpośrednio związane z jego stosowaniem. **Zgłoszenie nie stanowi potwierdzenia**

związku przyczynowego między produktem a zdarzeniem, a dane powinny być interpretowane w szerszym kontekście innych dostępnych informacji.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC oraz FAERS należały zdarzenia z kategorii: zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Tabela 43.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports, WHO UMC i FAERS u chorych leczonych awaprytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (data przeszukania: 19.02.2026 r., data zbierania danych: 15.02.2026 r.)	
Zaburzenia układu nerwowego	2 535
Zaburzenia żołądka i jelit	2 915
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 360
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	2 348
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 361
Baza WHO (data przeszukania: 19.02.2026 r., data zbierania danych: 15.02.2026 r.)	
Zaburzenia układu nerwowego	2 513
Zaburzenia żołądka i jelit	2 872
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 335
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	2 251
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 282
Baza FAERS (data przeszukania: 19.02.2026 r., data zbierania danych: 18.02.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 629
Zaburzenia żołądka i jelit	3 150
Zaburzenia układu nerwowego	2 687
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 511
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	2 487

Źródło: opracowanie własne na podstawie ADRReports 2026, WHO UMC 2026 i FAERS 2026

9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, wskazuje się następujące ograniczenia analizy:

- w ramach analizy przedstawiono najlepsze dostępne dowody, w tym długoterminowe dowody z nierandomizowanego przedłużenia badania *PIONEER*, zgodnie z którymi skuteczność terapii pozostaje wysoka w dłuższej perspektywie czasowej. Warto podkreślić, iż badanie *PIONEER* jest badaniem, w którym awaprytynib został porównany bezpośrednio względem komparatora w postaci BSC, co pozytywnie wpływa na wiarygodność przedstawionych dowodów.

Z uwagi na niską częstość występowania ISM dane RWE są ograniczone – odnaleziono tylko 1 badanie RWE, opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Brak publikacji pełnotekstowej skutkuje ograniczonym opisem metodyki badania *AVATAR*, a zatem konieczne było przyjęcie założenia, iż populacja oraz dawkowanie leku w tym badaniu odpowiada zapisom ChPL Ayvakyt®. Przedstawiono jednak najlepsze dostępne dane dotyczące stosowania AVA w praktyce klinicznej;

- w ramach 3. części badania *PIONEER* możliwe było zwiększenie dawki AVA z 25 mg dziennie do 50 mg dziennie u chorych spełniających kryteria określone w załączniku 12.4.1. Wyniki dla części 3. badania w publikacjach do badania *PIONEER* były przedstawione łącznie dla wszystkich chorych przyjmujących AVA + BSC. Dla DCO 23.06.2022 r. nie wyszczególniono odsetka chorych, u których zwiększono dawkę AVA w ramach części 3. badania.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



Dodatkowo, w publikacji *Oude-Elberink 2025* podano, iż chorzy, którzy nie zmienili dawkowania AVA z 25 mg stanowili większość chorych kontynuujących badanie (79-94% chorych). Wyniki TSS dla 96 i 144 tyg. były dostępne w podgrupie chorych wyłącznie stosujących dawkę 25 mg i były spójne z wynikami dla chorych ogółem;

- dostępne wyniki długoterminowe są przedstawione dla wszystkich chorych stosujących AVA + BSC w ramach 1., 2. i 3. części badania. Populacja ta obejmuje także chorych którzy stosowali PLC + BSC w ramach części 2. badania *PIONEER*, a stosowanie AVA rozpoczęli dopiero w ramach 3. części badania. W związku z tym okres stosowania AVA dla tych chorych jest krótszy w porównaniu do pozostałych chorych objętych tą analizą. Może to wpływać na otrzymane wyniki, ograniczając tym samym wiarygodność wnioskowania. Wyniki te są przedstawione w analizie, aby umożliwić szczegółową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii AVA w analizowanym wskazaniu w perspektywie długoterminowej;
- w badaniu *PIONEER* (publikacja *Castells 2025*) oceniano retrospektywnie obecność dziedzicznej alfa-tryptazemii. To schorzenie może przyczyniać się do podwyższonych poziomów tryptazy. Wyniki analizy retrospektywnej wskazały na różnice w początkowym stężeniu tryptazy w surowicy. Niemniej jednak, uzyskane wyniki dotyczące skuteczności (zmiana wyniku TSS, stężenia tryptazy w surowicy i częstości allelicznej wariantu *KIT D816V*) w porównaniu z wartością początkową u chorych leczonych AVA były zbliżone u chorych, niezależnie od stwierdzenia obecności HαT;
- przedstawiono porównanie odsetków chorych z całkowitą redukcją agregatów komórek tucznych szpiku kostnego, jednak autorzy publikacji *Gotlib 2023a* wskazują na możliwość wystąpienia zmienności w wynikach biopsji tkanek chorych i określają to zjawisko jako obserwowane wśród chorych na ISM (*Gotlib 2023a*);
- niemożliwa była pełna ocena jakości badania RWE *AVATAR*. Abstrakt konferencyjny *Pyatilova 2025* dostarczał ograniczonych danych dotyczących metodyki badania, a także charakterystyki chorych i otrzymywanego przez nich leczenia (w tym m.in. brak informacji o stosowanym BSC).

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia awaprytynibem względem leczenia objawowego, określanego w bieżącej analizie jako najlepsze leczenie wspomagające w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

W ramach analizy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianego w eksperymentalnym, randomizowanym badaniu *PIONEER* porównującym bezpośrednio AVA stosowany w skojarzeniu z BSC względem PLC w skojarzeniu z BSC w populacji ściśle odpowiadającej populacji wnioskowanej. Badanie *PIONEER* jest badaniem rejestracyjnym dla awaprytynibu w populacji określonej wnioskiem refundacyjnym.

Zaprezentowano również wyniki badania *AVATAR*, w którym chorzy stosowali AVA w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Ocena skuteczności

Badanie *PIONEER*

Wyniki badania *PIONEER* wskazują na wysoką skuteczność awaprytynibu w ocenie kluczowych dla chorych na ISM punktów końcowych. Pierwszorzędownym punktem końcowym, była zmiana wyniku TSS w kwestionariuszu ISM-SAF w stosunku do wartości początkowych. Wynik TSS obejmuje ocenę kluczowych w kontekście wnioskowanego wskazania objawów, takich jak objawy skórne, objawy jelitowo-żołądkowe, objawy neuropoznawcze a także objawy ogólnoustrojowe.

Wyniki uzyskane w badaniu *PIONEER* jednoznacznie wskazują na korzyść z zastosowania AVA w populacji docelowej w zakresie oceny objawów ISM przez chorych w czasie 24. tygodnia leczenia. Znacząca korzyść ze stosowania AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC została wykazana w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego. W perspektywie długoterminowej raportowano dalszą stopniową redukcję nasilenia i częstości objawów ISM ocenianych w skali ISM-SAF do 48., do 96. oraz do 144. tygodnia badania *PIONEER*.

Na znamiennej korzyść ze stosowania AVA w skojarzeniu z BSC wskazuje również osiągnięcie istotnej klinicznie redukcji objawów o $\geq 30\%$ względem wartości początkowych, przez istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie AVA +

BSC (ok. 45%) w porównaniu do PLC + BSC (ok. 30%) do 24. tyg. badania. Stosowanie AVA + BSC do 48. tygodnia skutkowało dalszą poprawą i osiągnięciem redukcji objawów o $\geq 30\%$ względem wartości początkowych u niemal 60% chorych.

Podsumowanie kluczowych wyników świadczących o skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.

Ocena nasilenia/częstości objawów ISM w grupie AVA + PLC w tym porównanie z PLC + BSC na podstawie badania *PIONEER*

Punkt czasowy	DCO	AVA + BSC	N	PLC + BSC → AVA + BSC	N	p-wartość
Zmiana wyniku TSS w kwestionariuszu ISM-SAF w stosunku do wartości początkowych, średnia (SD)						
24 tyg.	23.06.2022 r.	-15,6 (-18,6; -12,6)*	133	-9,0 (-13,5; -5,2)*	66	p=0,003
48 tyg.**	17.11.2023 r.	-17,66 (19,32)	226	n/d		
96 tyg.***	20.09.2024 r.	-17,89 (21,89)	154			
144 tyg.***	20.09.2024 r.	-21,87 (19,68)	89			
Odsetek chorych ze zmianą o ≥50% w stosunku do wartości początkowych w wyniku TSS w kwestionariuszu ISM-SAF, n (%)						
24 tyg.	23.06.2022 r.	35 (24,8)	141	7 (9,9)	71	p=0,005
48 tyg.		15 (36,6)	41	n/d		
Odsetek chorych ze zmianą o ≥30% w stosunku do wartości początkowych w wyniku TSS w kwestionariuszu ISM-SAF^, n (%)						
24 tyg.	23.06.2022 r.	64 (45,4)	141	21 (29,6)	71	p=0,009
48 tyg.		24 (58,5)	41	n/d		

Kolorem zielonym oznaczono wyniki świadczące o statystycznie istotnej przewadze AVA + BSC nad PLC + BSC.

*średnia (95% CI)

**wyniki przedstawione dla 48. tygodnia obserwacji są zaprezentowane dla wszystkich chorych, którzy stosowali AVA + BSC w ramach 1., 2. i 3. części badania *PIONEER*

***wyniki przedstawione dla 96. i 144. tygodnia obserwacji zaprezentowano wyłącznie dla chorych, którzy stosowali AVA + BSC w dawce 25 mg w ramach 1., 2. i 3. części badania *PIONEER* (wykluczono z analizy chorych, którzy zwiększyli dawkę AVA do 50 mg)

^zmiana istotna klinicznie.

Istotnie statystycznie wyższa skuteczność AVA względem komparatora była widoczna także w zakresie markerów stosowanych w ocenie obciążenia komórkami tuczными, tj. kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Awaprytynib redukował stężenia tryptazy w surowicy o $\geq 50\%$ do 24. tygodnia u większej liczby chorych w porównaniu z komparatorem (53,9% vs 0,0% chorych). Znacznie większy odsetek chorych stosującej AVA w porównaniu do komparatora doświadczał także redukcji częstości allelicznej wariantu *KIT* D816V w osoczu o $\geq 50\%$ (67,8% vs 6,3% chorych). Uzyskane wyniki dotyczące zmiany stężenia tryptazy w surowicy i częstości allelicznej wariantu *KIT* D816V w porównaniu z wartością początkową u chorych leczonych AVA były zbliżone u chorych, niezależnie od stwierdzenia obecności HdT. Mniejsze stężenia tych markerów mogą się wiązać z ograniczeniem aktywacji komórek tucznych oraz z mniejszym ryzykiem progresji ISM do choroby o większym stopniu złośliwości.

Stosowanie AVA + BSC pozwoliło również na znamienne częstsze osiągnięcie redukcji bądź przerwania stosowania BSC w porównaniu do grupy kontrolnej w czasie do 24. tygodnia badania *PIONEER* (odpowiednio ok. 24% i ok. 13%). Świadczy to o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji.

Poprawa jakości życia chorych w skalach SF-12, EQ-VAS, EQ-5D-5L oraz w dedykowanym chorym na mastocytozę kwestionariuszu MC-QoL była liczbowo wyraźnie większa w grupie chorych stosujących AVA + BSC w porównaniu do chorych w grupie PLC + BSC do 24. tygodnia obserwacji. Wykazano także, że długoterminowe stosowanie terapii AVA wiązało się z dalszą poprawą w zakresie jakości życia w kwestionariuszu MC-QoL oraz kwestionariuszu SF-12.

W ramach badania *PIONEER* analizowano również wyniki wg kwestionariusza PGIS oraz kwestionariusza PGIC, świadczące o redukcji nasilenia i postrzegania przez chorych objawów do 24. tygodnia badania. Znacznie wyższy odsetek chorych uzyskał poprawę o ≥ 1 punkt wg kwestionariusza PGIS w grupie AVA + BSC niż w grupie PLC + BSC (odpowiednio 57% vs 39% chorych). Tendencja była taka sama w analizie zmiany istotnej klinicznie (osiągnięcia wyniku wynoszącego ≥ 3 punkty) wg kwestionariusza PGIC (80% chorych w grupie AVA + BSC vs 44% chorych w grupie PLC + BSC). Różnica między grupami była istotna statystycznie dla obu punktów końcowych. Analiza długoterminowa wskazuje na utrzymujące się długoterminowo wysokie odsetki chorych z poprawą w ocenie nasilenia objawów choroby

postrzeganej przez chorego w 96. i w 144. tygodniu trwania leczenia AVA + BSC, na podstawie wyników kwestionariusza PGIS.

Dodatkowa analiza zmian skórnych na podstawie wykonywanych fotografii pozwoliła na wnioskowanie o wyraźnej przewadze AVA + BSC względem grupy kontrolnej. Oceniano redukcję powierzchni skóry, a także poprawę koloru (rozjaśnienie) obszarów objętych zmianami chorobowymi. W badaniu *PIONEER* stwierdzono również zwiększenie procentowej gęstości mineralnej kości względem wartości początkowych u chorych leczonych AVA + BSC, po 48, 96 i 144 tygodniach terapii.

Badanie AVATAR

Wyniki obserwacyjnego badania *AVATAR* wskazują na wysoką skuteczność AVA w redukcji nasilenia objawów choroby ocenianej wg kwestionariusza MCT. Zmianę istotną statystycznie względem wartości początkowych oraz uzyskanie kontroli objawów (tj. wynik ≥ 13 punktów w kwestionariuszu MCT) stwierdzono już po 4 tygodniach leczenia ($p < 0,001$). Po 24 tygodniach leczenia AVA uzyskano poprawę wyniku z 7 punktów na początku badania do 16 na 20 punktów możliwych do uzyskania. Wynik ten świadczy o uzyskaniu kontroli objawów ISM oraz o trwałym i stabilnym efekcie klinicznym terapii AVA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Skuteczność AVA została potwierdzona również w ocenie obniżenia stężenia tryptazy w surowicy (mediana po 24 tygodniach wynosiła 6 ng/ml i zawierała się w przedziale wartości docelowych 0-15 ng/ml).

Jakość życia u chorych leczonych w ramach badania RWE uległa istotnej statystycznie poprawie. Mediana końcowa wyniosła 17 pkt. co świadczy o braku objawów choroby. Dodatkowo wskazano poprawę w ocenie objawów skórnych u chorych.

Ocena bezpieczeństwa

Badanie PIONEER

W czasie ok. 3-letniego okresu obserwacji w badaniu *PIONEER* odnotowano tylko jeden zgon oceniony jako niezwiązany z leczeniem AVA.

Ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji do 24 tyg. obserwowano z niską częstością, tj. u pojedynczych chorych w grupie AVA + PLC. Ogółem raportowano je u ponad dwukrotnie wyższego odsetka chorych stosujących PLC + BSC (ok. 11% chorych)

w porównaniu do chorych stosujących AVA + BSC (5% chorych), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Żadne ze zdarzeń nie zostało zaklasyfikowane jako związane z leczeniem. Wśród wszystkich chorych stosujących AVA + BSC w 1., 2. i 3. części badania ok. 20% zgłaszało ciężkie zdarzenia niepożądane.

W czasie 24. tygodni obserwacji w badaniu **PIONEER TRAE** ogółem zgłoszono u ok. połowy wszystkich chorych w badaniu, a wyniki między grupami nie różniły się istotnie statystycznie (ok. 55% w grupie AVA + BSC vs ok. 45% w grupie kontrolnej). Znacząca większość TRAE charakteryzowała się nasileniem 1. i 2. stopnia i nie prowadziła do przerwania leczenia.

Poszczególne TRAE były obserwowane u relatywnie niewielkich odsetków chorych, nieprzekraczających 10%. Najczęściej występującymi TRAE w grupie AVA + BSC były ból głowy, obrzęk obwodowy, nudności oraz obrzęk okołoczołowy. Istotnie statystycznie częściej w grupie AVA + BSC w porównaniu do PLC + BSC występował jedynie obrzęk obwodowy (6,4% vs 1,4% chorych), a dla pozostałych TRAE nie zaobserwowano znaczących różnic między grupami. W perspektywie długoterminowej u wszystkich chorych stosujących AVA + BSC w ramach 1., 2. i 3. części badania **PIONEER** ok. 74% chorych zgłaszało TRAE, jednak tylko u ok. 6% chorych odnotowano TRAE ≥ 3 . stopnia nasilenia dla DCO 20.09.2024 r. Zdarzenia prowadzące do przerwania stosowania AVA występowały u ok. 3% chorych w czasie całego analizowanego okresu obserwacji.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały zmiany poznawcze (ang. *cognitive changes*) oraz krwawienie wewnątrzczaszkowe. Zmiany poznawcze były notowane u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach, bez istotnych statystycznie różnic między grupami AVA + BSC (ok. 3% chorych) i PLC + BSC (ok. 4% chorych) do 24. tygodnia badania. W żadnej z grup nie zaobserwowano krwawień wewnątrzczaszkowych.

Do 24. tygodnia obserwacji odsetki chorych zgłaszających **AE** były podobne w grupie AVA + BSC i PLC + BSC. Leczenie zostało przerwane w związku z AE u wyższego odsetka chorych stosujących PLC + BSC względem AVA + BSC (odpowiednio 12,7% vs 8,5%), jednak różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. U niewielkiego odsetka chorych w obu grupach konieczne było zmniejszenie dawki leczenia w związku z AE. Najczęściej w grupie AVA + BSC (10-20% chorych) występowały nudności, ból głowy, zakażenie COVID-19, zawroty głowy i biegunka, jednak żadne z tych AE nie charakteryzowało się istotnie statystyczną wyższą częstością występowania w porównaniu do grupy PLC + BSC. Warto zauważyć, że częstość występowania obrzęku twarzy oraz zwiększonego stężenia fosfatazy

alkalicznej we krwi była istotnie statystycznie większa w grupie AVA + BSC w porównaniu do grupy PLC + BSC, jednak odsetek chorych zgłaszających każde z tych AE nie przekroczył 10%. W czasie 1., 2. oraz 3. części badania niemal wszyscy chorzy stosujący AVA zgłaszali zdarzenia niepożądane, a ok. 46% chorych zgłaszało AE o nasileniu ≥ 3 . stopnia.

Podsumowanie wyników w głównych kategoriach zdarzeń związanych z bezpieczeństwem terapii w tabeli poniżej.

Tabela 45.

Ocena profilu bezpieczeństwa terapii AVA + BSC, w tym porównanie z PLC + BSC na podstawie badania *PIONEER*

Punkt czasowy	AVA + BSC, n (%)		PLC + BSC, n (%)		IS
	n (%)	N	n (%)	N	
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
24 tyg. DCO: 26.06.2022 r.	7 (5,0)	141	8 (11,3)	71	NIE
Mediana okresu obserwacji: 25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	38 (16,8)	226	n/d		
Mediana okresu obserwacji: 35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	45 (19,9)				
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
24 tyg. DCO: 23.06.2022 r	77 (54,6)	141	32 (45,1)	71	NIE
Mediana okresu obserwacji: 25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	158 (69,9)	226	n/d		
Mediana okresu obserwacji: 35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	168 (74,3)				
Zdarzenia niepożądane					
24 tyg. DCO: 23.06.2022 r	128 (90,8)	141	66 (93,0)	71	NIE
Mediana okresu obserwacji: 25,2 mies. DCO: 17.11.2023 r.	223 (98,7)	226	n/d		
Mediana okresu obserwacji: 35,3 mies. DCO: 20.09.2024 r.	224 (99,1)				

Wyniki przedstawione dla mediany okresów obserwacji wynoszących 25,2 miesiące i 35,3 miesiąca są zaprezentowane dla wszystkich chorych, którzy stosowali AVA + BSC w ramach 1., 2. i 3. części badania *PIONEER*.

Pogrubioną czcionką oznaczono wyniki wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badanymi.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA (w tym baza FAERS), ADRReports oraz WHO UMC.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Ayvakyt®* i dokumencie wydanym przez FDA w 2024 r. dotyczyły przede wszystkim krwawień wewnątrzczaszkowych, wpływu na czynności poznawcze, zatrzymywania płynów, wydłużenia odstępu QT, stosowania inhibitorów i induktorów CYP3A4, a także reakcji nadwrażliwości na światło. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia (ChPL Ayvakyt® 2026).

Na podstawie dokumentów wydanych przez EMA stwierdzono, że efekt leczenia AVA, wykazany w pojedynczym kluczowym badaniu *PIONEER* jest uważany za klinicznie istotny. Profil bezpieczeństwa AVA jest akceptowalny i spójny ze wskazaniami GIST oraz zaawansowanej mastocytozy układowej. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa terapii. **Stosunek korzyści do ryzyka dotyczący terapii produktem leczniczym Ayvakyt® ocenia się jako pozytywny.**

Wnioski

Analiza skuteczności awaprytynibu względem leczenia objawowego wykazała znamienne przewagę AVA w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych. Wyniki przedstawione w analizie jednoznacznie wskazują na trwałość uzyskanych efektów zdrowotnych w długim okresie obserwacji. Skuteczność AVA potwierdzono również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania interwencji i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jej zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Warto wskazać, że chorzy na ISM mają skłonność do reakcji alergicznych, w tym ciężkich, zagrażających życiu, prezentując nasilone zmiany skórne, skarżąc się na przewlekłe, uporczywe bóle brzucha oraz zaburzenia kardiologiczne. Te objawy często uniemożliwiają im normalne funkcjonowanie w pracy i wykonywanie codziennych czynności. Ze względu na brak innej skutecznej, hamującej przebieg choroby, terapii celowanej przeznaczonej do stosowania u chorych na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanym leczeniem objawowym, obserwowana jest znacząca niezaspokojona potrzeba medyczna (Szudy-Szczyrek 2025).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie awaprytynibu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą obecnie metodę leczenia w terapii chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym.

11. Dyskusja

Indolentna mastocytoza układowa jest chorobą nieuleczalną, o powolnym przebiegu, charakteryzującą się obecnością przewlekłych objawów (NHS 2022; Bojahr 2022; Szudy-Szczyrek 2025). Potencjał progresji do bardziej zaawansowanych form jest niewielki, jednak zdarzają się przypadki rozwinienia złośliwych postaci mastocytozy układowej (NCCN 2026; Hus 2020; Muñoz-González 2019). Mimo relatywnie łagodnego przebiegu, ISM charakteryzuje się jednak występowaniem wielu nieprzewidywalnych, często bardzo obciążających objawów, które w znaczący, negatywny sposób wpływają na jakość życia chorego – większość chorych ocenia chorobę jako niosącą znaczne obciążenie (Vermeiren 2020; Pulfer 2021; Zeiger 2025). Często obserwuje się także negatywny wpływ na życie zawodowe chorych, w tym zmniejszenie liczby godzin pracy, a nawet całkowitą rezygnację z pracy zawodowej (Zeiger 2025).

Standardowe leczenie ISM najczęściej opiera się na stosowaniu wyłącznie terapii umożliwiających kontrolę objawów, w tym objawów skórnych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych, sercowo-naczyniowych, płucnych, nosowo-ocznych, anafilaksji oraz objawów kostnych. Terapie objawowe charakteryzuje niska skuteczność. Działanie tych leków jest często niezadowalające, gdyż umożliwiają tylko częściową kontrolę choroby (Zeiger 2025). Ponadto z uwagi na szeroki zakres objawów obserwowanych u chorych na ISM, może wystąpić zjawisko wielolekowości, które prowadzi do zwiększenia ryzyka związanego z interakcjami między lekami, problemów z przestrzeganiem zaleceń lekarza oraz kaskady przepisywania leków (Varghese 2025). Powoduje to negatywny wpływ na jakość życia oraz zwiększenie kosztów związanych z chorobą (Van Wilder 2022; McDermot 2024).

W związku z przewlekłym charakterem objawów ISM konieczne jest nieprzerwane leczenie (Hus 2020). Stosowane aktualnie w Polsce terapie nie są zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu i charakteryzują się ograniczoną skutecznością [REDACTED] Humphry 2024). Co więcej, część terapii zalecanych w wytycznych do kontroli objawów nie jest refundowanych w Polsce. Nie wyklucza to całkowicie ich stosowania w ramach praktyki klinicznej, jednakże stanowi ograniczenie ich dostępności, co dodatkowo podkreśla niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na ISM.

Obecnie skuteczna, nakierowana na mechanizm ISM terapia dla chorych z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem

objawowym jest niedostępna. Pierwszą opcją leczenia zarejestrowaną do stosowania w ISM, która pozwala na kontrolowanie choroby u jej podłoża jest terapia awaprytynibem w dawce 25 mg QD, która jest także wskazywana przez polskich ekspertów jako terapia hamująca przebieg choroby, będąca adekwatną odpowiedzią na sytuację chorych na ISM (Szudy-Szczyrek 2025).

Awaprytynib jest innowacyjną, precyzyjną terapią modyfikującą przebieg ISM, stanowiącą leczenie nakierowane na mechanizm ISM, działając bezpośrednio na procesy powodujące nadprodukcję komórek tucznych, a tym samym uporczywe i wyniszczające objawy (EMA EPAR 2023; ChPL Ayvakyt® 2026; Szudy-Szczyrek 2025). Jako inhibitor kinazy typu 1, wykazuje aktywność biochemiczną wobec produktów mutacji *KIT* D816V (ChPL Ayvakyt® 2026), której obecność jest kluczowa w przebiegu ISM i dotyczy więcej niż 95% chorych z tym rozpoznaniem (George 2020).

Co istotne, dwie wydane dotychczas zagraniczne rekomendacje finansowe dla awaprytynibu opierające się na wynikach badania *PIONEER* były pozytywne. Organizacje wydające rekomendacje wnioskując o zasadności finansowania ocenianej opcji terapeutycznej wzięły pod uwagę dowody dotyczące skuteczności świadczące na korzyść interwencji AVA, akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz niezaspokojoną potrzebę charakterystyczną dla chorych na ISM (HAS 2024; G-BA 2024a; 2024b).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji zidentyfikowano 1 badanie RCT, w którym oceniano jej skuteczność i bezpieczeństwo oraz 1 badanie RWE, w którym oceniano skuteczność AVA. Efektywność kliniczną terapii AVA stosowanej w skojarzeniu z BSC oceniono w oparciu o randomizowane, zaślepione badanie rejestracyjne *PIONEER*, w którym w ramach części 2. analizowaną interwencję porównywano z PLC stosowanym łącznie z BSC. Badanie *PIONEER* nie zostało jeszcze zakończone, a zakończenie długoterminowej części 3. badania, będącej jego otwartym przedłużeniem jest planowane na 2027 r. W związku z tym skuteczność i bezpieczeństwo terapii AVA są nieprzerwanie monitorowane. Awaprytynib jest terapią zarejestrowaną w ISM stosunkowo niedawno, co jest prawdopodobnym powodem braku dostępności badań z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla awaprytynibu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać

opublikowane, wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

W przeprowadzonym przeglądzie nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych, które obejmowałyby wnioskowanie dot. awaprytynibu w dawce 25 mg QD w populacji docelowej. Jednakże dostępne jest tylko jedno randomizowane badanie pierwotne oraz jedno badanie RWE dla wnioskowanej interwencji we wskazaniu w ISM.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniono jako wysoką. Wiarygodność wewnętrzną, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań, poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna), a także na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Ocenę efektywności klinicznej AVA oparto o jedno randomizowane badanie kliniczne *PIONEER* z długoterminowym otwartym przedłużeniem, którego jakość oceniono jako wysoką w związku z niskim ryzykiem błędu w randomizowanej części badania, ocenionym w skali RoB 2 oraz wynikiem 19/20 punktów w skali IHE dla jednoramiennej części badania. Dodatkowo przedstawiono wyniki badania RWE zaprezentowane w formie abstraktu konferencyjnego. Punkty końcowe oceniane w badaniach są istotne klinicznie w kontekście analizowanej populacji chorych.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako wysoka. W analizie uwzględniono wyniki z jednego badania eksperymentalnego oraz badania RWE. Populacja włączona do badania *PIONEER* odpowiada populacji wnioskowanej. Populacja w badaniu *AVATAR* z dużym prawdopodobieństwem również odpowiada populacji docelowej – na potrzeby analizy założono, że lek w ramach RWE podawany był zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, tj. zgodnie z zdefiniowaną populacją wnioskowaną. Należy również mieć na uwadze innowacyjny charakter AVA oraz niską częstość występowania choroby.

Wyniki porównania bezpośredniego ujętego w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę awaprytynibu względem leczenia objawowego, tj. BSC w zakresie skuteczności ocenianej w oparciu o istotne klinicznie punkty końcowe, w tym zmniejszenia nasilenia i częstości objawów, a także poprawy jakości życia przy równoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Stosowane obecnie leczenie w Polsce umożliwia wyłącznie ograniczoną kontrolę choroby ze względu na wyciszanie objawów choroby, bez modyfikacji podstawowej jej przyczyny, jaką jest

nadmierna produkcja komórek tłuszczowych. Takie terapie często charakteryzują się niską skutecznością, prowadząc do obniżonej jakości życia, co potwierdzają wyniki z badania *PIONEER*, w którym zastosowanie PLC + BSC w populacji docelowej zapewniło znacząco mniejszą korzyść w porównaniu do AVA + BSC w zakresie pierwszorzędowego oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dane dotyczące skuteczności w podgrupie chorych ze zmianami skórnymi, które były spójne z oceną skuteczności w populacji ogółem. Z uwagi na charakterystykę objawów w tej podgrupie chorych została ona oceniona jako istotna klinicznie, a ocena skuteczności terapii w tej podgrupie chorych dostarcza istotnych informacji klinicznych. Uwzględnienie tych danych umożliwia pełniejsze zobrazowanie potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania ocenianej technologii medycznej w populacji docelowej.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, w tym SAE, TRAE, AE szczególnego zainteresowania oraz AE występowały z podobną częstością w obu grupach. Jedynie pojedyncze AE, tj. obrzęk obwodowy związany z leczeniem, obrzęk twarzy oraz zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi zostały ocenione jako występujące istotnie statystycznie częściej w grupie AVA + BSC niż w grupie PLC + BSC. Należy jednak wskazać, że częstość tych zdarzeń w obu grupach była niewielka. Dodatkowo zgodnie z opinią EMA profil bezpieczeństwa terapii AVA jest akceptowalny i porównywalny do profilu bezpieczeństwa w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych terapii, bez nowych niekorzystnych sygnałów, a także jest stale monitorowany.

Zgodnie z RMP dla produktu leczniczego Ayvakyt® krwotok wewnętrzny pozostaje ważnym potencjalnym ryzykiem w populacji chorych z ISM. Należy jednak podkreślić, że zarówno w badaniu *PIONEER* w długoterminowej obserwacji, jak i w zidentyfikowanym badaniu RWE nie odnotowano zdarzeń związanych z krwotokami wewnętrznymi. Wyniki te stanowią istotny, pozytywny sygnał dotyczący profilu bezpieczeństwa awaprytynibu oraz wskazują na relatywnie korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

W analizie odstąpiono od prezentowania danych dla chorych ze zmianami skórnymi. W podgrupie chorych ze zmianami skórnymi nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa względem danych przedstawionych dla populacji ogólnej, a zatem przedstawione dane są reprezentatywne dla całej populacji badania. W związku z tym uwzględnienie danych dla bezpieczeństwa w podgrupie nie wpłynęłoby na interpretację stosunku korzyści do ryzyka dla terapii AVA.

Należy podkreślić, że w najnowszych dostępnych, opracowanych w oparciu o najlepszą wiedzę wytycznych awaprytynib jest wskazywany jako preferowana opcja leczenia dla wszystkich objawowych chorych na ISM (NCCN 2026), a polscy eksperci kliniczni zwracają uwagę na duże zapotrzebowanie na skuteczne leczenie przeznaczone dla tej grupy chorych. Wskazuje to na konieczność zwiększenia dostępności tej terapii dla chorych, którzy borykają się z negatywnym wpływem objawów ISM na codzienne życie, bez możliwości skutecznego ich kontrolowania z zastosowaniem obecnie dostępnych terapii objawowych (Szudy-Szczyrek 2025).

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie obejmują kompleksową analizę dowodów dostępnych dla interwencji badanej, a także zawierają porównanie ze zdefiniowanym komparatorem stosowanym obecnie w praktyce klinicznej. Wyniki analizy potwierdzają, że zastosowanie awaprytynibu u dorosłych chorych na ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niekontrolowanych leczeniem objawowym prowadzi do uzyskania istotnie statystycznej większej redukcji nasilenia objawów choroby w porównaniu do komparatora.

Co więcej, stosowanie awaprytynibu pozwala na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie, a jego profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny. Awaprytynib jako jedyna dostępna obecnie opcja terapeutyczna zarejestrowana we wskazaniu ISM, a równocześnie pozwalająca na precyzyjną kontrolę ISM u jej podłoża jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w zdefiniowanej populacji chorych.

W związku z powyższym w pełni zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ayvakyt® w leczeniu populacji docelowej.

12. Załączniki

12.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(systemic OR disseminated) AND mastocytos*	2 905	4 495	117
#2	"mast cell" AND (leukemi* OR diseas*)	12 045	11 312	667
#3	#1 OR #2	13 857	14 197	735
#4	Avapritinib OR ayvakit OR ayvakyt OR "blu 112317" OR "blu 285" OR blu112317 OR blu285 OR "c 366" OR C366 OR "cs 3007" OR cs3007 OR "x 720776" OR x720776	372	484*	45
#5	#3 AND #4	80	210	28**
#6	#5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	155	n/d

*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

**publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (n=28), w pozostałych bazach The Cochrane Library nie zidentyfikowano trafień

Data wyszukiwania: 11.02.2025 r.

Tabela 47.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	((systemic OR disseminated) AND mastocytos*)	3 063	4 963	136
#2	("mast cell" AND (leukemi* OR diseas*))	12 682	12 301	685
#3	#1 OR #2	14 585	15 458	754
#4	(Avapritinib OR ayvakit OR ayvakyt OR "blu 112317" OR "blu 285" OR blu112317 OR blu285 OR "c 366" OR C366 OR "cs 3007" OR cs3007 OR "x 720776" OR x720776)	301	643*	57
#5	#3 AND #4	114	306	40
#6	#5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	229	n/d
#7	#5 AND Filters: from 2025/2/11 - 3000/12/12	34	n/d	n/d
#8	#6 AND [11-02-2025]/sd	n/d	74	n/d

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#6	#5 AND publication date from Feb 2025 to present	n/d	n/d	11**

*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

**publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (n=11), w pozostałych bazach The Cochrane Library nie zidentyfikowano trafień

Data wyszukiwania: 19.02.2026 r.

12.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 48.

Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Avapritinib	11
	Ayvakyt	18
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Avapritinib OR Ayvakyt	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)* https://www.vigiaccess.org/	Avapritinib OR Ayvakyt OR Ayvakit	1
FDA (Food and Drug Administration)* https://www.fda.gov/	Avapritinib	22
	Ayvakit	23
The U.S. National Institutes of Health* https://clinicaltrials.gov/	Avapritinib OR Ayvakyt OR Ayvakit	27
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Avapritinib OR Ayvakyt	6
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Awaprytynib	0
	Ayvakyt	0

*w bazach obejmujących dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych ujęto amerykańską wersję nazwy produktu, tj. Ayvakit®

**zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 28.03.2025 r.

Tabela 49.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – aktualizacja

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Avapritinib	16
	Ayvakyt	24
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Avapritinib OR Ayvakit	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)* https://www.vigiaccess.org/	Avapritinib OR Ayvakit OR Ayvakit	1
FDA^ (Food and Drug Administration)* https://www.fda.gov/	Avapritinib	20
	Ayvakit	20
The U.S. National Institutes of Health* https://clinicaltrials.gov/	Avapritinib OR Ayvakit OR Ayvakit	32
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Avapritinib OR Ayvakit	6
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Awaprytynib	0
	Ayvakyt	0

^w ramach tej bazy przeszukiwano również zdarzenia niepożądane FAERS

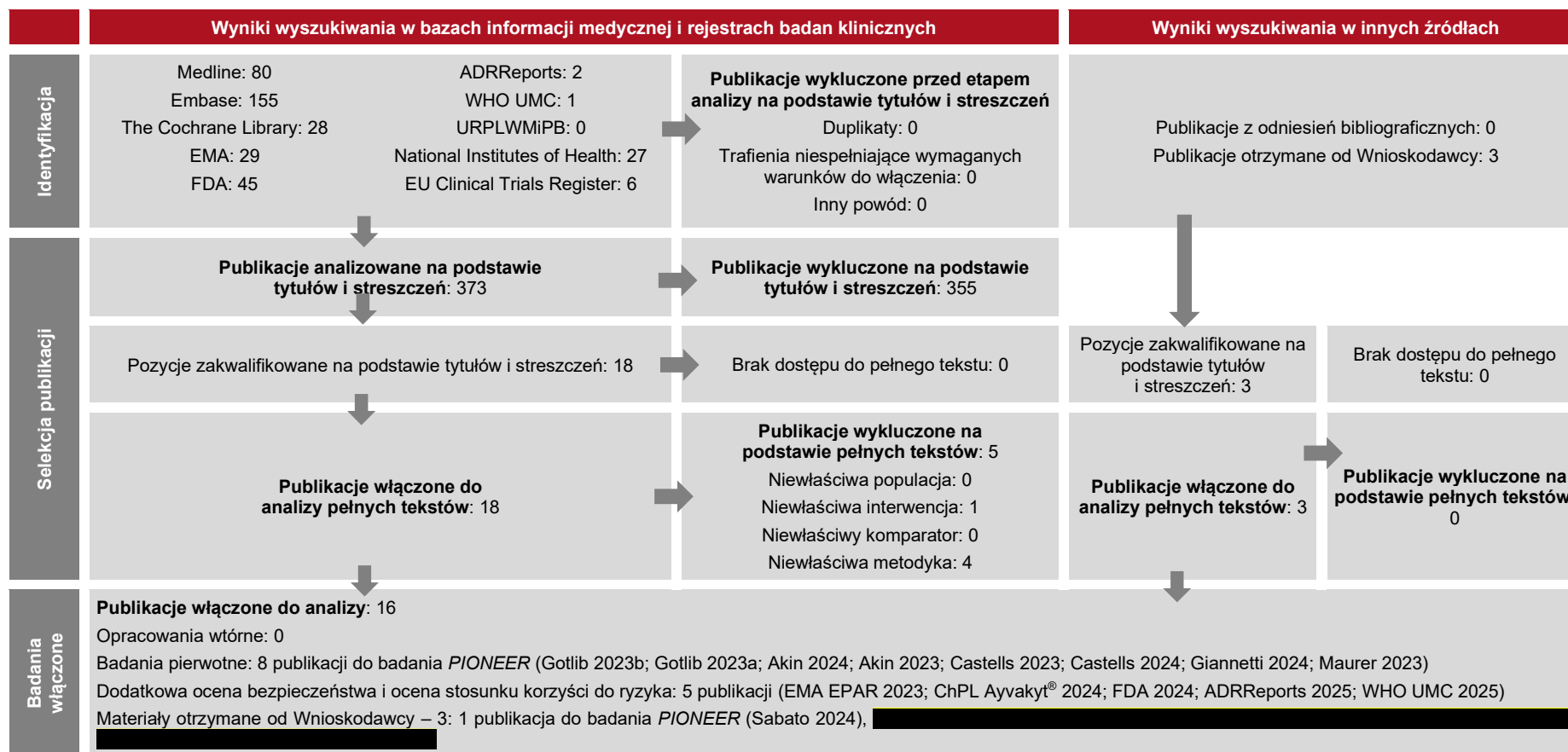
*w bazach obejmujących dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych ujęto amerykańską wersję nazwy produktu, tj. Ayvakit®

**zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 19.02.2026 r.

12.3. Diagram PRISMA dla selekcji pierwotnej

Rysunek 9.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (przegląd pierwotny)



12.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.4.1. Badanie *PIONEER*

<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b; Gotlib 2023a; Akin 2024; Akin 2023; Castells 2023; Castells 2024; Castells 2025; Castells 2026; Giannetti 2024; Giannetti 2026; Maurer 2023; Oude-Elberink 2025; Sabato 2024; Siebenhaar 2025; Siebenhaar 2026 ¹⁰ ;	
METODYKA	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, fazy II z otwartym długoterminowym przedłużeniem Badanie składało się z 3 części. W części 1. badania określono zalecaną dawkę dla części 2. i 3. badania. Część 2. dotyczyła okresu podwójnie zaślepionego, natomiast część 3. stanowi otwarte (trwające) przedłużenie badania. Na podstawie dostępnych źródeł przedstawiono wyniki dla części 2. badania oraz dostępne dane z części 3. Uzupełniając przedstawiono wyniki długoterminowe dla wszystkich chorych stosujących AVA w dawce 25 mg QD w ramach 1., 2. i 3. części badania. Identyfikator badania: NCT03731260; Poniżej przedstawiono schemat badania	
[†]Zalecana dawka AVA dla części 2. i 3. została określona na podstawie wyników skuteczności i bezpieczeństwa z części 1. badania Źródło: badanie <i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b) <u>Część 2. badania</u> Opis metody randomizacji: tak, chorych w 2 części badania poddano randomizacji z zastosowaniem systemu interaktywnej odpowiedzi do grupy AVA + BSC lub PLC + BSC w stosunku 2:1. Randomizację stratyfikowano według stężenia tryptazy w surowicy podczas badania przesiewowego (<20 ng/ml – ograniczone do około 20% włączonych chorych vs. ≥20 ng/ml) <u>Część 3. badania</u> Przydział chorych do grupy: po zakończeniu części 2. badania chorzy mieli możliwość udziału w 3. części badania, stanowiącej otwarte przedłużenie, potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo AVA. Do części 3. zakwalifikowało się 201 chorych z części 2. badania, w tym 135 chorych przyjmujących AVA + BSC (jeden ze 136 chorych kwalifikujących się do 3. części badania zrezygnował z kontynuowania leczenia w ramach badania) oraz 66 przyjmujących PLC + BSC. W części 3. badania uczestniczyli także chorzy z 1 części badania¹¹; Zaślepienie: podwójne;	

¹⁰ Dodatkowe dane demograficzne dla podgrupy chorych ze zmianami skórnymi zaprezentowano poniżej (Rysunek 10, Rysunek 11 i Rysunek 12)

¹¹ Zgodnie z przyjętymi kryteriami PICOS publikacje dot. 1. części badania nie zostały włączone do bieżącej analizy

PIONEER

(Gotlib 2023b; Gotlib 2023a; Akin 2024; Akin 2023; Castells 2023; Castells 2024; Castells 2025; Castells 2026; Giannetti 2024; Giannetti 2026; Maurer 2023; Oude-Elberink 2025; Sabato 2024; Siebenhaar 2025; Siebenhaar 2026¹⁰;

Opis metody zaślepienia: chorzy, personel badawczy i sponsor pozostawali zaślepieni na przypisanie do leczenia do zakończenia części 2. badania.

Niezależny komitet monitorował bezpieczeństwo przez cały czas trwania badania, a dane dotyczące skuteczności były udostępniane dopiero po zablokowaniu bazy danych przy 24-tygodniowym odczycie, ale nie podczas zaślepienia części badania.

Część 3. badania miała charakter otwarty;

Opis utraty chorych z badania:

Część 2. badania

Łącznie utracono 10 (4,7%) z 212 zrandomizowanych chorych, w tym:

- z grupy AVA + BSC 5 (3,5%) z 141 chorych: 2 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu/odmowy przyjęcia leczenia, po 1 (0,7%) chorym z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz decyzji badacza;
- z grupy PLC + BSC 5 (7,0%) z 71 chorych: 3 (4,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu/odmowy przyjęcia leczenia, 2 (2,8%) chorych z innych powodów;

Część 3. badania

Łącznie utracono 14 (6,0%) z 235 chorych, w tym: 5 (2,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,3%) chorych z innych powodów, po 2 (0,9%) chorych z powodu progresji choroby i wycofania zgody na udział w badaniu/odmowy przyjęcia leczenia, po 1 (0,4%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji oraz decyzji badacza;

Część 2. Badania

Skala Jadad: 5/5;

Skala RoB2: niskie ryzyko;

Część 3. badania

Skala IHE: 19/20 (brak zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki skuteczności przedstawiono dla populacji ITT. Populacja bezpieczeństwa obejmowała chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT:

Część 2. badania: IIA;

Część 3. badania: IID;

Sponsor: Blueprint Medicines Corporation;

Liczba ośrodków: część 2. badania: 42 ośrodki w 13 krajach;

Okres obserwacji:

Część 2. badania: 24 tyg., DCO: 23.06.2022 r.;

Część 3. badania: 5 lat (aktualnie dostępne dane dla 48 tyg. i 96 tyg., DCO: 23.06.2022 r., 17.11.2023 r.);

Zbiorcza analiza dla części 1., 2. i 3. badania: zgodnie z publikacją *Sabato 2024* mediana wynosiła 25,2 mies., w raporcie dostarczonym przez wnioskodawcę podano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2 lata (dostępne dane dla 48 tyg. i 96 tyg., DCO: 17.11.2023 r. oraz 08.03.2024 r.)

Na podstawie publikacji *Oude-Elberink 2025* przedstawiono dane dla 96 tyg. i 144 tyg. okresu obserwacji – DCO: 20.09.2024 r.; mediana okresu obserwacji: 35,3 mies. (zakres: 0,7; 63,6);

Publikacja *Giannetti 2026* – DCO: 21.02.2025 r.

Analiza statystyczna: zastosowano procedurę bramkowania (ang. *gatekeeping*) w celu kontroli błędu rodzaju I przy jednostronnej wartości $\alpha=0,025$ dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Do porównania AVA vs PLC dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wykorzystano test Cochran-Mantela-Haenszela, z uwzględnieniem czynnika stratyfikacji randomizacji tj. stężenia tryptazy w surowicy i początkowego nasilenia TSS.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.8.1.

Podejście do testowania hipotezy: superiority (część 2. badania)

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;

<

¹² Wyniki zawierają się w przedziale od 0 do 110, przy czym wyższe wartości oznaczają objawy o cięższym stopniu nasilenia. Włączenie do badania oparto na wyniku wg kwestionariusza ISM-SAF podczas badania przesiewowego, a wszyscy zrandomizowani chorzy osiągnęli wynik TSS wynoszący ≥ 28 punktów. Na początku badania u części chorych wynik TSS nie był raportowany (n=2 w grupie AVA + BSC).

¹³ Dawka początkowa musiała wynosić <20 mg prednizonu lub jego odpowiednika, aby chorych kwalifikował się do włączenia

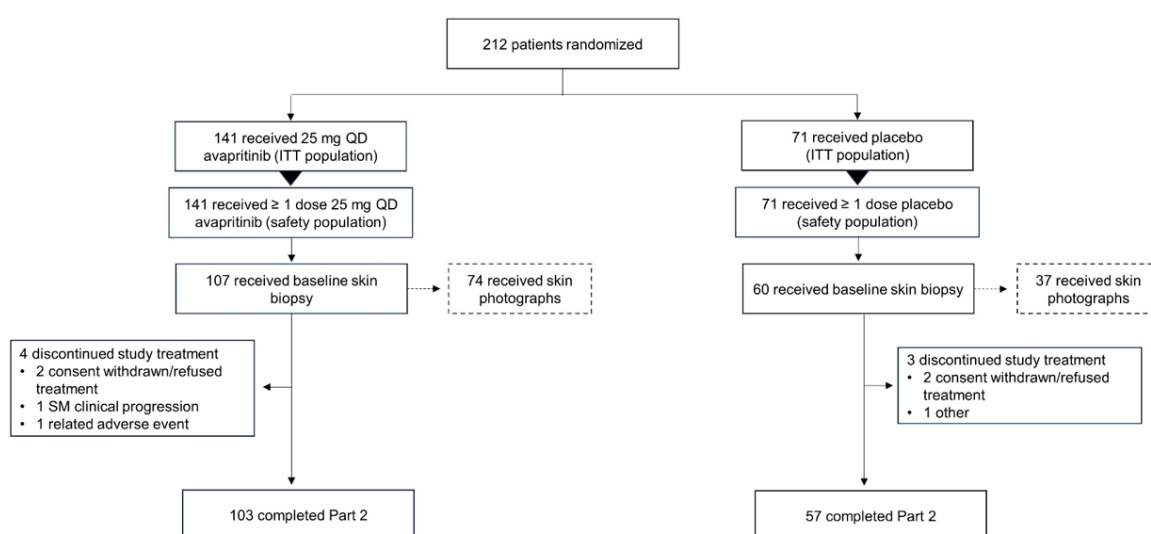
PIONEER (Gotlib 2023b; Gotlib 2023a; Akin 2024; Akin 2023; Castells 2023; Castells 2024; Castells 2025; Castells 2026; Giannetti 2024; Giannetti 2026; Maurer 2023; Oude-Elberink 2025; Sabato 2024; Siebenhaar 2025; Siebenhaar 2026 ¹⁰ ; <th data-kind="ghost"></th> <th data-kind="ghost"></th>		
Wynik TSS, średnia (SD)	48,1 (19,5)	
Stężenie tryptazy, mediana (zakres) [ng/ml]	39,2 (3,6; 590,4)	
Komórki tuczne w biopsji szpiku kostnego, średnia (SD) [%]	7,0 (1,0; 60,0)	
Częstość alleliczna wariantu K/T D816V we krwi obwodowej, mediana (zakres)	0,39 (n/o; 41,29)	
Czas leczenia AVA, n (%)	≥12 mies.	205 (90,7)
	≥24 mies.	132 (58,4)
	≥36 mies.	17 (7,5)
	≥48 mies.	7 (3,1)
Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego, średnia (SD) [g/cm ²]	1,02 (0,18)/59	
Wynik PINP, mediana (zakres) [ng/ml]	55,95 (1,41; 363,90)	
Obniżenie gęstości kości, n (%)	Osteopenia ^a	48 (19,1)/N=251
	Osteoporoza ^{a&b}	56 (22,3)/N=251
Leczenie wspomagające w leczeniu osteopenii/osteoporozy, n (%)	Bisfosfoniany	b/d (9)/N=251
	Denosumab	b/d (4)/N=251
	Wapń	b/d (23)/N=251
	Witamina D	b/d (36)/N=251
INTERWENCJA		
<u>Część 2. badania</u>		
Interwencja badana: AVA w dawce 25 mg p.o. raz dziennie w skojarzeniu z BSC przez 24 tyg. w cyklach 28-dniowych;		
Interwencja kontrolna: PLC w skojarzeniu z BSC;		
<u>Część 3. badania</u>		
Interwencja badana: AVA w dawce 25 mg p.o. raz dziennie w skojarzeniu z BSC przez okres do 5 lat w cyklach 28-dniowych. Zgodnie z protokołem w ramach części 3. badania możliwe było zwiększenie dawki do 50 mg dziennie po spełnieniu wszystkich warunków następujących warunków:		
• dobra tolerancja leczenia AVA; • uprzednie uzyskanie odpowiedzi na leczenie AVA; • utrata odpowiedzi klinicznej w zakresie wyniku TSS i objawów skórnych; • utrata odpowiedzi obiektywnej w zakresie poziomu tryptazy, liczby komórek tucznych w szpiku kostnym lub tkance skórnej; • umożliwienie pobrania dodatkowych próbek krwi w celu wykonania testów farmakokinetycznych.		
Zgodnie z informacją przedstawioną w poufnym raporcie otrzymanym od Wnioskodawcy w DCO: 08.03.2024 r. 39 (17,3%) z 226 chorych stosujących początkową dawkę AVA 25 mg w części 3. badania otrzymało AVA w dawce 50 mg.		
Interwencja kontrolna: n/d.		
Leczenie wspomagające: BSC obejmujące terapie blokujące działanie histaminy w receptorach H ₁ i H ₂ (np. cetyryzyna, hydroksyzyna, rupatadyna, ketotifen), inhibitory pompy protonowej (np. pantorazol, rabeprazol, omeprazol), inhibitory osteoklastów (takie jak bisfosfoniany, denosumab), antagoniści receptora leukotrienowego (montelukast, zafirlukast), kortykosteroidy (<20 mg prednizonu lub równoważne), kromolin sodu i inne stabilizatory komórek tucznych, takie jak terapia przeciwciałami IgE, omalizumab, epinefryna.		

PIONEER (Gotlib 2023b; Gotlib 2023a; Akin 2024; Akin 2023; Castells 2023; Castells 2024; Castells 2025; Castells 2026; Giannetti 2024; Giannetti 2026; Maurer 2023; Oude-Elberink 2025; Sabato 2024; Siebenhaar 2025; Siebenhaar 2026 ¹⁰ ;	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - wynik TSS w kwestionariuszu ISM-SAF; - stężenie tryptazy w surowicy; - częstość alleliczna wariantu <i>KIT</i> D816V; - nacieki komórek tucznych w szpiku kostnym i tkance skórnej; - stosowanie BSC; - jakość życia; - ocena zmian skórnych; - ocena bezpieczeństwa.	
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: n/d	
KOMENTARZ	
*Łącznie 10 (7,1%) chorych leczonych AVA + BSC i 5 (7,0%) chorych leczonych PLC + BSC leczono <2 terapiami BSC przed badaniem przesiewowym **w tym chorzy kontynuujący udział w badaniu po ukończeniu 1. części badania <i>PIONEER</i>, stosujący AVA w dawce 25 mg QD + BSC (N=10). Dane ujęto w bieżącej analizie, ponieważ są to najnowsze dane dot. bezpieczeństwa terapii, obejmujące najnowszą datę DCO. Autorzy nie sprecyzowali liczby chorych z poszczególnych grup badawczych, a dane przedstawiono dla ogółu chorych przyjmujących AVA w dawce 25 mg QD + BSC ^ najczęściej zgłaszano stosowanie bisfosfonianów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych ^^ objawem o najwyższym stopniu nasilenia był objaw z najwyższym wynikiem na początku badania u każdego chorego, poszczególni chorzy mogli zgłaszać wiele objawów o najcięższym stopniu nasilenia, jeśli najwyższe wyniki dla poszczególnych objawów były takie same §wynik T w DXA wynoszący między -2,5 a -1 punktu &&wynik T w DXA wynoszący <-2,5 punktu	

Dodatkowe dane demograficzne (publikacja Siebenhaar 2026)

Rysunek 10.

Opis utraty chorych z badania *PIONEER* (podgrupa ze zmianami skórnymi)



Rysunek 11.
Dane demograficzne z badania *PIONEER* (podgrupa ze zmianami skórnymi) cz. 1

■	Population with skin involvement¶ (n=167)■	
Characteristic■	Avapritinib¶ 25-mg-QD*¶ (n=107)■	Placebo†¶ (n=60)■
Age in years, median (range)■	49.0 (18-77)■	55.0 (26-79)■
Female, n (%)■	78 (73)■	45 (75)■
Ethnicity, n (%)■	■	■
Hispanic or Latino■	5 (5)■	1 (2)■
Not Hispanic or Latino■	74 (69)■	49 (82)■
Not Reported■	15 (14)■	8 (13)■
Unknown■	13 (12)■	2 (3)■
<i>KIT</i> -D816V mutation positive, n (%)■	89 (83)■	51 (85)■
ECOG performance status, n (%)■	■	■
0■	55 (51)■	32 (53)■
1■	45 (42)■	25 (42)■
2■	7 (7)■	3 (5)■
TSS skin domain score —severity of spots‡¶ Mean (SD)■	6.1 (2.5)■	6.3 (2.8)■
TSS skin domain score —severity of flushing¶¶ Mean (SD)■	¶¶ 5.2 (2.4)■	¶¶ 6.0 (2.5)■
TSS skin domain score —severity of itching¶¶ Mean (SD)■	¶¶ 5.4 (2.7)■	¶¶ 6.1 (2.6)■
Prior cytoreductive therapy, n (%)§■	15 (14)■	6 (10)■
Prior TKI therapy, n (%)¶■	8 (8)■	4 (7)■

*AVA+BSC

† Placebo plus BSC

‡ Punktacja dla każdego z indywidualnych objawów mieści się w zakresie od 0 do 10, przy czym wyższe wartości oznaczają większe nasilenie objawów

§ Terapie cytoredukcyjne obejmowały: dazatynib, imatynib, masitynib, nilotynib, midostaurynę, brentuksymab wedotyń, kladrybinę, hydroksymocznik, rapamycynę oraz interferon alfa

¶ Wcześniejsze leczenie TKI obejmowało terapię imatynibem, masitynibem, dazatynibem, midostauryną lub nilotynibem

Źródło: publikacja *Siebenhaar 2026*

Rysunek 12.

Dane demograficzne z badania *PIONEER* (podgrupa ze zmianami skórnymi) cz. 2

Opioids use for SM, n (%) [‡]	19 (18) [‡]	9 (15) [‡]
Number of BSC treatments, median (range) [#]	3 (0-11) [‡]	3 (1-8) [‡]
Baseline BSC medication, n (%) [‡]	106 (99) [‡]	60 (100) [‡]
H1 antihistamines [‡]	103 (96) [‡]	60 (100) [‡]
H2 antihistamines [‡]	68 (64) [‡]	38 (63) [‡]
Leukotriene receptor antagonists [‡]	36 (34) [‡]	20 (33) [‡]
Cromolyn sodium [‡]	26 (24) [‡]	19 (32) [‡]
Proton pump inhibitors [‡]	13 (12) [‡]	16 (27) [‡]
Corticosteroids	13 (12) [‡]	6 (10) [‡]
Anti-IgE antibody [‡]	9 (8) [‡]	5 (10) [‡]
Other ^{**}	24 (22) [‡]	15 (25) [‡]

Obejmuje leczenie stosowane przez chorych na początku badania; chorzy mogli wcześniej otrzymywać leczenie BSC, które zostało przerwane przed włączeniem do badania / w momencie oceny początkowej. Wszyscy chorzy stosowali w wywiadzie co najmniej 2 terapie BSC przed okresem przesiewowym lub w jego trakcie. Łącznie 10 (7,1%) chorych leczonych AVA oraz 5 (7,0%) chorych otrzymujących placebo miało <2 terapie BSC na początku badania. Wśród chorych z zajęciem skóry łącznie 9 (8,4%) chorych leczonych AVA oraz 4 (6,7%) chorych otrzymujących placebo stosowało <2 terapie BSC na początku badania

|| Dawka wyjściowa musiała wynosić <20 mg prednizonu lub dawkę równoważną, aby chory spełniał kryteria kwalifikacji

** Bisfosfoniany oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne były najczęściej zgłaszanymi „innymi” lekami stosowanymi w ramach BSC

Źródło: publikacja *Siebenhaar 2026*

12.4.2. Badanie AVATAR

AVATAR (Pyatilova 2025)		
METODYKA		
Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, jednoramienne, rozpoczęte w październiku 2024 r. Pierwsze wyniki badania AVATAR opublikowane jako abstrakt konferencyjny* Identyfikator badania: b/d; Skala IHE: odstąpiono od oceny z uwagi na brak publikacji pełnotekstowej; Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 2 (11,8%) z 17 chorych, z powodu braku tolerancji leczenia; Wyniki dla populacji ITT: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: b/d (Niemcy); Okres obserwacji: 24 tyg.; Analiza statystyczna: b/d – ocena pre- i posttest; Podejście do testowania hipotezy: n/d (badanie jednoramienne).		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: - rozpoznanie indolentnej mastocytoty układowej; - brak kontroli objawów choroby (wynik MCT <13 pkt.). Kryteria wykluczenia: - b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr	AVA	
Liczba chorych	15**	
Mężczyźni, n (%)	6 (40,0)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	55 (b/d)	
Wynik MCT, mediana	7	
Stężenie tryptazy, mediana [ng/ml]	53	
Wynik MC-QoL, mediana	61	
Obecność objawów choroby, n (%)	Obecność zmian skórnych	15 (100,0)
	Osteoporoza	7 (46,7)
	Splenomegalia	3 (20,0)
	Anafilaksja w wywiadzie	6 (40,0)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: AVA w dawce 25 mg p.o. raz dziennie. Interwencja kontrolna: n/d. Leczenie wspomagające: b/d.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - objawy wg kwestionariusza MCT; - stężenie tryptazy w surowicy; - jakość życia; - ocena zmian skórnych.		

AVATAR (Pyatilova 2025)	
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: n/d.	
KOMENTARZ	
*badanie nie zostało opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej (prawdopodobnie badanie nie jest zakończone) **leczenie AVA rozpoczęło 17 chorych. Wyniki w publikacji <i>Pyatilova 2025</i> zaprezentowano dla 15 chorych, u których leczenie było dobrze tolerowane	

12.4.3. Ocena jakości badania *PIONEER* w skali RoB2

Tabela 50.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *PIONEER* wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023b; Gotlib 2023a; Akin 2024; Akin 2023; Castells 2023; Castells 2024; Castells 2025; Castells 2026; Giannetti 2024; Giannetti 2026; Maurer 2023; Oude-Elberink 2025; Sabato 2024; Siebenhaar 2025; Siebenhaar 2026; [redacted])
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	Tak Badanie randomizowane z zastosowaniem systemu interaktywnej odpowiedzi, stratyfikowane według stężenia tryptazy w surowicy
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	Tak Badanie podwójnie zaślepiione, przydział do interwencji z zastosowaniem systemu interaktywnej odpowiedzi
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	Nie Nie zidentyfikowano znacznych różnic w charakterystyce chorych z początku badania
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, ‘intention to treat’ effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	Nie Badanie podwójnie zaślepiione
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	Nie Badanie podwójnie zaślepiione
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Tak Przeprowadzono analizę ITT, jednak zgodnie z planem analizy statystycznej do analizy nie włączono chorych, którzy

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	PIONEER (<i>Gotlib 2023b; Gotlib 2023a; Akin 2024; Akin 2023; Castells 2023; Castells 2024; Castells 2025; Castells 2026; Giannetti 2024; Giannetti 2026; Maurer 2023; Oude-Elberink 2025; Sabato 2024; Siebenhaar 2025; Siebenhaar 2026;</i> [REDACTED])
		stosowali wysokodawkowe leczenie GKS w czasie badania
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	Tak Wyniki dla wszystkich punktów końcowych są dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich chorych. Jeden z drugorzędowych punktów końcowych był analizowany wśród mniejszej liczby chorych, tj. wśród chorych z wykrywalnym wariantem allelu <i>KIT</i> D816V na początku badania
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	Nie Wszystkie kluczowe punkty końcowe oceniane w ramach badania były zgodne z ustalonym wcześniej planem badania. Jeden z dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych (wynik w kwestionariuszu PGIC) został przedstawiony w sposób odmienny od założonego, jednak był zaprezentowany w formie posteru konferencyjnego. Badanie <i>PIONEER</i> trwa, więc jest prawdopodobne, że wyniki dla tego punktu końcowego zostaną opublikowane także w ramach publikacji pełnotekstowej
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	Nie

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	PIONEER (Gotlib 2023b; Gotlib 2023a; Akin 2024; Akin 2023; Castells 2023; Castells 2024; Castells 2025; Castells 2026; Giannetti 2024; Giannetti 2026; Maurer 2023; Oude-Elberink 2025; Sabato 2024; Siebenhaar 2025; Siebenhaar 2026; [REDACTED])
		Wszystkie punkty końcowe zostały zmierzone w ten sam sposób dla obu grup
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	Nie Badanie podwójnie zaślepiione
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezależnych danych końcowych?	Tak Ostatnia wersja protokołu badania została zatwierdzona przed datą odcięcia danych w 2. części badania
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	Nie Nie zidentyfikowano potencjalnych źródeł błędu systematycznego
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	Nie Nie zidentyfikowano potencjalnych źródeł błędu systematycznego
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

12.5. Skale oceny jakości badań

Tabela 51.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 52.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 53.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	
Ocena RoB		

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	
Ocena RoB		
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?	
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?	
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?	
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?	
Ocena RoB		
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	
Ocena RoB		
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	
Ocena RoB		
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	
Ocena RoB		
Ogólna ocena RoB		

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
 - niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
 - nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).
-

Tabela 54 Skala IHE do oceny jakości serii przypadków

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzone prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepiene na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzono odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt. odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 55.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

12.6. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 56.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 57.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

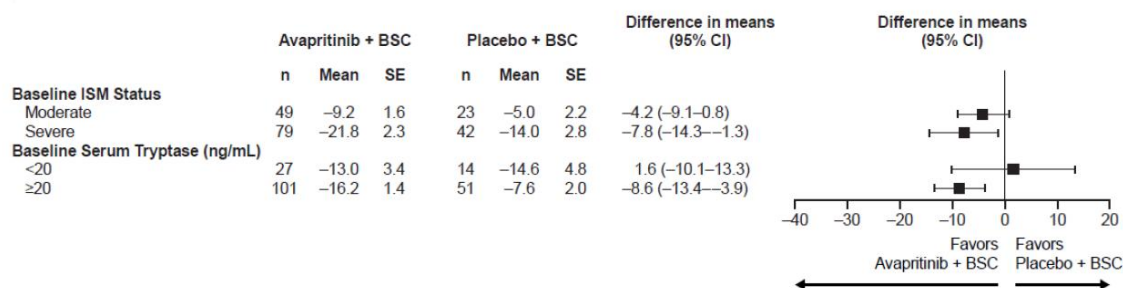
12.7. Dodatkowe wyniki skuteczności – badanie *PIONEER*

12.7.1. Objawy wg kwestionariusza ISM-SAF

12.7.1.1. TSS – analiza w podgrupach

Rysunek 13.

Wyniki w skali ISM SAF dla kluczowych podgrup – część 2. badania *PIONEER* w okresie obserwacji 24 tyg.; porównanie AVA + PLC vs PLC + BSC



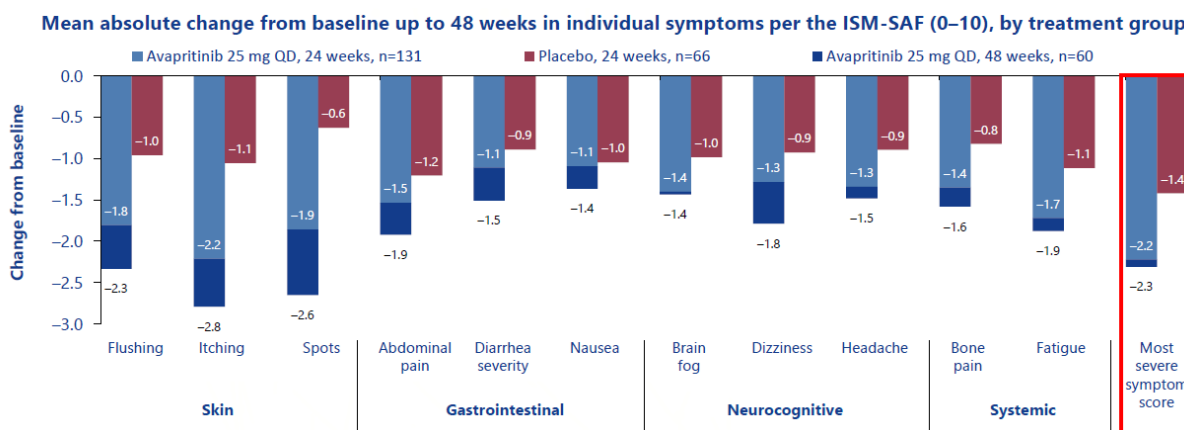
TSS ranges from 0–110 with higher numbers indicating more severe symptoms; *Avapritinib 25 mg orally *qd* plus BSC (termed avapritinib); †Placebo plus BSC (termed placebo).
BSC, best supportive care; CI, confidence interval; ISM-SAF, indolent systemic mastocytosis, symptom assessment form; *qd*, once daily; SE, standard error; TSS, total symptom score.

Źródło: badanie *PIONEER* (Gotlib 2023b)

12.7.1.2. TSS – analiza poszczególnych domen

Rysunek 14.

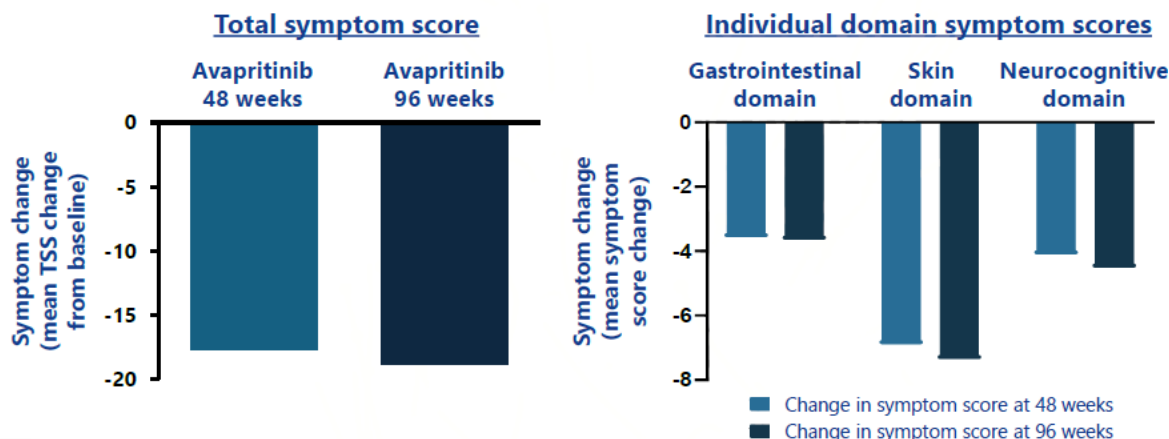
Średnia całkowita zmiana wyniku dla poszczególnych objawów wg kwestionariusza ISM-SAF – część 2. i 3. badania *PIONEER*



Źródło: badanie *PIONEER* (Sabato 2024)

Rysunek 15.

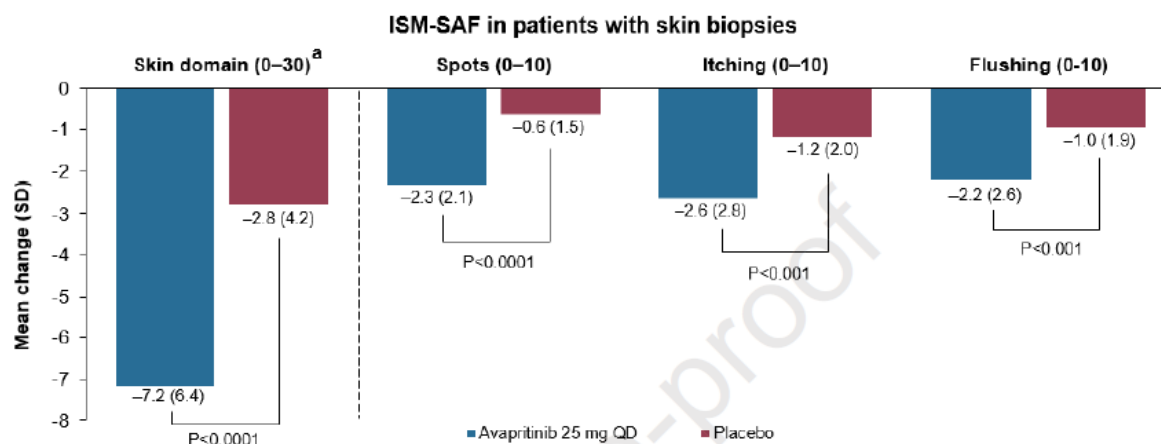
Zmiana w porównaniu do wartości początkowych w wyniku TSS oraz wyniku domen objawów żołądkowo-jelitowych, skórnych i neuropoznawczych zgodnie z kwestionariuszem ISM-SAF – część 3. badania *PIONEER*, wyniki dla 48. i 96. tygodnia obserwacji



Źródło: *PIONEER* (Sabato 2024)

Rysunek 16.

Średnia całkowita zmiana wyniku dla poszczególnych objawów wg kwestionariusza ISM-SAF (domena objawów skórnych) – część 2. badania *PIONEER* (podgrupa chorych ze zmianami skórnymi)



Źródło: *PIONEER* (Siebenhaar 2026)

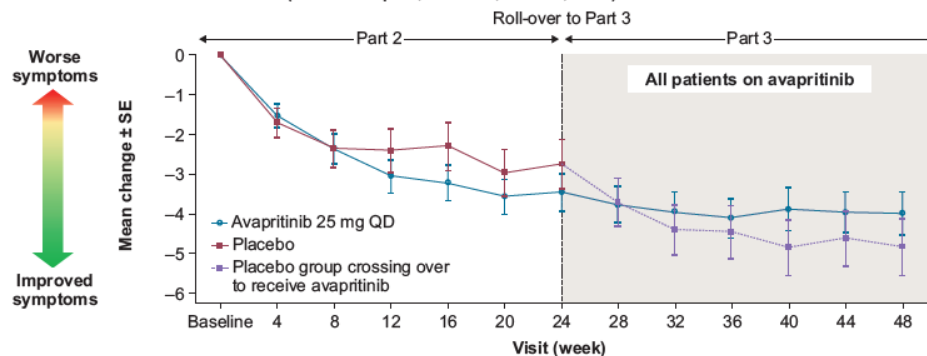
^adomena objawów skórnych obejmuje wyniki całkowite dotyczące plam, świądu i nasilenia zaczerwienienia

12.7.1.3. TSS – zmiany w czasie w poszczególnych domenach

Rysunek 17.

Średnia zmiana w czasie w domenach objawów żołądkowo-jelitowych, neuropoznawczych i skórnych – część 2. i 3. badania *PIONEER*

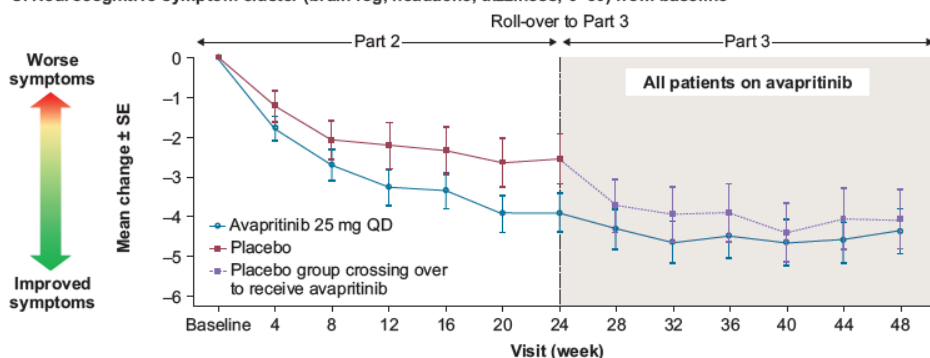
B. Gastrointestinal domain score (abdominal pain, diarrhea, nausea; 0–30) from baseline



Number of patients

Avapritinib	139	137	135	135	137	136	134	130	129	128	123	121	123
Placebo	71	71	71	68	67	66	66	64	65	64	64	63	64

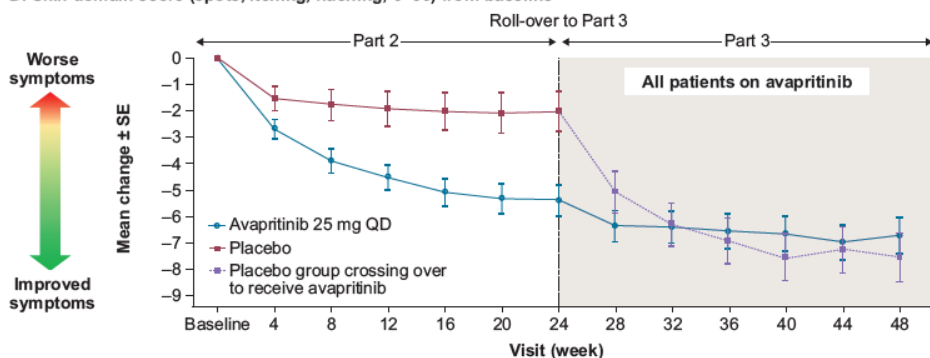
C. Neurocognitive symptom cluster (brain fog, headache, dizziness; 0–30) from baseline



Number of patients

Avapritinib	139	137	135	135	137	136	134	130	129	128	123	121	123
Placebo	71	71	71	68	67	66	66	64	65	64	64	63	64

D. Skin domain score (spots, itching, flushing; 0–30) from baseline



Number of patients

Avapritinib	139	137	135	135	137	136	134	130	129	128	123	121	123
Placebo	71	71	71	68	67	66	66	64	65	64	64	63	64

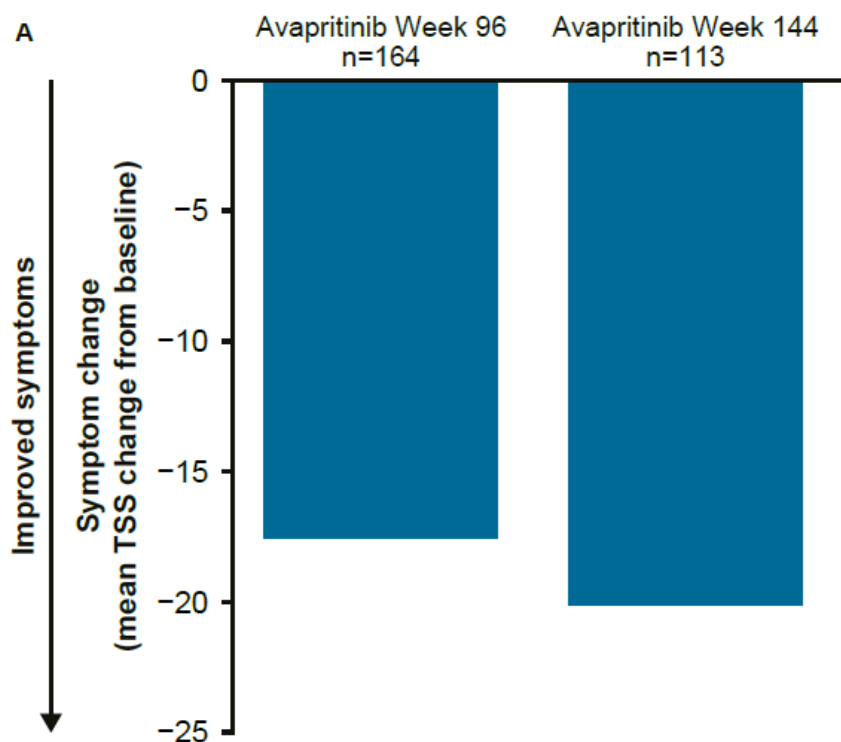
*Only patients from Part 2 were included within the assessment.
SE, standard error.

Źródło: badanie *PIONEER* (Giannetti 2024)

12.7.1.4. TSS – wyniki długoterminowe w kwestionariuszu ISM-SAF

Rysunek 18.

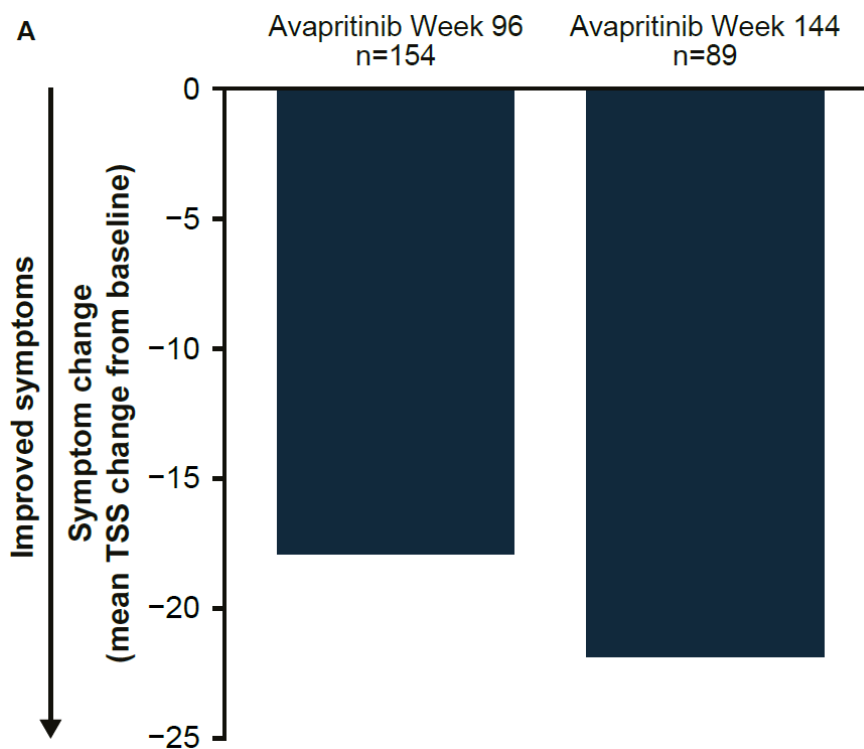
Wynik TSS w kwestionariuszu ISM-SAF – populacja ogółem, tydzień 96. i 144.



Źródło: badanie *PIONEER* (Oude-Elberink 2025)

Rysunek 19.

Wynik TSS w kwestionariuszu ISM-SAF – populacja chorych stosująca wyłącznie AVA w dawce 25 mg, tydzień 96. i 144.

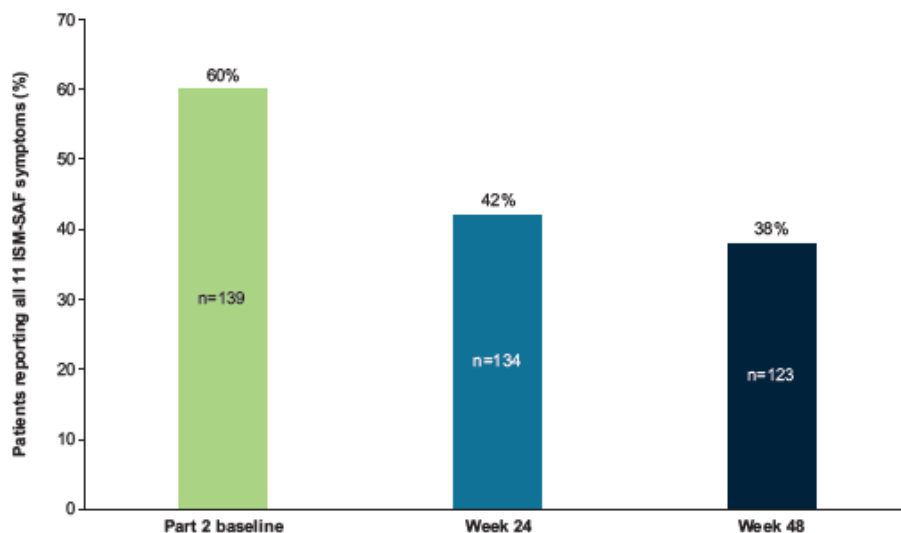


Źródło: badanie *PIONEER* (Oude-Elberink 2025)

12.7.1.5. Odsetek chorych raportujących wszystkie objawy w kwestionariuszu ISM-SAF

Rysunek 20.

Odsetek chorych przyjmujących AVA + BSC zgłaszających wszystkie objawy wg
kwestionariusza ISM-SAF – część 2. i 3. badania *PIONEER*



Źródło: badanie *PIONEER* (Giannetti 2024)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

--	--

12.7.2. Stężenie tryptazy w surowicy

Tabela 58.

Częstość występowania redukcji stężenia tryptazy w surowicy – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC w podgrupie chorych ze stężeniem tryptazy ≥ 20 ng/ml

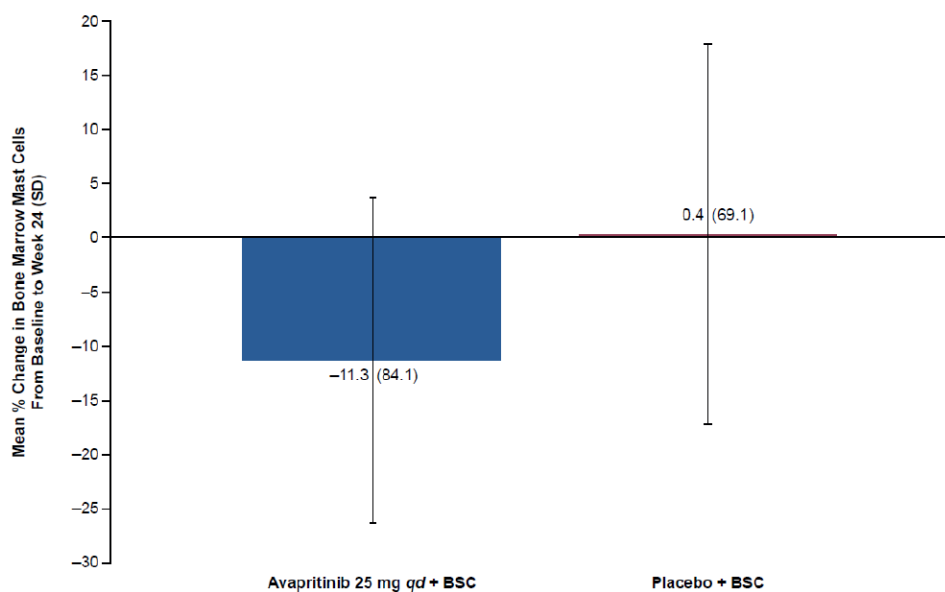
Badanie (publikacja)	Populacja	Punkt końcowy	OBS	AVA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS p-wartość
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PIONEER</i> (Gotlib 2023a)	Chorzy ze stężeniem tryptazy ≥ 20 ng/ml	Stężenie tryptazy < 20 ng/ml	24 tyg. DCO: 23.06.2022 r.	58 (54,2)	107	1 (2,0)	50	58,00 (7,72; 435,50)	0,52 (0,42; 0,62)	n/d	b/d
		Stężenie tryptazy $< 11,4$ ng/ml		29 (27,1)		0 (0,0)		5,98 (2,52; 14,16)*	0,27 (0,18; 0,36)	n/d	b/d
		Stężenie tryptazy 11,4 do < 20 ng/ml		29 (27,1)		1 (2,0)		18,22 (2,40; 138,05)	0,25 (0,16; 0,34)	n/d	b/d

*obliczano Peto OR

12.7.3. Naciek komórek tłuszczowych

Rysunek 23.

Średnia procentowa zmiana nacieku komórek tłuszczowych w szpiku kostnym względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC

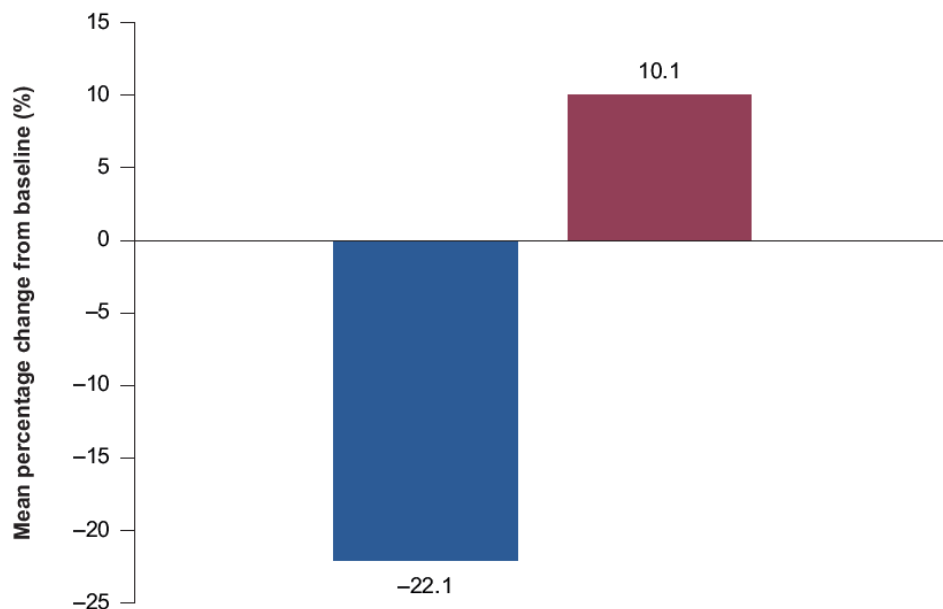


Kolorem niebieskim oznaczono wynik w grupie AVA + BSC, natomiast kolorem czerwonym – PLC + BSC.

Źródło: badanie *PIONEER* (Gotlib 2023b)

Rysunek 24.

Średnia procentowa zmiana nacieku komórek tłuszczowych na tkankę skórną względem wartości początkowych –część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC



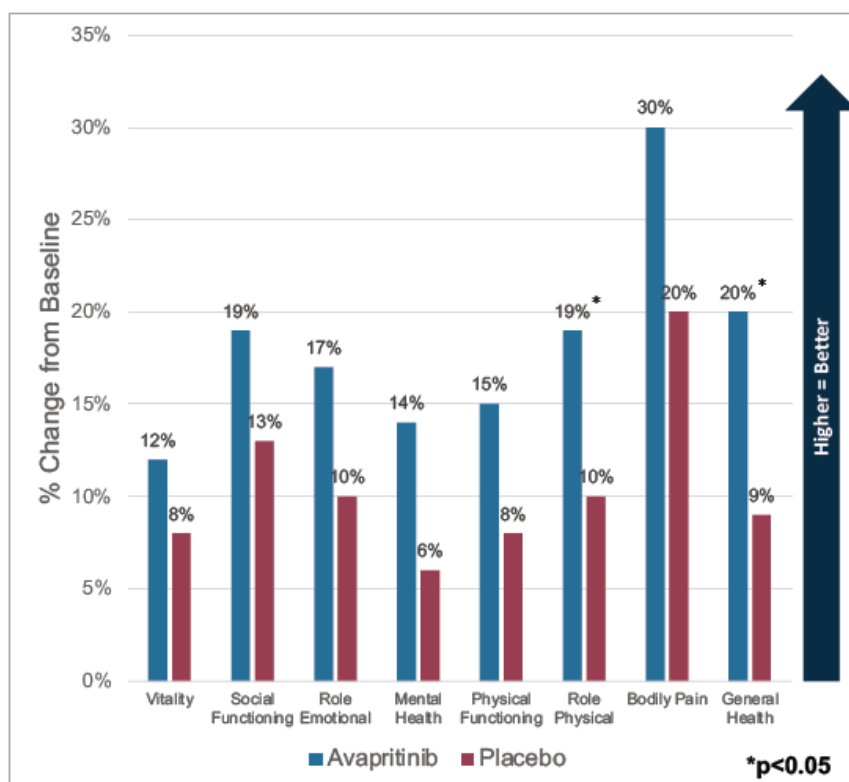
Kolorem niebieskim oznaczono wynik w grupie AVA + BSC, natomiast kolorem czerwonym – PLC + BSC.

Źródło: badanie *PIONEER* (Siebenhaar 2026)

12.7.4. Jakość życia

Rysunek 25.

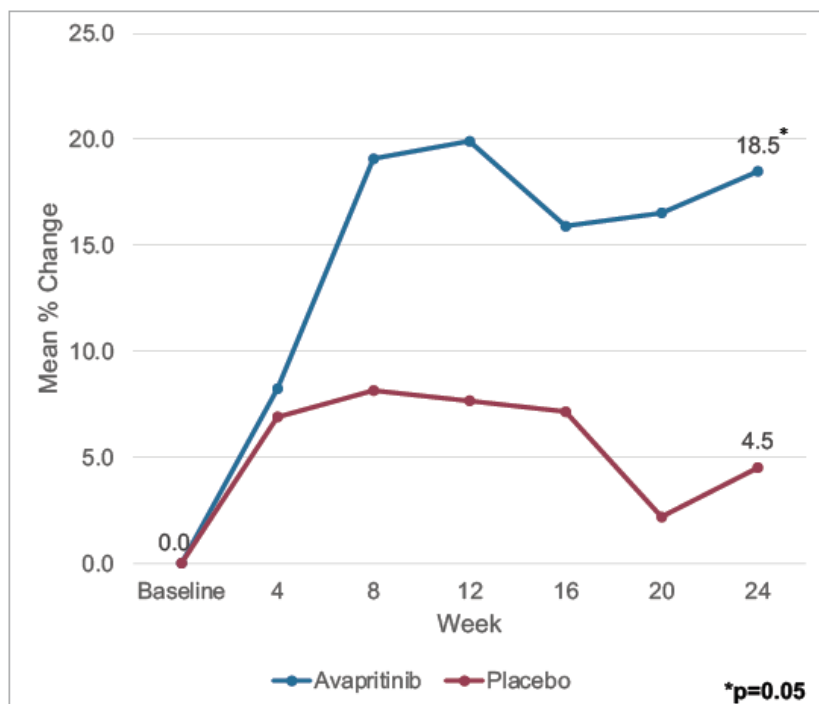
Ocena średniej odsetkowej zmiany jakości życia w porównaniu do wartości początkowych w poszczególnych domenach skali SF-12 – część 2. badania *PIONEER* w okresie obserwacji 24 tyg.; porównanie AVA + PLC vs PLC + BSC



Źródło: badanie *PIONEER* (Akin 2023)

Rysunek 26.

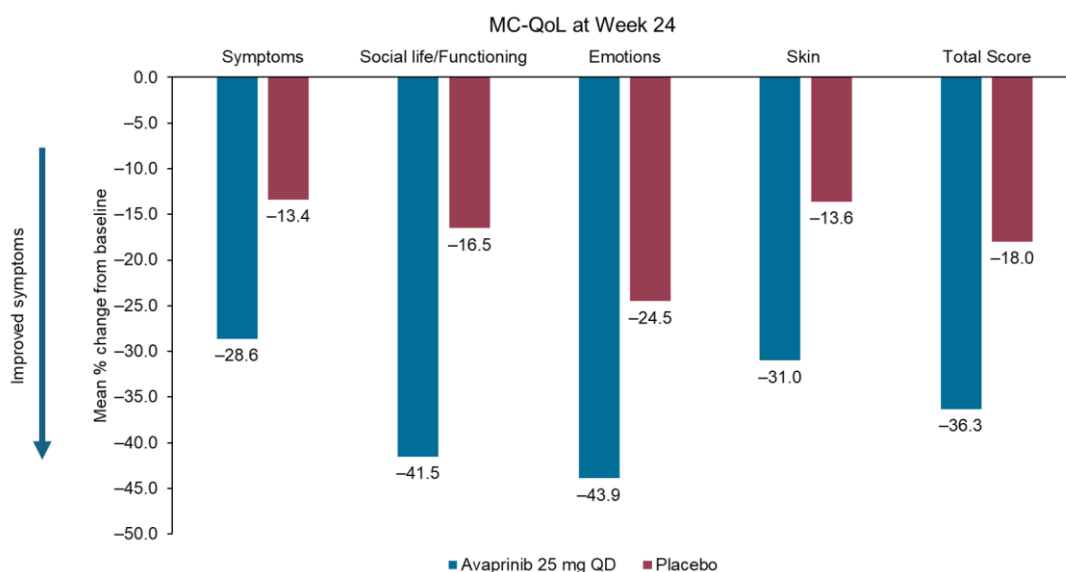
Ocena średniej odsetkowej zmiany jakości życia w porównaniu do wartości początkowych w skali EQ-5D-VAS – część 2. badania *PIONEER* w okresie obserwacji 24 tyg.; porównanie AVA + PLC vs PLC + BSC



Źródło: badanie *PIONEER* (Akin 2023)

Rysunek 27.

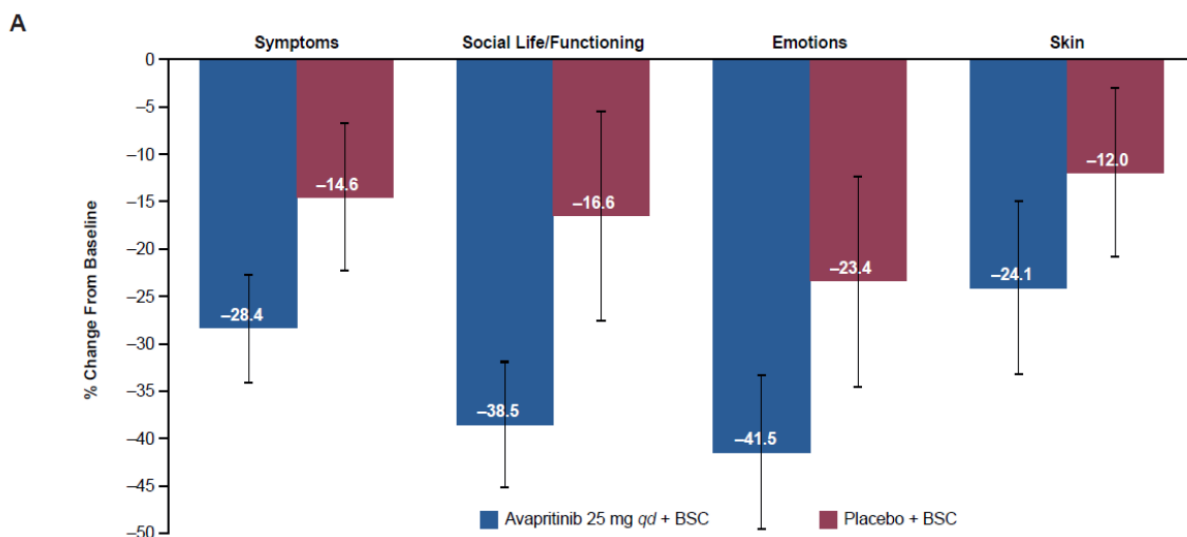
Zmiana jakości życia ocenianej w skali MC-QoL dla poszczególnych domen względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC (podgrupa chorych ze zmianami skórnymi)



Źródło: badanie *PIONEER* (Siebenhaar 2026)

Rysunek 28.

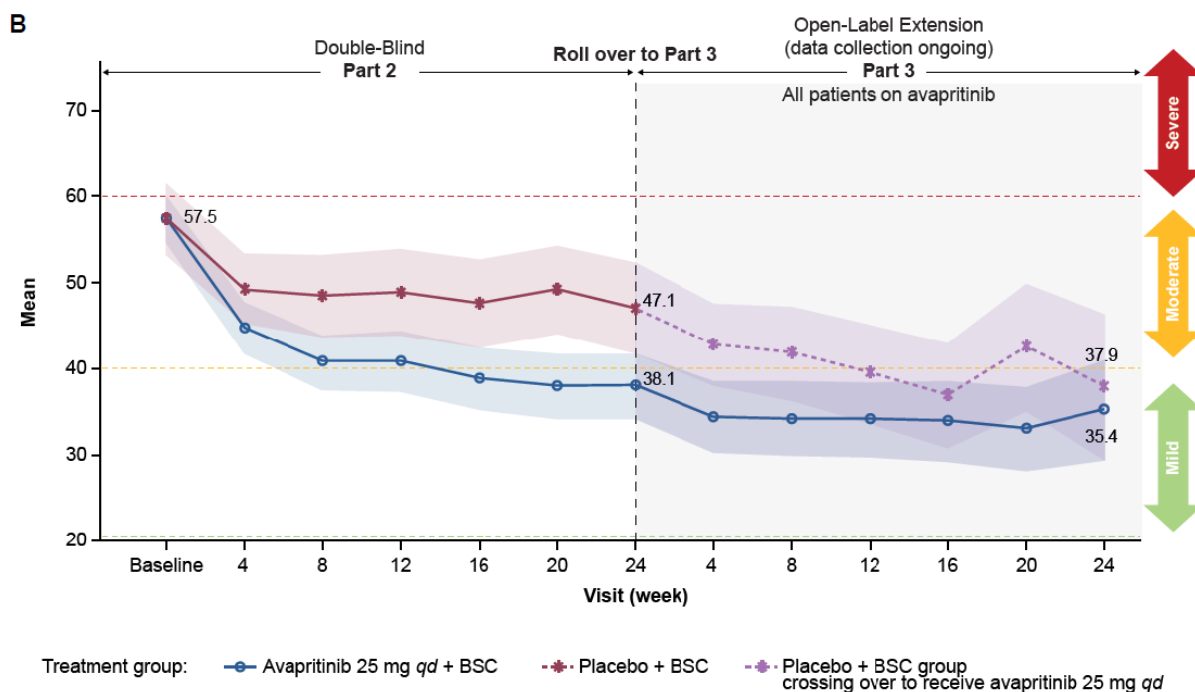
Zmiana jakości życia ocenianej w skali MC-QoL dla poszczególnych domen względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC



Źródło: badanie *PIONEER* (Gotlib 2023b)

Rysunek 29.

Średnia zmiana jakości życia ogółem ocenianej w skali MC-QoL oraz nasilenia objawów* – część 2. i 3. badania *PIONEER*



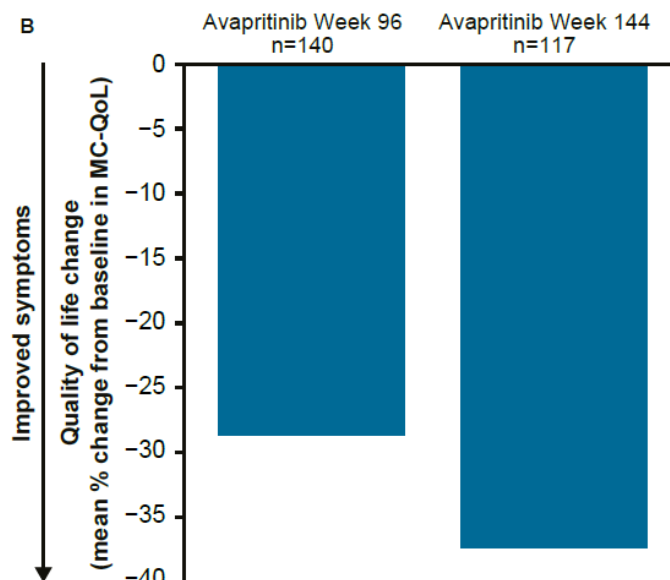
Źródło: badanie *PIONEER* (Gotlib 2023b)

*wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na bardziej zaawansowaną niepełnosprawność oraz większe nasilenie objawów. Nasilenie objawów zdefiniowano jako ciężkie (>60 punktów), umiarkowane (od 40,1 do 60 punktów), łagodne (od 20,1 do 40 punktów)

oraz brak objawów (≤ 20 punktów). Niebieskie, czerwone i fioletowe obszary na wykresie odpowiadają 95% CI

Rysunek 30.

Średnia zmiana jakości życia ogółem ocenianej w skali MC-QoL względem wartości początkowych – część 1., 2. i 3. badania *PIONEER* – populacja wszystkich chorych leczonych AVA

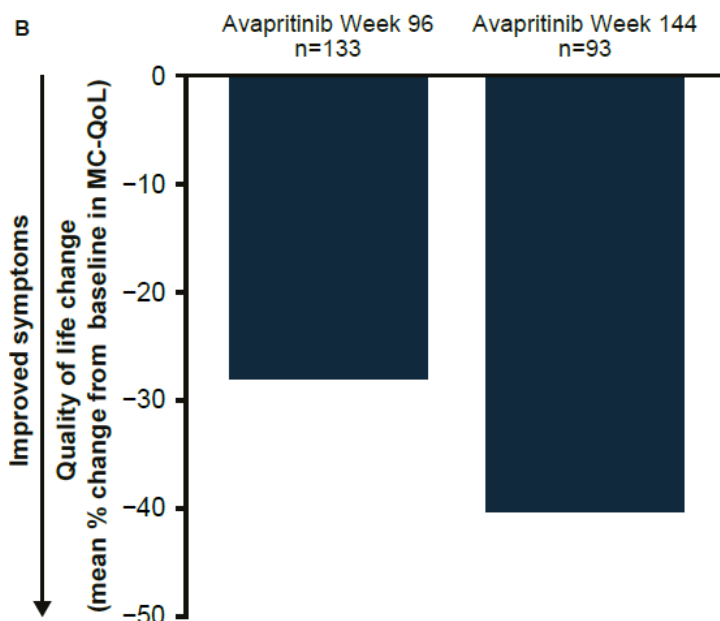


Źródło: badanie *PIONEER* (Oude-Elberink 2025)

*wyniki przedstawione jako średnia procentowa zmiana względem wartości początkowych. Nie podano w publikacji wartości liczbowych; DCO: 20.09.2024 r.

Rysunek 31.

Średnia zmiana jakości życia ogółem ocenianej w skali MC-QoL względem wartości początkowych – część 1., 2. i 3. badania *PIONEER* – populacja chorych leczonych AVA w dawce 25 mg



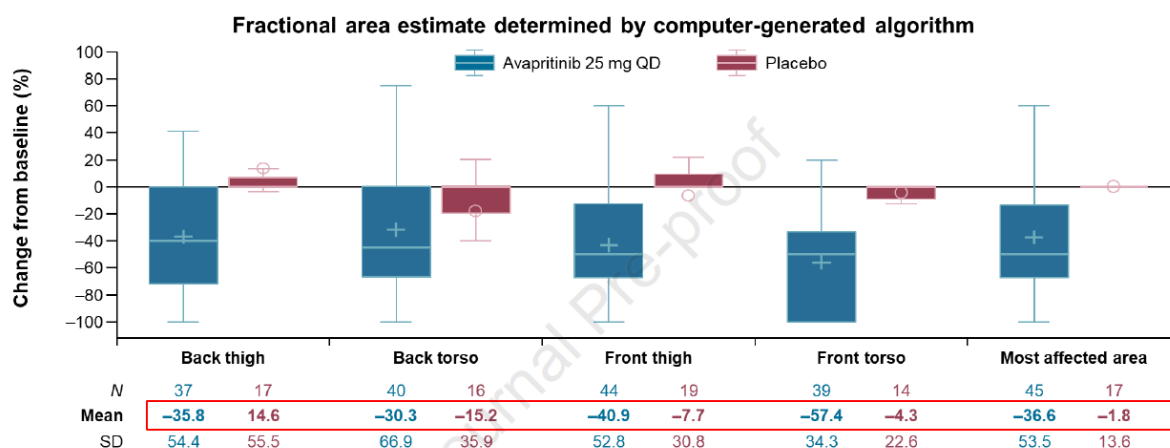
Źródło: badanie *PIONEER* (Oude-Elberink 2025)

*wyniki przedstawione jako średnia procentowa zmiana względem wartości początkowych. Nie podano w publikacji wartości liczbowych; DCO: 20.09.2024 r.

12.7.5. Zmiany na skórze

Rysunek 32.

Zmiany w zakresie nasilenia zmian na skórze po 24 tyg. względem wartości początkowych u chorych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC (podgrupa chorych z wykonanymi fotografiami zmian)

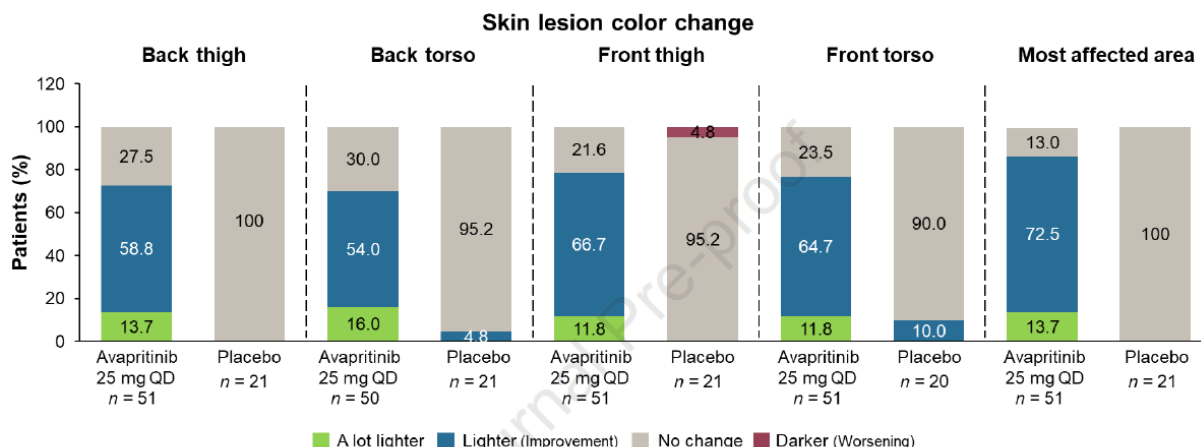


Źródło: badanie *PIONEER* (Siebenhaar 2026)

Od lewej strony: tylna powierzchnia uda, tylna powierzchnia tułowia, przednia powierzchnia uda, przednia powierzchnia tułowia, najbardziej zajęty obszar

Rysunek 33.

Częstość występowania zmian koloru skóry w obszarze zmian skórnych po 24 tyg. względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC (podgrupa chorych z wykonanymi dopasowanymi fotografiami zmian przed i po leczeniu)



Źródło: badanie *PIONEER* (Siebenhaar 2026)

Od lewej strony: tylna powierzchnia uda, tylna powierzchnia tułowia, przednia powierzchnia uda, przednia powierzchnia tułowia, najbardziej zajęty obszar

Kolor zielony – znaczące rozjaśnienie zmian; kolor niebieski – rozjaśnienie zmian (poprawa); kolor szary – brak zmian; kolor czerwony – ciemniejsze zmiany (pogorszenie)

12.7.5.1. Ocena wizualna

Rysunek 34.

Poprawa w zakresie nasilenia zmian na skórze u osoby chorej stosującej AVA + BSC – różnica między stanem początkowym i stanem w 24. tygodniu obserwacji, część 2. badania *PIONEER*

A



B



Źródło: badanie *PIONEER* (Siebenhaar 2026)

Rysunek 35.

Poprawa w zakresie nasilenia zmian na skórze u chorego stosującego AVA + BSC – różnica między stanem początkowym i stanem w 24. tygodniu obserwacji, część 2. badania *PIONEER*

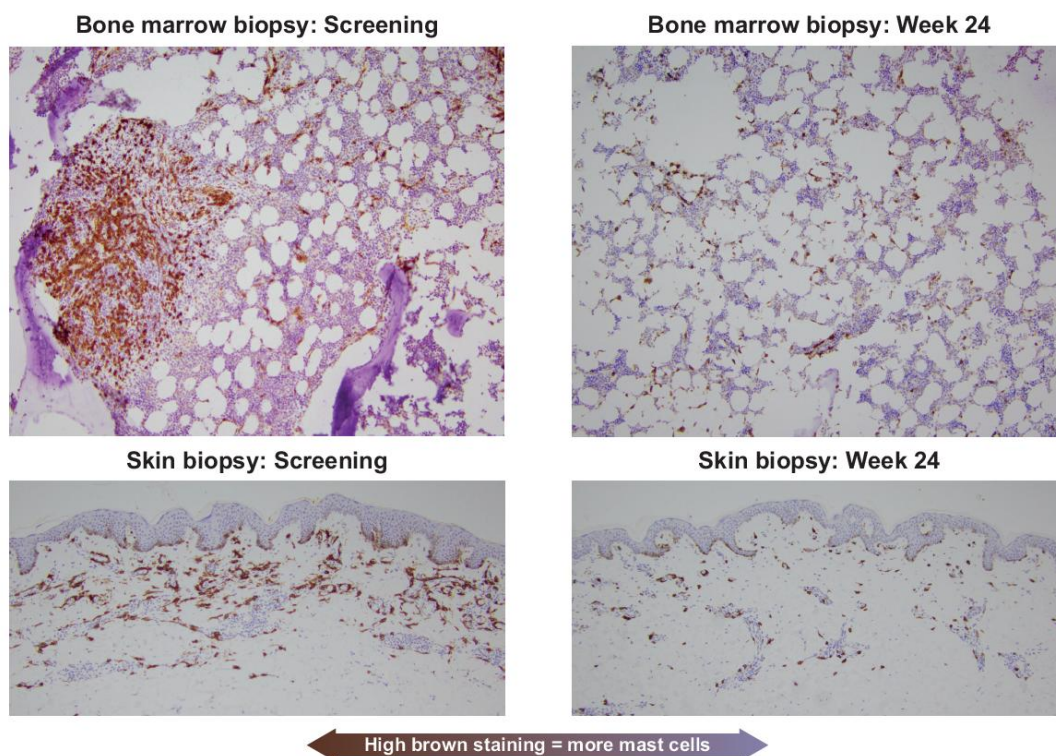


Źródło: badanie *PIONEER* (Siebenhaar 2026)

12.7.6. Wyniki biopsji – naciek komórek tłuszczowych w tkance skórnej i szpiku kostnym

Rysunek 36.

Wyniki biopsji szpiku kostnego oraz tkanki skórnej – część 2. badania *PIONEER*; chorzy
stosujący AVA + BSC

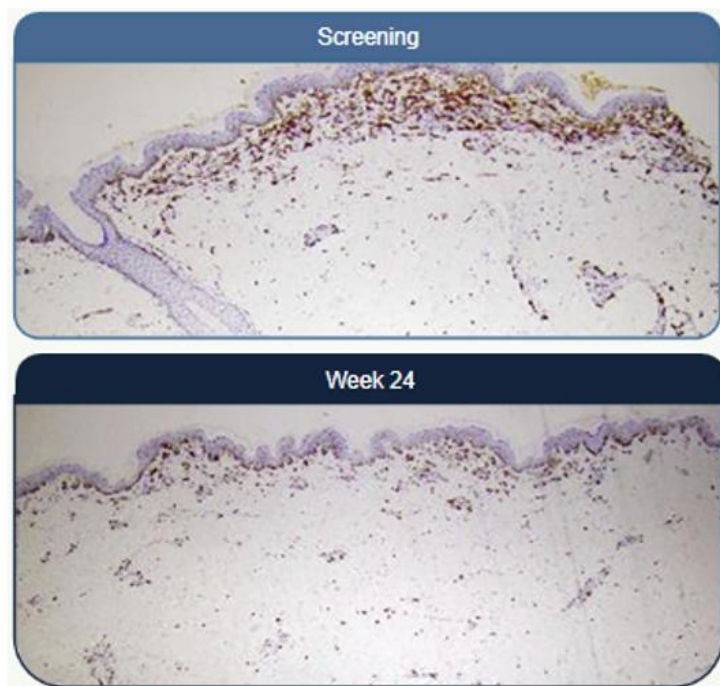


Brown staining indicated CD117 positivity.

Źródło: badanie *PIONEER* (Gotlib 2023a)

Rysunek 37.

Wyniki biopsji tkanki skórnej lewej strony klatki piersiowej – część 2. badania *PIONEER*; chorzy stosujący AVA + BSC



Źródło: badanie *PIONEER* (Siebenhaar 2026)

Widoczne jest znaczące zajęcie wycinka komórkami tucznymi na początku badania (1 061 komórek tucznych na mm²) oraz redukcja zajęcia po 24 tygodniach leczenia AVA + BSC (600 komórek tucznych na mm²). Wykonano metodą immunohistochemii CD117, 10x powiększenie. Brązowe barwienie wskazuje na obecność CD117.

12.7.7. Analiza wpływu obecności dziedzicznej alfa-tryptazemii na skuteczność leczenia

W publikacji *Castells 2025* przeprowadzono retrospektywne genotypowanie z próbek krwi obwodowej, w celu określenia obecności dziedzicznej alfa-tryptazemii u chorych.

Autorzy publikacji przedstawili również wyniki skuteczności w podgrupach chorych ze stwierdzoną dziedziczną alfa-tryptazemią (HαT+) oraz bez stwierdzonej dziedzicznej alfa-tryptazemii (HαT-). Spośród 250 genotypowanych chorych z badania *PIONEER*, 28 charakteryzowało się genotypem HαT+.

Analiza w podgrupach wykazała zbliżone wyniki leczenia AVA+BSC po 24 tyg. u osób ze HαT+ oraz HαT- w zakresie:

- odsetkowej zmiany wyniku TSS względem wartości początkowych (odpowiednio: -32% i -33%);
- odsetkowej zmiany stężenia tryptazy w surowicy względem wartości początkowych (odpowiednio: -51% i -45%);
- odsetkowej zmiany częstości allelicznej wariantu *KIT* D816V względem wartości początkowych (odpowiednio: -54% i -56%).

Na rysunku poniżej zaprezentowano wartości początkowe w podziale na podgrupy według obecności dziedzicznej alfa-tryptazemii u chorych w badaniu *PIONEER*. Odnotowano pewne różnice w charakterystyce populacji, jednak liczebność podgrupy chorych HαT była niewielka.

Rysunek 38.

Charakterystyka początkowa chorych z badania *PIONEER* w podgrupach według obecności HαT

Baseline values	Patients		P-value
	HαT+ (N=28)	HαT- (N=222)	
Median serum tryptase, ng/mL (range)	82.6 (25.2–288.0)	38.6 (3.6–501.6)	0.0001
Serum tryptase >20 ng/mL, n (%)	28 (100)	171 (77)	NA
Median <i>KIT</i> D816V VAF, % (range)	0.06 (Undetectable–16.2)	0.4 (Undetectable–41.3)	0.0004
Median BM MC burden, % (range)	6.0 (2.0–30.0)	7.0 (1.0–70.0)	NS
MC aggregates present, n (%)	20 (71)	177 (80)	NA
Median lesional skin MC density, counts/mm ² (range)	336 (83–4300)	489 (53–2870)	NS
Median non-lesional skin MC density, counts/mm ² (range)	114 (61–1337)	130 (10–659)	NS
Palpable spleens, n (%)	0 (0)	4 (2)	NS
Palpable livers, n (%)	0 (0)	12 (6)	NS
Medical history of anaphylaxis, n (%)	5 (18)	37 (17)	NS
TSS baseline, mean (SD)	52.8 (19.2)	51.2 (19.4)	NA

Źródło: publikacja *Castells 2025*

Skróty: NS – różnica nieistotna statystycznie, NA – nie dotyczy

12.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 59.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia 2023)

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Nie, nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4 i 4.8
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 12.1 i 12.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.6, 12.3, 15.1 i 15.2
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 12.4
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4, 5 i 6
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA	Tak, rozdziały 7 i 8

13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	21
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	29
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	33
Tabela 4. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	43
Tabela 5. Zmiana wyniku wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	50
Tabela 6. Zmiana wyniku wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych – część 3. badania <i>PIONEER</i>	54
Tabela 7. Zmiana wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych – populacja chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w części 1., 2. i 3. badania <i>PIONEER</i>	55
Tabela 8. Wynik TSS wg kwestionariusza ISM-SAF – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	56
.....	
.....	57
Tabela 10. Częstość występowania redukcji wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o ≥50 i ≥30% względem wartości początkowych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	58
Tabela 11. Częstość występowania redukcji wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o ≥50 i ≥30% względem wartości początkowych – część 3. badania <i>PIONEER</i>	59
Tabela 12. Częstość występowania redukcji stężenia tryptazy w surowicy – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	67

	69
--	----

Tabela 14. Częstość występowania redukcji częstości allelicznej wariantu <i>KIT</i> D816V w surowicy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	71
---	----

	73
--	----

Tabela 16. Częstość występowania redukcji nacieku/agregatów komórek tucznych w szpiku kostnym – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	75
---	----

Tabela 17. Średnia zmiana stopnia nacieku szpiku kostnego i tkanki skórnej komórkami tuczными względem wartości początkowych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	77
--	----

	78
--	----

Tabela 19. Zmiany w stosowaniu BSC względem danych początkowych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	79
---	----

Tabela 20. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	81
--	----

Tabela 21. Ocena jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL – część 2. i 3. badania <i>PIONEER</i>	85
---	----

Tabela 22. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych wg kwestionariusza SF-12 – populacja chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w części 1., 2. i 3. badania <i>PIONEER</i>	85
--	----

Tabela 23. Odsetki chorych z poprawą wyników w skalach PGIS oraz PGIC względem wartości początkowych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	87
--	----

Tabela 24. Odsetki chorych z poprawą wyników w skalach PGIS względem wartości początkowych – populacja chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w części 1., 2. i 3. badania <i>PIONEER</i>	88
Tabela 25. Redukcja powierzchni zmian skórnych względem wartości początkowych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC.....	89
Tabela 26. Częstość występowania rozjaśnienia zmian skórnych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC^	89
Tabela 27. Ocena gęstości kości – populacja chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w badaniu <i>PIONEER</i>	90
Tabela 28. Ocena markerów kostnych – populacja chorych przyjmujących AVA 25 mg QD + BSC w badaniu <i>PIONEER</i>	91
Tabela 29. Zgony – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC.....	93
Tabela 30. Zgony – wszyscy chorzy przyjmujący AVA + BSC w czasie 1., 2. i 3. części badania <i>PIONEER</i>	93
Tabela 31. Ciężkie zdarzenia niepożądane – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	94
Tabela 32. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wszyscy chorzy przyjmujący AVA + BSC w czasie 1., 2. i 3. części badania <i>PIONEER</i> ■	96
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	98
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – wszyscy chorzy przyjmujący AVA + BSC w czasie 1., 2. i 3. części badania <i>PIONEER</i> ■	100
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	105
.....	
.....	106
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC	108

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane – wszyscy chorzy przyjmujący AVA + BSC w czasie 1., 2. i 3. części badania <i>PIONEER</i>	111
Tabela 39. Ocena kontroli choroby wg kwestionariusza MCT – badanie RWE	114
Tabela 40. Stężenie tryptazy w surowicy – badanie RWE	115
Tabela 41. Ocena jakości życia wg kwestionariusza MC-QoL – badanie RWE	116
Tabela 42. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych awaprytynibem	123
Tabela 43. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports, WHO UMC i FAERS u chorych leczonych awaprytynibem.....	125
Tabela 44. Ocena nasilenia/częstości objawów ISM w grupie AVA + PLC w tym porównanie z PLC + BSC na podstawie badania <i>PIONEER</i>	129
Tabela 45. Ocena profilu bezpieczeństwa terapii AVA + BSC, w tym porównanie z PLC + BSC na podstawie badania <i>PIONEER</i>	133
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	141
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja	141
Tabela 48. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	142
Tabela 49. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – aktualizacja.....	143
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>PIONEER</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	155
Tabela 51. Kryteria Cook.....	158
Tabela 52. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	158

Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	158
Tabela 54 Skala IHE do oceny jakości serii przypadków	162
Tabela 55. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	164
Tabela 56. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	165
Tabela 57. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	165
Tabela 58. Częstość występowania redukcji stężenia tryptazy w surowicy – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC w podgrupie chorych ze stężeniem tryptazy ≥ 20 ng/ml	174
Tabela 59. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> (Rozporządzenie Ministra Zdrowia 2023)	187

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja	25
Rysunek 2. Zmiana w ocenie objawów ISM wg kwestionariusza ISM-SAF względem wartości początkowych – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC	53
Rysunek 3. Częstość występowania redukcji wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC	60
	62
Rysunek 5. Częstość występowania redukcji wyniku TSS wg kwestionariusza ISM-SAF o $\geq 30\%$ względem wartości początkowych – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC oraz wyniki z przedłużenia badania, część 2. i 3. badania <i>PIONEER</i>	63
	65
Rysunek 7. Częstość występowania redukcji stężenia tryptazy w surowicy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych – część 2. i 3. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC	68
Rysunek 8. Częstość występowania redukcji częstości allelicznej KIT D816V o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych – porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC → AVA + BSC oraz wyniki z przedłużenia badania, część 2. i 3. badania <i>PIONEER</i>	72
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (przegląd pierwotny)	144

Rysunek 10. Opis utraty chorych z badania <i>PIONEER</i> (podgrupa ze zmianami skórnymi).	150
Rysunek 11. Dane demograficzne z badania <i>PIONEER</i> (podgrupa ze zmianami skórnymi) cz. 1.....	151
Rysunek 12. Dane demograficzne z badania <i>PIONEER</i> (podgrupa ze zmianami skórnymi) cz. 2.....	152
Rysunek 13. Wyniki w skali ISM SAF dla kluczowych podgrup – część 2. badania <i>PIONEER</i> w okresie obserwacji 24 tyg.; porównanie AVA + PLC vs PLC + BSC.....	165
Rysunek 14. Średnia całkowita zmiana wyniku dla poszczególnych objawów wg kwestionariusza ISM-SAF – część 2. i 3. badania <i>PIONEER</i>	166
Rysunek 15. Zmiana w porównaniu do wartości początkowych w wyniku TSS oraz wyniku domen objawów żołądkowo-jelitowych, skórnych i neuropoznawczych zgodnie z kwestionariuszem ISM-SAF – część 3. badania <i>PIONEER</i> , wyniki dla 48. i 96. tygodnia obserwacji.....	166
Rysunek 16. Średnia całkowita zmiana wyniku dla poszczególnych objawów wg kwestionariusza ISM-SAF (domena objawów skórnych) – część 2. badania <i>PIONEER</i> (podgrupa chorych ze zmianami skórnymi).....	167
Rysunek 17. Średnia zmiana w czasie w domenach objawów żołądkowo-jelitowych, neuropoznawczych i skórnych – część 2. i 3. badania <i>PIONEER</i>	168
Rysunek 18. Wynik TSS w kwestionariuszu ISM-SAF – populacja ogółem, tydzień 96. i 144.	169
Rysunek 19. Wynik TSS w kwestionariuszu ISM-SAF – populacja chorych stosująca wyłącznie AVA w dawce 25 mg, tydzień 96. i 144.....	170
Rysunek 20. Odsetek chorych przyjmujących AVA + BSC zgłaszających wszystkie objawy wg kwestionariusza ISM-SAF – część 2. i 3. badania <i>PIONEER</i>	171

	172
	173

Rysunek 23. Średnia procentowa zmiana nacieku komórek tucznych w szpiku kostnym względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC 175

Rysunek 24. Średnia procentowa zmiana nacieku komórek tucznych na tkankę skórną względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC 176

Rysunek 25. Ocena średniej odsetkowej zmiany jakości życia w porównaniu do wartości początkowych w poszczególnych domenach skali SF-12 – część 2. badania *PIONEER* w okresie obserwacji 24 tyg.; porównanie AVA + PLC vs PLC + BSC 177

Rysunek 26. Ocena średniej odsetkowej zmiany jakości życia w porównaniu do wartości początkowych w skali EQ-5D-VAS – część 2. badania *PIONEER* w okresie obserwacji 24 tyg.; porównanie AVA + PLC vs PLC + BSC 178

Rysunek 27. Zmiana jakości życia ocenianej w skali MC-QoL dla poszczególnych domen względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC (podgrupa chorych ze zmianami skórnymi) 178

Rysunek 28. Zmiana jakości życia ocenianej w skali MC-QoL dla poszczególnych domen względem wartości początkowych – część 2. badania *PIONEER*; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC 179

Rysunek 29. Średnia zmiana jakości życia ogółem ocenianej w skali MC-QoL oraz nasilenia objawów* – część 2. i 3. badania *PIONEER* 179

Rysunek 30. Średnia zmiana jakości życia ogółem ocenianej w skali MC-QoL względem wartości początkowych – część 1., 2. i 3. badania <i>PIONEER</i> – populacja wszystkich chorych leczonych AVA	180
Rysunek 31. Średnia zmiana jakości życia ogółem ocenianej w skali MC-QoL względem wartości początkowych – część 1., 2. i 3. badania <i>PIONEER</i> – populacja chorych leczonych AVA w dawce 25 mg.....	181
Rysunek 32. Zmiany w zakresie nasilenia zmian na skórze po 24 tyg. względem wartości początkowych u chorych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC (podgrupa chorych z wykonanymi fotografiami zmian). 181	181
Rysunek 33. Częstość występowania zmian koloru skóry w obszarze zmian skórnych po 24 tyg. względem wartości początkowych – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; porównanie AVA + BSC vs PLC + BSC (podgrupa chorych z wykonanymi dopasowanymi fotografiami zmian przed i po leczeniu)	182
Rysunek 34. Poprawa w zakresie nasilenia zmian na skórze u osoby chorej stosującej AVA + BSC – różnica między stanem początkowym i stanem w 24. tygodniu obserwacji, część 2. badania <i>PIONEER</i>	182
Rysunek 35. Poprawa w zakresie nasilenia zmian na skórze u chorego stosującego AVA + BSC – różnica między stanem początkowym i stanem w 24. tygodniu obserwacji, część 2. badania <i>PIONEER</i>	183
Rysunek 36. Wyniki biopsji szpiku kostnego oraz tkanki skórnej – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; chorzy stosujący AVA + BSC	184
Rysunek 37. Wyniki biopsji tkanki skórnej lewej strony klatki piersiowej – część 2. badania <i>PIONEER</i> ; chorzy stosujący AVA + BSC	185
Rysunek 38. Charakterystyka początkowa chorych z badania <i>PIONEER</i> w podgrupach według obecności HaT	186

15. Bibliografia

- ADRReports. 2026. „European database of suspected adverse drug reaction reports Ayvakyt®”. (data dostępu: 19.02.2026 r.). <http://www.adrreports.eu/>.
- Akin C. 2023. „Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Advanced Systemic Mastocytosis.” *Immunology and Allergy Clinics of North America* 43 (4): 743–50. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2023.05.001>.
- Akin C., J. Gotlib, I. Alvarez-Twose, i in. 2024. „Reductions in Polypharmacy for Patients with Indolent Systemic Mastocytosis on Avapritinib”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 153 (2): AB225. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.724>.
- Akin C., C. Norregaard, M. Roche, i in. 2022. „Utility of a Validated Disease-Specific Measure to Assess Symptomology in Patients with Indolent Systemic Mastocytosis (ISM)”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 149 (2): AB220. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.720>.
- Akin C., F. Siebenhaar, J. Gotlib, i in. 2023. „Avapritinib Improved Symptoms and Quality of Life in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis in the PIONEER Study”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 151 (2): AB50. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.157>.
- AOTMiT. 2016. „Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)”, Warszawa.
- APD Ayvakyt®. 2026. „Analiza problemu decyzyjnego, Ayvakyt® (awaprytynib) w leczeniu chorych na indolentną mastocytozę układową z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym”.
- Bojahr K., M. Lange, A. Mital, i in. 2022. „Mastocytoza”. (data dostępu: 03.03.2026 r.). <https://alergologia.gumed.edu.pl/10481.html>.
- Castells M., J. Gotlib, H.O. Elberink, i in. 2023. „Efficacy and Safety of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis (ISM): Results from the Double Blinded Placebo-Controlled PIONEER Study”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 151 (2): AB204. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.635>.

-
- Castells M., M. Maurer, K. Hartmann, i in. 2024. „Avapritinib Benefit in Patients with Moderate Symptoms of Indolent Systemic Mastocytosis: Subgroup Analysis from PIONEER”. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 133 (6): S83. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.08.270>.
- Castells M., C. Akin, K. Hartmann I in., 2025. „ASSOCIATION OF HEREDITARY A-TRYPTASEMIA WITH INDOLENT SYSTEMIC MASTOCYTOSIS CHARACTERISTICS AND AVAPRITINIB RESPONSE IN PIONEER”. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 135 (5) Supplement 1: S89. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.08.266>
- Castells M., V. Sundaresh, I. Alvarez-Twose i in., 2026. „Long-Term Bone Health Outcomes in Patients Treated with Avapritinib for Indolent Systemic Mastocytosis: Findings from the PIONEER study”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 157 (2): AB179. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.12.536>
- ChPL Ayvakyt®. 2026. „Charakterystyka Produktu Leczniczego Ayvakyt®”.
- Cook D.J., C.D. Mulrow, i R.B. Haynes. 1997. „Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions”. *Annals of Internal Medicine* 126 (5): 376–80. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00006>.
- Craig J.W., R.P. Hasserjian, A.S. Kim, i in. 2020. „Detection of the KIT Mutation in Myelodysplastic and/or Myeloproliferative Neoplasms and Acute Myeloid Leukemia with Myelodysplasia-Related Changes Predicts Concurrent Systemic Mastocytosis”. *Modern Pathology* 33 (6): 1135–45. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0447-x>.
- CTCAE. 2017. „Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0”. November 27, 2017, listopad.
- El Hussein S., H.T. Chifotides, J.D. Khoury, i in. 2022. „Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update.” *Cancers* 14 (14). <https://doi.org/10.3390/cancers14143474>.
- EMA. 2024. „Ayvakyt®. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation”.
-

-
- EMA EPAR. 2023. „Assessment report. Ayvakyt®. International non-proprietary name: avapritinib. Procedure No. EMEA/H/C/005208/II/0023”, listopad.
- EMA RMP. 2025. EU-Risk Management Plan for AYVAKYT (avapritinib), RMP version number: 5.1; Date of final sign off: 16 October 2025
- Eremenco S., W.-H. Chen, S.I. Blum, i in. 2022. „Comparing Patient Global Impression of Severity and Patient Global Impression of Change to Evaluate Test–Retest Reliability of Depression, Non-Small Cell Lung Cancer, and Asthma Measures”. *Quality of Life Research* 31 (12): 3501–12. <https://doi.org/10.1007/s11136-022-03180-5>.
- FAERS. 2026. „FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard” (data dostępu: 19.02.2026 r.). <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>.
- FDA. 2024. „HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION AYVAKIT® (avapritinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2020. Revised: 11/2024”.
- Fletcher L., i U. Borate. 2019. „Novel Approaches for Systemic Mastocytosis.” *Current Opinion in Hematology* 26 (2): 112–18. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000486>.
- G-BA. 2024a. „Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM))”.
- G-BA. 2024b. „Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM))”.
- George T.I., G. Hoehn, H.-M. Lin, i in. 2020. „Increased Detection of KIT D816V Mutation in Peripheral Blood Samples from Patients with Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) in the Phase 2 Pioneer Study Using a High Sensitivity Droplet Digital (dd) PCR Assay Compared with Next Generation Sequencing (NGS)”. *Blood* 136 (Supplement 1): 7–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136930>.
-

-
- Giannetti M., C. Akin, C.B. Livideanu, i in. 2024. „Avapritinib Decreased Symptom Burden in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis in the Registrational Double-Blind, Placebo-Controlled PIONEER Study”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 153 (2): AB254. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.811>.
- Giannetti M., M. Castells, C. Akin i in., 2026. „Avapritinib Durably Improves Gastrointestinal Symptoms of Indolent Systemic Mastocytosis: Long-Term Outcomes From the PIONEER Study”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 157 (2): AB174. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.12.524>
- Gotlib J., M. Castells, H.O. Elberink, i in. 2023a. „Reductions in Indolent Systemic Mastocytosis Biomarker Burden With Avapritinib in the Registrational, Double-Blind, Placebo-Controlled PIONEER Trial”. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 23: S398–99. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(23\)01250-8](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(23)01250-8).
- Gotlib J., M. Castells, H.O. Elberink, i in. 2023b. „Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis.” *NEJM Evidence* 2 (6): EVIDoa2200339. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200339>.
- HAS. 2024. „Summary of opinion. Avapritinib (Ayvakyt® 25 mg film-coated tablets Indication extension”.
- Higgins J., J. Thomas, J. Chandler, i in. 2024. „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)”. (data dostępu: 25.02.2025 r.). www.training.cochrane.org/handbook.
- Humphry N. 2024. „Transforming Management of Indolent Systemic Mastocytosis With Precision Medicine”. *EMJ Allergy & Immunology*, lipiec, 26–36. <https://doi.org/10.33590/emjallergyimmunol/GCOO5974>.
- Hus M., A. Szudy-Szczyrek, G. Helbig, i in. 2020. „Diagnostyka i leczenie mastocytozy układowej — stanowisko ekspertów”. *Hematologia* 11 (2): 61–72. <https://doi.org/10.5603/Hem.2020.0008>.
- IHE. 2016. „Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics”. (data dostępu: 03.03.2026 r.). <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.ihe.ca%2F>
-

files%2Fihe_quality_appraisal_checklist_for_case_series_studies_and_guidance.docx&.

- Jacquet C., C. Pioger, R. Khakha, i in. 2021. „Evaluation of the “Minimal Clinically Important Difference” (MCID) of the KOOS, KSS and SF-12 Scores after Open-Wedge High Tibial Osteotomy”. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 29 (3): 820–26. <https://doi.org/10.1007/s00167-020-06026-0>.
- Jadad A.R., R.A. Moore, D. Carroll, i in. 1996. „Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?” *Controlled Clinical Trials* 17 (1): 1–12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4).
- Jani A.B., J. Kao, R. Heimann, i in. 2005. „Hormone Therapy and Radiotherapy for Early Prostate Cancer: A Utility-Adjusted Number Needed to Treat (NNT) Analysis”. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 61 (3): 687–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.09.066>.
- Jani A.B., M. Sokoloff, A. Shalhav, i in. 2004. „Androgen Ablation Adjuvant to Postprostatectomy Radiotherapy: Complication-Adjusted Number Needed to Treat Analysis”. *Urology* 64 (5): 976–81. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.06.024>.
- Maurer M., F. Siebenhaar, S. Broesby-Olsen, i in. 2023. „Avapritinib Improved Skin Findings In Patients With Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) In the Registrational, Double-Blind, Placebo Controlled PIONEER Study”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 151 (2): AB340. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.795>.
- McDermot D. 2024. „Health outcomes and costs associated with polypharmacy in Washington state, 2022. Research brief No. 117”. Office of Financial Management. Health Care Research Center, sierpień, 1–13.
- McHorney C.A., E. Cha, i C.C. Becker. 2020. „PGI37 Thresholds for Meaningful Change for the EQ-5D VAS and EORTC QoL-C30 Physical and Role Functioning Scale in Gastrointestinal-Related Cancers”. *Value in Health* 23 (maj): S149. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.391>.
- Muñoz-González J.I., I. Álvarez-Twose, M. Jara-Acevedo, i in. 2019. „Frequency and Prognostic Impact of KIT and Other Genetic Variants in Indolent Systemic Mastocytosis”. *Blood* 134 (5): 456–68. <https://doi.org/10.1182/blood.2018886507>.

NCCN. 2026. „Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Systemic Mastocytosis”, version 1.2026.

NHS. 2022. „Overview. Mastocytosis”. (data dostępu: 03.03.2026 r.).
<https://www.nhs.uk/conditions/mastocytosis/>.

Oude-Elberink H., C. Akin, M. Castells i in., 2025. „MPN-577: Favorable Benefit-Risk Profile of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis Is Maintained After 3 Years of Therapy: Longer-Term Analysis of the PIONEER Study”, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 25 (Supplement 1): S667-S668. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(25\)02124-X](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(25)02124-X)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Padilla B., A.L. Shields, F. Taylor, i in. 2021. „Psychometric Evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) in a Phase 2 Clinical Study”. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16 (1): 434. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02037-3>.

Page M.J., J.E. McKenzie, P.M. Bossuyt, i in. 2021. „The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews.” *BMJ (Clinical Research Ed.)* 372 (marzec): n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

Pulfer S., S. Ziehfrend, J. Gebhard, i in. 2021. „Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis—A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach”. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 9 (8): 3166-3175.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.059>.

Pyatilova P., C. Akin, I. Alvarez-Twose, i in. 2022. „Refined Treatment Response Criteria for Indolent Systemic Mastocytosis Proposed by the ECNM-AIM Consortium”. *The Journal*

-
- of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 10 (8): 2015–24.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.037>.
- Pyatilova P., P. le Coutre, L. Herzog i in., 2025. „L01 Avapritinib improves disease control and quality of life in patients with indolent systemic mastocytosis: First results of the real-world evidence study AVATAR”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155 (2): AB428.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia. 2023. „Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”.
- Sabato V., J. Gotlib, M. Castells, i in. 2024. „Longer-Term Safety of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis: the Phase 2 PIONEER Study”. W . Valencia, Spain.
- Shields A.L., F. Taylor, R.E. Lamoureux, i in. 2023. „Psychometric Evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF©) and Determination of a Threshold Score for Moderate Symptoms”. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 18 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02661-1>.
- Siebenhaar F., E. Von Tschirnhaus, K. Hartmann, i in. 2016. „Development and Validation of the Mastocytosis Quality of Life Questionnaire: MC-QoL”. *Allergy* 71 (6): 869–77. <https://doi.org/10.1111/all.12842>.
- Siebenhaar F., I. Alvarez-Twose, V. Sundaresh i in., 2025. „Avapritinib and Bone Health in Indolent Systemic Mastocytosis: Learnings from the PIONEER Trial”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155 (2 Supplement): AB168. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.12.532>
- Siebenhaar F., S. Senan, S. Neisinger, i in. 2025b. „The Mastocytosis Control Test: A Patient-Reported Outcome Measure Assessing Disease Control”. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT* 13 (3): 647-657. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.11.021>
-

-
- Sterne J.A.C., J. Savović, M.J. Page, i in. 2019. „RoB 2: A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials”. *BMJ*, sierpień, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
- Sumbly V., I. Landry, S. Iqbal, i in. 2021. „The Role of Avapritinib for the Treatment of Systemic Mastocytosis.” *Cureus* 13 (9): e18385. <https://doi.org/10.7759/cureus.18385>.
- Szudy-Szczyrek A. 2025. „Kampania edukacyjna - Choroby rzadkie. Przełom w terapii mastocytozy, ale niedostępny w Polsce”. *Hematoonkologia*. (data dostępu: 03.03.2026 r.). <https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/aktualnosci/id/7749-przelom-w-terapii-mastocytozy-ale-niedostepny-w-polsce>.
- Taylor F., C. Akin, R.E. Lamoureux, i in. 2021. „Development of Symptom-Focused Outcome Measures for Advanced and Indolent Systemic Mastocytosis: The AdvSM-SAF and ISM-SAF®”. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16 (1): 414. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02035-5>.
- Ustun C., F. Keklik Karadag, M.A. Linden, i in. 2025. „Systemic Mastocytosis: Current Status and Challenges in 2024.” *Blood Advances*, styczeń, bloodadvances.2024012612. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012612>.
- Valent P., C. Akin, i M. Arock. 2024. „Reversible Elevation of Tryptase over the Individual's Baseline: Why Is It the Best Biomarker for Severe Systemic Mast Cell Activation and MCAS?” *Current Allergy and Asthma Reports* 24 (3): 133–41. <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01124-2>.
- Van Wilder L., B. Devleeschauwer, E. Clays, i in. 2022. „Polypharmacy and Health-Related Quality of Life/Psychological Distress Among Patients With Chronic Disease”. *Preventing Chronic Disease* 19 (sierpień): 220062. <https://doi.org/10.5888/pcd19.220062>.
- Varghese D., C. Ishida, P. Patel, i in. 2025. „Polypharmacy.” W *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Vermeiren M.R., L.W. Kranenburg, P.L.A. Van Daele, i in. 2020. „Psychological Functioning and Quality of Life in Patients with Mastocytosis”. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 124 (4): 373-378.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.12.020>.
-

WHO UMC. 2026. „Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków”. (data dostępu: 19.02.2026 r.). <https://www.vigiaccess.org/>.

Zeiger R.S., K.Y. Tse, Q. Li, i in. 2025. „Patient-Reported Burden of Indolent Systemic Mastocytosis in a Managed Care Organization”. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 13 (1): 202-212.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.10.021>.

15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Publikacje do badania <i>PIONEER</i>	
<i>Akin 2023</i> (<i>Akin 2023</i>)	Akin C., F. Siebenhaar, J. Gotlib, 2023a. „Avapritinib Improved Symptoms and Quality of Life in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis in the PIONEER Study”. Journal of Allergy and Clinical Immunology 151 (2): AB50. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.157 .
<i>Akin 2024</i> (<i>Akin 2024</i>)	Akin C., J. Gotlib, I. Alvarez-Twose, 2024. „Reductions in Polypharmacy for Patients with Indolent Systemic Mastocytosis on Avapritinib”. Journal of Allergy and Clinical Immunology 153 (2): AB225. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.724 .
<i>Castells 2023</i> (<i>Castells 2023</i>)	Castells M., J. Gotlib, H.O. Elberink, 2023. „Efficacy and Safety of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis (ISM): Results from the Double Blinded Placebo-Controlled <i>PIONEER</i> Study”. Journal of Allergy and Clinical Immunology 151 (2): AB204. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.635 .
<i>Castells 2024</i> (<i>Castells 2024</i>)	Castells M., M. Maurer, K. Hartmann, 2024. „Avapritinib Benefit in Patients with Moderate Symptoms of Indolent Systemic Mastocytosis: Subgroup Analysis from <i>PIONEER</i> ”. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 133 (6): S83. https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.08.270 .
<i>Castells 2025</i> (<i>Castells 2025</i>)	Castells M., C. Akin, K. Hartmann i in., 2025. „ASSOCIATION OF HEREDITARY A-TRYPTASEMIA WITH INDOLENT SYSTEMIC MASTOCYTOSIS CHARACTERISTICS AND AVAPRITINIB RESPONSE IN PIONEER”. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 135 (5) Supplement 1: S89. https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.08.266
<i>Castells 2026</i> (<i>Castells 2026</i>)	Castells M., V. Sundaresh, I. Alvarez-Twose i in., 2026. „Long-Term Bone Health Outcomes in Patients Treated with Avapritinib for Indolent Systemic Mastocytosis: Findings from the PIONEER study”. Journal of Allergy and Clinical Immunology 157 (2): AB179. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.12.536
<i>Giannetti 2026</i> (<i>Giannetti 2026</i>)	Giannetti M., M. Castells, C. Akin i in., 2026. „Avapritinib Durably Improves Gastrointestinal Symptoms of Indolent Systemic Mastocytosis: Long-Term Outcomes From the PIONEER Study”. Journal of Allergy and Clinical Immunology 157 (2): AB174. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.12.524
<i>Giannetti 2024</i> (<i>Giannetti 2024</i>)	Giannetti M., C. Akin, C.B. Livideanu, 2024. „Avapritinib Decreased Symptom Burden in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis in the Registrational

Odwolanie	Opis bibliograficzny
	Double-Blind, Placebo-Controlled <i>PIONEER</i> Study". Journal of Allergy and Clinical Immunology 153 (2): AB254. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.811 .
Gotlib 2023a (Gotlib 2023a)	Gotlib J., M. Castells, H.O. Elberink, 2023a. „Reductions in Indolent Systemic Mastocytosis Biomarker Burden With Avapritinib in the Registrational, Double-Blind, Placebo-Controlled <i>PIONEER</i> Trial". Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 23: S398–99. https://doi.org/10.1016/S2152-2650(23)01250-8 .
Gotlib 2023b (Gotlib 2023b)	Gotlib J., M. Castells, H.O. Elberink, 2023b. „Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis." NEJM Evidence 2 (6): EVIDoa2200339. https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200339 .
Maurer 2023 (Maurer 2023)	Maurer M., F. Siebenhaar, S. Broesby-Olsen, 2023. „Avapritinib Improved Skin Findings In Patients With Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) In the Registrational, Double-Blind, Placebo Controlled <i>PIONEER</i> Study". Journal of Allergy and Clinical Immunology 151 (2): AB340. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.795 .
Oude-Elberink 2025 (Oude-Elberink 2025)	Oude-Elberink H., C. Akin, M. Castells i in., 2025. „MPN-577: Favorable Benefit-Risk Profile of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis Is Maintained After 3 Years of Therapy: Longer-Term Analysis of the <i>PIONEER</i> Study", Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 25 (Supplement 1): S667-S668. https://doi.org/10.1016/S2152-2650(25)02124-X
Sabato 2024 (Sabato 2024)	Sabato V., J. Gotlib, M. Castells, 2024. „Longer-Term Safety of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis: the Phase 2 <i>PIONEER</i> Study". W . Valencia, Spain.
Siebenhaar 2025 (Siebenhaar 2025)	Siebenhaar F., I. Alvarez-Twose, V. Sundaresh i in., 2025. „Avapritinib and Bone Health in Indolent Systemic Mastocytosis: Learnings from the <i>PIONEER</i> Trial", Journal of Allergy and Clinical Immunology 155 (2 Supplement): AB168. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.12.532
Siebenhaar 2026 (Siebenhaar 2026)	Siebenhaar F., S. Broesby-Olsen, M. Castells i in., 2026. „Avapritinib improves cutaneous involvement in patients with indolent systemic mastocytosis: Results from the randomized, phase 2, interventional <i>PIONEER</i> study", J Am Acad Dermatol. S0190-9622(26)00221-5. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2026.02.025
Publikacje do badania RWE	
Pyatilova 2025 (Pyatilova 2025)	Pyatilova P., P. le Coutre, L. Herzog i in., 2025. „L01 Avapritinib improves disease control and quality of life in patients with indolent systemic mastocytosis: First results of the real-world evidence study AVATAR". Journal of Allergy and Clinical Immunology 155 (2): AB428.
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2026 (ADRReports 2026)	ADRReports. 2026. „European database of suspected adverse drug reaction reports Ayvakyt®". (data dostępu: 19.02.2026 r.). http://www.adrreports.eu/ .
ChPL Ayvakyt® (ChPL Ayvakyt® 2026)	ChPL Ayvakyt®. 2026. „Charakterystyka Produktu Leczniczego Ayvakyt®"
EMA EPAR 2023 (EMA EPAR 2023)	„Assessment report. Ayvakyt®. International non-proprietary name: avapritinib. Procedure No. EMEA/H/C/005208/II/0023"
EMA RMP 2025 (EMA RMP 2025)	EU-Risk Management Plan for AYVAKYT (avapritinib), RMP version number: 5.1; Date of final sign off: 16 October 2025

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>FAERS 2026</i> (FAERS 2026)	FAERS. 2026. „FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard” https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard (data dostępu: 19.02.2026 r.).
<i>FDA 2024</i> (FDA 2024)	FDA. 2024. „HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION AYVAKIT® (avapritinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2020. Revised: 11/2024”.
<i>WHO UMC 2026</i> (WHO UMC 2026)	WHO UMC. 2026. „Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków”. (data dostępu: 19.02.2026 r.). https://www.vigiaccess.org/ .

15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>Akin 2023a</i> (Akin 2023)	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cook	Akin C. 2023. „Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Advanced Systemic Mastocytosis.” <i>Immunology and Allergy Clinics of North America</i> 43 (4): 743–50.
<i>El Hussein 2022</i> (El Hussein 2022)	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cook	El Hussein S., H.T. Chifotides, J.D. Khoury, 2022. „Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update.” <i>Cancers</i> 14 (14).
<i>Fletcher 2019</i> (Fletcher 2019)	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cook	Fletcher L., i U. Borate. 2019. „Novel Approaches for Systemic Mastocytosis.” <i>Current Opinion in Hematology</i> 26 (2): 112–18.
<i>Soare 2025</i> (Soare 2025)	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cook	Soare D., P. Leru, H. Bumbea, 2025. „Innovative Therapeutic Approaches in Systemic Mastocytosis: an Updated Review.” <i>Maedica (Bucur)</i> 20 (2):342-352
<i>Sumbly 2021</i> (Sumbly 2021)	Niewłaściwa interwencja	Przegląd opublikowany przed zakończeniem 2. części badania <i>PIONEER</i> . Wyniki w populacji ISM ograniczają się do krótkiego stwierdzenia o skuteczności AVA w dawkach od 25 mg do 100 mg QD w zakresie zmniejszania stężenia tryptazy w surowicy. Wnioski pochodzą z 1. części badania, w której tylko 10 chorych stosowało AVA w dawce 25 mg QD. Wnioskowanie jest oparte na wynikach dla ogółu chorych uczestniczących w 1. części badania, bez podziału na poszczególne dawki.	Sumbly V., I. Landry, S. Iqbal, 2021. „The Role of Avapritinib for the Treatment of Systemic Mastocytosis.” <i>Cureus</i> 13 (9): e18385.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Ustun 2025</i> (<i>Ustun 2025</i>)	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cook	Ustun C., F. Keklik Karadag, M.A. Linden, 2025. „Systemic Mastocytosis: Current Status and Challenges in 2024.” Blood Advances, bloodadvances.2024012612.
Badania pierwotne			
<i>Akin 2025</i> (<i>Akin 2025</i>)	Niewłaściwe punkty końcowe	Punkty końcowe (tj. odsetek chorych z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby) nie były zdefiniowane wcześniej w protokole do badania. Odstąpiono od ich raportowania w związku z dostępnością wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w protokole badania <i>PIONEER</i> .	Akin C., T. George, H. Elberink i in., 2025. „SYMPTOM SEVERITY REDUCTION OBSERVED WITH AVAPRITINIB IN INDOLENT SYSTEMIC MASTOCYTOSIS: ANALYSIS OF THE PIONEER STUDY.” Annals of Allergy, Asthma and Immunology 135 (5 Supplement 1): S89-S90
<i>Akin 2026</i> (<i>Akin 2026</i>)	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PIONEER</i> . Brak nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii umożliwiających prowadzenie wnioskowania.	Akin C., T. Tashi, H. Elberink i in., 2026. „Avapritinib continues to demonstrate durable symptom control with a well-tolerated safety profile: Long-term outcomes from PIONEER.” Journal of Allergy and Clinical Immunology 157 (2): AB171
<i>Castells 2025b</i> (<i>Castells 2025b</i>)	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PIONEER</i> . Brak nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii umożliwiających prowadzenie wnioskowania.	Castells M., C. Akin, M. Maurer i in., 2025. „Long-term Quality of Life and Safety in Patients with Indolent Systemic Mastocytosis Treated with Avapritinib in the PIONEER Study.” Journal of Allergy and Clinical Immunology 155 (2 Supplement): AB171
<i>Dranitsaris 2026</i> (<i>Dranitsaris 2026</i>)	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania RWE, w którym nie podano poszczególnych wyników oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa.	Dranitsaris G., H. Neuhalfen, A. Peevyhouse i in., 2026. „Real-World Experience of Patients with Indolent Systemic Mastocytosis Treated with Avapritinib in a Community Oncology Setting.” Journal of Allergy and Clinical Immunology 157 (2): AB173
<i>Sabato 2024</i> (<i>Sabato 2024</i>)	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PIONEER</i> . Brak nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii umożliwiających prowadzenie wnioskowania.	Sabato V., J. Gotlib, M. Castells i in., 2024. „Safety of Avapritinib in indolent systemic mastocytosis (ism): Longer term follow-up from the pioneer study.” Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 79 (Supplement 113): 129-130