

Zastosowanie midostauryny u pacjentki z agresywną mastocytozą układową (ASM) z mutacją *c-KIT* D816V w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL)

The use of midostaurin in aggressive systemic mastocytosis (ASM) with the *c-KIT* D816V mutation within The Emergency Access to Drug Technologies Programme

Alan Majeranowski^{1, 2}, Andrzej Mital²

¹Zakład Biologii Komórki i Immunologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Przedrukowano z: *Hematologia* 2021

Streszczenie

Agresywna mastocytoza układowa (ASM) jest bardzo rzadką postacią choroby stanowiącą około 5% wszystkich przypadków mastocytozy układowej (SM) i wraz z układową mastocytozą z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) oraz białaczką mastocytarną (MCL) zaliczana jest do grupy zaawansowanych układowych mastocytoz (AdvSM). U pacjentów z AdvSM stosuje się różne strategie leczenia systemowego. Protokoły bazują na stosowaniu kładrybiny, interferonu, przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, polichemioterapii lub stosowaniu midostauryny — jedyne zarejestrowanego leku w terapii AdvSM. Dostępne w warunkach polskich opcje terapeutyczne — kładrybina i interferon — cechują się nietrwałym efektem, a w odniesieniu do midostauryny wciąż toczy się postępowanie refundacyjne. 5 października 2018 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pozytywnie zaopiniowała zasadność finansowania leku Rydapt® (midostauryna) w ASM z mutacją *c-KIT* D816V w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). Bazując na opisie przypadku, poniższe opracowanie przedstawia doświadczenia z zastosowania midostauryny u pacjentki z mutacją *c-KIT* D816V. Celami pracy są opisanie aktualnej roli midostauryny w leczeniu ASM i syntetyczne podsumowanie wyników dotychczasowych badań klinicznych opisujących jej skuteczność i bezpieczeństwo. W pracy przedstawiono przypadek kliniczny pacjentki z rozpoznaną w 2000 r. mastocytozą skórą, u której w 2015 r. nastąpiła transformacja do ASM. Stosowano kolejne linie leczenia: kładrybiną, pegylowanym interferonem alfa, dazatynibem. W trakcie każdej linii leczenia odnotowywano istotne działania niepożądane, nie uzyskując trwałej odpowiedzi na leczenie. W lipcu 2020 r. w ramach RDTL zastosowano midostaurynę, po której obserwowano istotną redukcję poziomu tryptazy i normalizację parametrów morfologii krwi obwodowej, nie odnotowując działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: midostauryna, mastocytoza, mastocytoza układowa, KIT, FLT3, tryptaza, kładrybina

Hematologia 2021; 12, supl. C: C21–C25

Adres do korespondencji: Alan Majeranowski, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk, e-mail: alan.majeranowski@gumed.edu.pl

Abstract

Aggressive systemic mastocytosis (ASM) is a very rare subtype of systemic mastocytosis (SM) and, together with systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm (SM-AHN) and mast cell leukemia (MCL), it belongs to advanced systemic mastocytosis (AdvSM). Different strategies of systemic treatment are used in patients with AdvSM. The protocols base on the cladribine, interferon, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, polychemotherapy or the midostaurin — the only approved drug therapy in AdvSM. Options available in Poland — cladribine and interferon — are characterized by a non-lasting effect and, unfortunately, midostaurin still remains unreimbursed for patients. On October 5, 2018, The Polish Agency for Health Technology Assessment and Tariff System approved the midostaurin to be financed within The Emergency Access to Drug Technologies Programme in ASM with the c-KIT D816V mutation. Based on a case report, the following manuscript describes authors' experiences with the use of midostaurin. The aim of the article is to present an overview of the current status of midostaurin in the treatment of ASM and to summarise the results of clinical trials, focusing on its effectiveness and safety. Authors, hereby, report a case of a patient diagnosed in 2000 with cutaneous mastocytosis (CM), that developed a transformation to ASM in 2015. The following lines of treatment were used: cladribine, pegylated interferon alpha, dasatinib. Significant side effects were observed after each line, without obtaining a lasting response to treatment. In July 2020, patient began a therapy with midostaurin. Afterwards, a normalization of peripheral blood count parameters together with reduction of serum tryptase level were observed, without noticing any adverse effects.

Key words: midostaurin, mastocytosis, systemic mastocytosis, KIT, FLT3, cladribine, tryptase

Hematologia 2021; 12, supl. C: C21–C25

Wprowadzenie

Agresywna mastocytoza układowa (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*) jest bardzo rzadką postacią choroby stanowiącą około 5% wszystkich przypadków mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) i wraz z układową mastocytozą z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN, *SM with an associated hematological neoplasm*) oraz białaczką mastocytarną (MCL, *mast cell leukemia*) zaliczana jest do grupy zaawansowanych układowych mastocytoz (AdvSM, *advanced SM*). Według klasyfikacji nowotworów hematologicznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku ASM zaliczana jest do nowotworów mieloproliferacyjnych [1, 2].

U pacjentów z AdvSM stosuje się różne strategie leczenia systemowego. Aktualne protokoły bazują na przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, stosowania polichemioterapii, kładrybiny (2Cd-A), interferonu lub midostauryny — jedynego zarejestrowanego leku w terapii AdvSM [3, 4]. W fazie badań klinicznych pozostają selektywny inhibitor KIT i PDGFR α — awaprytinib oraz inhibitor kinazowy — DCC-2618 [5, 6]. Dostępne w warunkach polskich opcje

terapeutyczne — kładrybina i interferon — cechują się nietrwałym efektem [7–9], a w odniesieniu do midostauryny wciąż toczy się postępowanie refundacyjne. Inne leki: dazatynib, nilotynib czy brentuksymab wedotin, mimo obiecujących wyników badań przedklinicznych, według aktualnej wiedzy nie są skuteczne w leczeniu AdvSM [10, 11]. 5 października 2018 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pozytywnie zaopiniowała zasadność finansowania leku Rydapt[®] (midostauryna) w ASM z mutacją *c-KIT* D816V w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) [12]. Bazując na opisie przypadku, autorzy przedstawiają doświadczenia kliniczne z zastosowania midostauryny u pacjentki z ASM *c-KIT* D816V+ finansowanego w ramach RDTL.

Opis przypadku

Rozpoznanie

Opis przypadku dotyczy 61-letniej pacjentki, u której w 2000 r. rozpoznano mastocytozę skórą (CM). Do 2015 r. pozostawała pod opieką poradni alergologicznej i wymagała jedynie leczenia wspomagającego: inhibitorów pompy protonowej (IPP) oraz leków przeciwhistaminowych.

W maju 2015 r., po tym jak w rutynowym oznaczeniu morfologii krwi obwodowej odnotowano niedokrwistość (Hgb 9,6 g/dl) oraz małopłytkowość (PLT $47 \times 10^9/l$), pacjentka trafiła pod opiekę poradni hematologicznej.

W trepanobiopsacji stwierdzono wieloogniskowe, gęste nacieki z mastocytów (> 15 komórek w agregacie); wykryto obecność punktowej mutacji w kodonie 816 genu *c-KIT*; mastocyty naciekały szpik kostny w 80% i wykazywały ekspresję CD25; stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 274 ng/ml. Na podstawie występowania objawów C (anemii i małopłytkowości) u pacjentki rozpoznano ASM [13] i zakwalifikowano do leczenia systemowego. Głównymi dolegliwościami zgłaszanymi przez pacjentkę były bóle kostne oraz zmęczenie.

Leczenie systemowe

W okresie 05.2015–09.2015 pacjentka otrzymała 5 pełnych 7-dniowych cykli: 2Cd-A 10 mg *i.v.*/dobę. Leczenie przerwano z powodu małopłytkowości i niedokrwistości wymagających przetoczeń. W kontrolnym oznaczeniu po 5. cyklu stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 200 ng/ml.

W okresie 09.2015–11.2015 pacjentka otrzymywała leczenie pegylowanym interferonem alfa w dawce 2×3 mln j./tydzień — leczenie przerwano z powodu powikłań pod postacią depresji, myśli samobójczych oraz zaburzeń kognitywnych 2. stopnia. W momencie zakończenia terapii stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 251 ng/ml, w morfologii krwi obwodowej stwierdzono małopłytkowość (PLT $61 \times 10^9/l$) oraz niedokrwistość (Hgb 10,4 g/dl).

Do 06.2016 pacjentka pozostawała pod obserwacją, w okresie 06.2016–09.2016 otrzymała 3 pełne 7-dniowe cykle: 2Cd-A 10 mg *i.v.*/dobę. Leczenie przerwano z uwagi na powikłanie pod postacią małopłytkowości i niedokrwistości wymagających przetoczeń. W oznaczeniu po 3. (łącznie 8.) cyklu stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 169 ng/ml. W wykonanym kontrolnym badaniu histopatologicznym obraz trepanobiopsatu był stabilny względem trepanobiopsatu pobranego przy rozpoznaniu ASM. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono małopłytkowość (PLT $34 \times 10^9/l$) oraz niedokrwistość (Hgb 8,6 g/dl).

W okresie 02.2017–05.2017 pacjentka otrzymywała dazatynib w dawce 100 mg/dzień — przebieg leczenia był powikłany infekcjami górnych dróg oddechowych oraz układu moczowego i powtarzającymi się epizodami anafilaksji wtórnymi do zespołu aktywacji komórek tucznych (MCAS, *mast cell activation syndrome*) [14], wobec czego zredukowano dawkę dazatynibu. W momencie

redukcji stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 196 ng/ml. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono małopłytkowość (PLT $39 \times 10^9/l$) oraz niedokrwistość (Hgb 8,4 g/dl).

Pacjentka otrzymywała dazatynib w dawce 100 mg co drugi dzień w okresie 05.2017–08.2018. Pomimo redukcji przebieg leczenia także wikłał się infekcjami górnych dróg oddechowych oraz układu moczowego, dwukrotnie odnotowano MCAS. W momencie zakończenia leczenia stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 180 ng/ml. Po raz pierwszy od rozpoznania ASM w morfologii krwi obwodowej stwierdzono normalizację poziomu hemoglobiny (Hgb 12,0 g/dl), jednak utrzymywała się małopłytkowość (PLT $90 \times 10^9/l$).

Wobec wyczerpania dostępnych możliwości terapeutycznych i konieczności dalszego leczenia systemowego wystąpiono z wnioskiem do Ministerstwa Zdrowia o finansowanie midostauryny w ramach RDTL. Po uzyskaniu zgody rozpoczęto terapię produktem Rydapt w dawce należytą, tj. 2×100 mg dziennie *p.o.* Po 5 tygodniach stosowania uzyskano redukcję tryptazy do 35 ng/ml, po 10 tygodniach do 26 ng/ml. Pacjentka przyjmowała leczenie nieprzerwanie przez 16 tygodni z bardzo dobrą tolerancją. Co istotne, w opisywanym okresie nie odnotowano żadnych działań niepożądanych. Chora deklarowała ustąpienie zmęczenia oraz bólów kostnych, a także poprawę jakości życia obiektywizowaną narzędziem SF-12 [25]. Przez opisywany okres nie było konieczności modyfikowania dawki. Po 16 tygodniach doszło do wzrostu wartości hemoglobiny i płytek krwi (Hgb 12,5 g/dl; PLT $123 \times 10^9/l$).

W związku ze szczytowym okresem pandemii COVID-19 i opóźnionym rozpatrywaniem wniosku o przedłużenie finansowania terapii w ramach RDTL pacjentka miała nieplanowaną 7-tygodniową przerwę w terapii. Przez ten okres poziom tryptazy wzrósł do 97 ng/ml. Dowodzi to konieczności stosowania leku w sposób ciągły i nieprzerwany. W momencie redagowania niniejszej pracy leczenie jest kontynuowane. Do obecnej chwili nie odnotowano działań niepożądanych.

Dyskusja

Dotychczas skuteczność midostauryny została dobrze udokumentowana w badaniach klinicznych. Pierwszym, historycznym, było badanie II fazy na 26 chorych z rozpoznaniem AdvSM [20]. Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata (24–79). Odpowiedź na leczenie standaryzowano według Valenta [26]. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall*

response rate) wyniósł 69% (18/26 pacjentów), z czego 10 pacjentów (38%) uzyskało MR (*major response*) [w tym 6 IR (*incomplete remission*) i 4 PCR (*pure clinical response*)], 5 pacjentów (19%) uzyskało GPR (*good partial response*), 3 pacjentów (12%) uzyskało MPR (*minor partial response*). Spośród 8 pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi, u 4 (15%) obserwowano stabilizację choroby (SD, *stable disease*), a u kolejnych 4 (15%) progresję choroby (PD, *progressive disease*).

Badaniem rejestracyjnym objęto 89 chorych (16 na ASM, 57 na SM-AHN, 16 na MCL), którzy otrzymali lek w dawce 100 mg 2 razy/dobę. ORR wyniósł 60%, MR uzyskało 45% leczonych. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych; spośród niehematologicznych 3.–4. stopnia dominowały objawy ze strony przewodu pokarmowego, tj. nudności, wymioty i biegunka (6–8%). Objawy hematologiczne 3. i 4. stopnia obejmowały nasilenie wcześniejszej lub wystąpienie po raz pierwszy neutropenii (24%), niedokrwistości (41%) i małopłytkowości (29%) [3, 17].

Istotnymi z punktu widzenia praktyki klinicznej są rezultaty badania NCT00782067, w którym udowodniono, że pacjenci leczeni midostauryną odczuwają znaczącą poprawę jakości życia ewaluowaną obiektywnymi narzędziami SF-12 oraz *Memorial Symptom Assessment Scale* oraz rzadziej doświadczają negatywnych objawów mastocytozy [18]. Znajduje to potwierdzenie w niniejszym opisie przypadku.

W kolejnym badaniu z udziałem 28 chorych z AdvSM, średni czas trwania odpowiedzi wynosił 17 miesięcy, a ORR 71% (MR — 57%, PR — 14%). W kohorcie kontrolnej nieleczonej midostauryną i dobranej pod względem wieku w chwili rozpoznania i podtypu AdvSM, po osiągnięciu mediany czasu obserwacji ryzyko zgonu było ponad dwukrotnie wyższe niż w kohorcie leczonych midostauryną (współczynnik ryzyka 2,2; $p = 0,02$) [19].

W kwietniu 2017 r. midostauryna uzyskała rejestrację przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) FLT3+ w skojarzeniu ze standardową chemioterapią oraz w monoterapii w leczeniu chorych z ASM, SM-AHN lub MCL [14]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) midostauryna hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT, ponadto hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją zmutowanych receptorów FLT3 ITD lub TKD, lub z nadmierną ekspresją

receptorów typu dzikiego FLT3. Dodatkowo midostauryna hamuje inne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) lub receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2 (VEGFR2), a także przedstawicieli rodziny kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) należących do kinaz serynowo-treoninowych [15]. Istotne znaczenie kliniczne ma fakt, że wykazuje potencjał hamowania szlaków sygnałowych *KIT* (typu dzikiego i mutantu *D816V*), proliferacji komórek oraz uwalniania histaminy i indukowania apoptozy w mastocytach [16].

Wyzwaniem klinicznym na przyszłość pozostaje dokładne poznanie mechanizmów oporności na midostaurynę oraz wypracowanie takich strategii terapeutycznych, które pozwolą na jej unikanie i przełamywanie. W tym kontekście obiecującym kierunkiem, podpartym wynikami badań *in vitro*, jest łączenie kładrybiny i midostauryny [23, 24].

Wobec udowodnionej skuteczności, pozytywnego wpływu na jakość życia oraz akceptowalnego profilu bezpieczeństwa, midostauryna może być z sukcesem stosowana w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia AdvASM [21]. Odrębną kwestią pozostaje jednak dostępność midostauryny. W momencie redagowania niniejszego artykułu jej finansowanie opiera się jedynie na RDTL. Środowisko hematologów oraz Stowarzyszenie Chorych Na Mastocytozę wyczekuje objęcia midostauryny refundacją w ramach programu lekowego [22], co zapewni polskiemu pacjentowi ciągły i nieprzerwany dostęp do tej terapii stosowanej z powodzeniem na świecie już od kilku lat.

Wkład autorów

Według kolejności.

Konflikt interesów

Autorzy współpracują z Novartis Oncology.

Finansowanie

Praca współfinansowana przez Novartis Oncology.

Etyka

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo

- Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res.* 2017; 77(6): 1261–1270, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-16-2234](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2234), indexed in Pubmed: 28254862.
- Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127(20): 2391–2405, doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544).
- Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, Akin C, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(26): 2530–2541, doi: [10.1056/NEJMoa1513098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098), indexed in Pubmed: 27355533.
- Helbig G, Sacha T, Mital A, et al. Zaawansowana mastocytoza układowa — stanowisko ekspertów dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego. *Hematologia.* 2019; 10(3): 113–123, doi: [10.5603/hem.2019.0029](https://doi.org/10.5603/hem.2019.0029).
- Schneeweiss M, Peter B, Bibi S, et al. The KIT and PDGFRA switch-control inhibitor DCC-2618 blocks growth and survival of multiple neoplastic cell types in advanced mastocytosis. *Haematologica.* 2018; 103(5): 799–809, doi: [10.3324/haematol.2017.179895](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.179895), indexed in Pubmed: 29439183.
- Butterfield JH. Response of severe systemic mastocytosis to interferon alpha. *Br J Dermatol.* 1998; 138(3): 489–495, doi: [10.1046/j.1365-2133.1998.02131.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02131.x), indexed in Pubmed: 9580806.
- Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood.* 2015; 126(8): 1009–1016; quiz 1050, doi: [10.1182/blood-2014-12-614743](https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-614743), indexed in Pubmed: 26002962.
- Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol.* 2009; 84(12): 790–794, doi: [10.1002/ajh.21561](https://doi.org/10.1002/ajh.21561), indexed in Pubmed: 19890907.
- Kluijn-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood.* 2003; 102(13): 4270–4276, doi: [10.1182/blood-2003-05-1699](https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1699), indexed in Pubmed: 12933573.
- Shomali W, Gotlib J. The new tool “KIT” in advanced systemic mastocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 127–136, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.127](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.127), indexed in Pubmed: 30504301.
- Gotlib J, Baird JH, George TI, et al. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv.* 2019; 3(15): 2264–2271, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000152](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000152), indexed in Pubmed: 31350306.
- Wniosek o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”. Analiza weryfikacyjna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/AWA/010_AWA_OT.4331.1.2019_Rydapt_AML_do_publicacji_w_BIP.pdf (February 4, 2021).
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2019; 94(3): 363–377, doi: [10.1002/ajh.25371](https://doi.org/10.1002/ajh.25371), indexed in Pubmed: 30536695.
- Kasamon YL, Ko CW, Subramaniam S, et al. FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist.* 2018; 23(12): 1511–1519, doi: [10.1634/theoncologist.2018-0222](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0222), indexed in Pubmed: 30115735.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Rydapt. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_pl.pdf (February 4, 2021).
- Gallogly MM, Lazarus HM, Cooper BW. Midostaurin: a novel therapeutic agent for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis. *Ther Adv Hematol.* 2017; 8(9): 245–261, doi: [10.1177/2040620717721459](https://doi.org/10.1177/2040620717721459), indexed in Pubmed: 29051803.
- Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: D816V and other molecular markers. *Blood.* 2017; 130(2): 137–145, doi: [10.1182/blood-2017-01-764423](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764423), indexed in Pubmed: 28424161.
- Hartmann K, Gotlib J, Akin C, et al. Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(2): 356–366.e4, doi: [10.1016/j.jaci.2020.03.044](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.044), indexed in Pubmed: 32437738.
- Chandesris MO, Damaj G, Lortholary O, et al. CEREMAST Study Group. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for therapeutic drug monitoring of the tyrosine kinase inhibitor, midostaurin, in plasma from patients with advanced systemic mastocytosis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014; 944(26): 175–181, doi: [10.1016/j.jchromb.2013.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.11.003), indexed in Pubmed: 24316764.
- Gotlib J, DeAngelo D, George T, et al. KIT Inhibitor Midostaurin Exhibits a High Rate of Clinically Meaningful and Durable Responses in Advanced Systemic Mastocytosis: Report of a Fully Accrued Phase II Trial. *Blood.* 2010; 116(21): 316–316, doi: [10.1182/blood.v116.21.316.316](https://doi.org/10.1182/blood.v116.21.316.316).
- Szudy-Szczyrek A, Szumiło J, Krupski W, et al. Zastosowanie midostauryny w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej — opis przypadku. *Acta Haematol Pol.* 2019; 50(1): S39–S45.
- Rogowski W, Zyśk R, Krzakowski M. Programy lekowe w onkologii. Jak optymalnie wykorzystać ich możliwości? *Onkol Prakt Klin Edu.* 2018; 4(5): 321–333.
- Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ, et al. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood.* 2006; 107(2): 752–759, doi: [10.1182/blood-2005-07-3022](https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-3022), indexed in Pubmed: 16189265.
- Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Midostaurin: a magic bullet that blocks mast cell expansion and activation. *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2367–2376, doi: [10.1093/annonc/mdx290](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx290), indexed in Pubmed: 28945834.
- White MK, Maher SM, Rizio AA, et al. A meta-analytic review of measurement equivalence study findings of the SF-36® and SF-12® Health Surveys across electronic modes compared to paper administration. *Qual Life Res.* 2018; 27(7): 1757–1767, doi: [10.1007/s11136-018-1851-2](https://doi.org/10.1007/s11136-018-1851-2), indexed in Pubmed: 29663258.
- Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37(6): 435–453, doi: [10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x), indexed in Pubmed: 17537151.