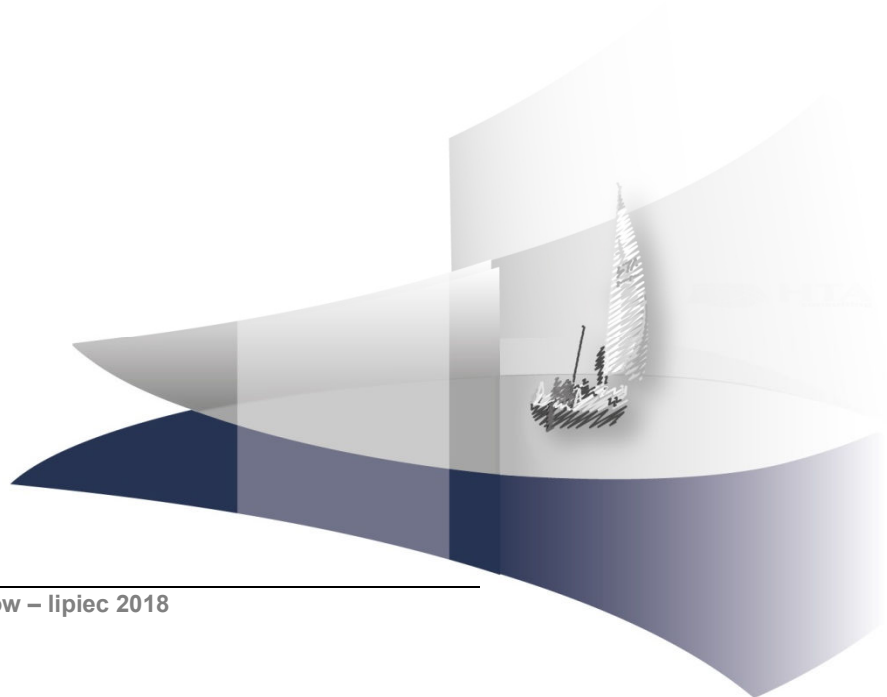


ANALIZA KLINICZNA

MIDOSTAURYNA (RYDAPT®) W TERAPII NOWO ROZPOZNANEJ OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI GENU FLT3

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WSTĘP.....	10
1.1. Cel analizy klinicznej	10
1.2. Definicja problemu decyzyjnego (schemat PICOS).....	10
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	12
2.1. Plan i schemat analizy klinicznej.....	12
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	12
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	14
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	14
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	15
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	15
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	16
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	16
2.5. Analiza wyników	17
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	18
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej	18
3.2. Charakterystyka badania włączonego do analizy.....	20
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	23
4.1. Przeżycie całkowite.....	23
4.2. Remisja choroby i czas do jej uzyskania	25
4.3. Przeżycie wolne od choroby i zdarzeń (nieuzyskanie remisji, nawrót, zgon).....	26
4.4. Nawrót choroby	28
4.5. Jakość życia.....	28
4.6. Zaprzeszanie terapii.....	28
4.7. Zdarzenia niepożądane.....	29
5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA	32
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	33
7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	34
8. WNIOSKI KOŃCOWE	35

9. OGRANICZENIA	36
10. DYSKUSJA	37
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	40
12. BIBLIOGRAFIA	41
13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	44
ANEKS A. PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ I INNYCH ŹRÓDEŁ	47
A.1. Strategie wyszukiwania badań.....	47
A.2. Badania wykluczone z analizy	53
ANEKS B. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH RCT (NARZĘDZIE COCHRANE) 60	
ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	64
ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADANIA RATIFY	70
D.1. Skuteczność terapii	70
D.2. Ekspozycja na leczenie.....	75
D.3. Bezpieczeństwo terapii	76
D.3.1. Ogółem	77
D.3.2. Poszczególne zdarzenia	79
D.4. Analiza w podgrupach w zależności od obecności mutacji NPM1	82
D.4.1. Przeżycie całkowite.....	82
D.4.2. Progresja choroby.....	82
ANEKS E. SCHEMAT DA Z KLADRYBINĄ	84
E.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	84
E.2. Porównanie badania RATIFY z badaniami dla kladrybiny.....	95
E.3. Wyniki badań.....	103
E.3.1. Wyniki badania Hołowiecki 2004.....	103
E.3.2. Wyniki badania Hołowiecki 2012.....	107

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AlloHSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AraC	Cytarabina (inaczej arabinozyd cytozyny)
AutoHSCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute myeloid leukemia</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CL	Kladrybina (<i>Cladribine</i>)
CIR	Skumulowana częstość nawrotów (<i>cumulative incidence of relapse</i>)
CR	Całkowita remisja (<i>Complete remission</i>)
CRI	Całkowita remisja bez pełnej odnowy hematologicznej (<i>Complete remission with incomplete hematopoietic recovery</i>)
CTCAE	Kryteria oceny zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DA	Schemat leczenia składający się z daunorubicyny i cytarabiny
DAC	Schemat leczenia składający się z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny
DAF	Schemat leczenia składający się z daunorubicyny, cytarabiny i fludarabiny
DFS	Przeżycie wolne od choroby (<i>Disease-free survival</i>)
DNR	Daunorubicyna
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>Event-free survival</i>)
FLT3	Gen kodujący receptorową kinazę tyrozynową (<i>Fms-like tyrosine kinase 3</i>)
GO	Gemtuzumab ozogamicyny
HD AraC	Wysokodawkowa cytarabina (<i>High dose cytarabine</i>)
ITD	Wewnętrzna tandemowa duplikacja (<i>Internal tandem duplication</i>)
MIDO	Midostauryna

n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PR	Częściowa remisja (<i>Partial remission</i>)
RCT	Badanie randomizowane (<i>Randomized controlled trial</i>)
TKD	Domena kinazy tyrozynowej (<i>Tyrosine kinase domain</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Rydapt® (midostauryna, MIDO) stosowanego u kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3.

■ Zakres analiz (PICOS)

Populacja

Kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 tj. z wewnątrzrandemową duplikacją (ITD) lub mutacją w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD).

Interwencja

Midostauryna stosowana zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:

- w ramach terapii indukującej w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (MIDO + DA),
- w ramach terapii konsolidującej w skojarzeniu z wysokodawkową cytarabiną (MIDO + HD AraC),
- w ramach leczenia podtrzymującego w monoterapii (MIDO).

Komparatory

Komparatorami są dwa schematy leczenia różniące się rodzajem terapii stosowanej w fazie indukującej:

- schemat DA:
 - w ramach terapii indukującej daunorubicyna i cytarabina (DA),
 - w ramach terapii konsolidującej wysokodawkowa cytarabina (HD AraC),
 - w ramach terapii podtrzymującej brak aktywnego leczenia (odpowiada grupie placebo w badaniu RCT).
- schemat DAC:
 - w ramach terapii indukującej daunorubicyna, cytarabina i kładrybina (DAC),
 - w ramach terapii konsolidującej wysokodawkowa cytarabina (HD AraC),
 - w ramach terapii podtrzymującej brak aktywnego leczenia (odpowiada grupie placebo w badaniu RCT).

Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę:

- progresji choroby i przeżycia pacjenta,
- remisji choroby i czasu do jej uzyskania,
- częstości nawrotów choroby,
- jakości życia pacjentów,
- bezpieczeństwa terapii.

Metodyka

Do analizy klinicznej włączano randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne oraz przeglądy systematyczne.

Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W celu identyfikacji badań przeprowadzono dwa osobne przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Pierwsze ukierunkowane było na odnalezienie badań porównujących MIDO względem zdefiniowanych komparatorów oraz badań obserwacyjnych i przeglądów systematycznych dla MIDO. Z uwagi na fakt, że zidentyfikowano badanie RCT bezpośrednio oceniały MIDO + DA tylko z jednym komparatorem (schemat DA), przeprowadzono również drugie przeszukanie pod kątem prac umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z drugim komparatorem tj. schematem DAC.

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie RCT dla porównania MIDO vs PLC, a dokładniej:

- w ramach terapii indukującej w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (MIDO + DA vs PLC + DA),
- w ramach terapii konsolidującej w skojarzeniu z wysokodawkową cytarabiną (MIDO + HD AraC vs PLC + HD AraC),
- w ramach leczenia podtrzymującego w monoterapii (MIDO vs PLC).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MIDO z drugim komparatorem (schemat DAC), a także nie zidentyfikowano homogennych badań umożliwiających wiarygodne porównanie pośrednie.

Wyniki analizy skuteczności

Stosowanie MIDO w porównaniu z PLC w terapii dodanej do schematu DA przyczynia się do:

- istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,79 [0,64; 0,97]), oraz zwiększenia odsetka 5-letnich przeżyć (51% vs 43%, RR = 1,18 [1,01; 1,39]).
- istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od zdarzeń (nawrót choroby, zgon lub brak całkowitej remisji, HR = 0,78 [0,66; 0,93]), a także czasu wolnego od choroby mierzonego od momentu uzyskania całkowitej remisji do nawrotu choroby lub zgonu (0,71 [0,55; 0,92]).
- istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów z całkowitą remisją stwierdzaną już w 1. cyklu terapii indukującej (1,20 [1,03; 1,41]).

Ponadto prawie 60% chorych leczonych MIDO uzyskało podstawowy cel terapeutyczny – przeżyło alloHSCT.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie porównawczej MIDO z PLC w terapii dodanej do schematu DA stwierdzono, że

- ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami w trakcie leczenia indukującego oraz podtrzymującego (odpowiednio RR 0,86 [0,71; 1,04] i 1,06 [0,76; 1,48]), natomiast było niższe podczas leczenia konsolidującego (0,81 [0,68; 0,96]).
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu AE lub zgonu.
- brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami MIDO i PLC odnośnie do ryzyka wystąpienia SAE (1,02 [0,86; 1,20]) oraz AE ogółem (1,00 [0,99; 1,01]), w tym także SAE 3-4. Stopnia (0,97 [0,82; 1,13]) oraz AE 3-4. stopnia (1,00 [0,99; 1,01]).
- w grupie MIDO istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia pod postacią anemii (1,05 [1,005; 1,11]) oraz wysypki lub łuszczenia się skóry (1,85 [1,18; 2,88]), natomiast niższe ryzyko nudności 3-5 stopnia (0,59 [0,34; 0,999]).

■ Wnioski końcowe

Midostauryna wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w terapii dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML, z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3. W ramach bezpośredniego porównania wykazano, że dodanie MIDO zamiast PLC do standardowego schematu chemioterapii opartego na schemacie DA prowadzi do poprawy długoterminowych efektów leczenia, w tym wydłużenia 5-letniego przeżycia całkowitego, bez istotnego wpływu na toksyczność.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Rydapt® (midostauryna, MIDO) stosowanego u kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowa duplikacja lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej):

- w skojarzeniu z chemioterapią indukującą złożoną z daunorubicyny i cytarabiny,
- w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą obejmującą wysokodawkową cytarabinę,
- w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego.

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego (schemat PICOS)

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

Tabela 1.
Schemat PICOS dla analiz (populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań)

PICOS	Szczegóły
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowa duplikacja lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej).
Interwencja / Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Midostauryna (MIDO) stosowana zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ w skojarzeniu z chemioterapią indukującą złożoną z daunorubicyny i cytarabiny (MIDO + DA), ○ w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą obejmującą wysokodawkową cytarabinę (MIDO + HD AraC), • w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego (MIDO). • W ramach terapii indukującej: <ul style="list-style-type: none"> ○ schemat złożony z daunorubicyny i cytarabiny (DA), lub ○ schemat złożony z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny (DAC), • terapia konsolidująca obejmująca wysokodawkową cytarabinę (HD AraC), • brak leczenia w ramach terapii podtrzymującej.

PICOS	Szczegóły
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none">• Przeżycie całkowite pacjentów (OS, ang. <i>overall survival</i>),• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. <i>event-free survival</i>)• przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. <i>disease-free survival</i>),• remisja choroby i do jej uzyskania,• skumulowana częstość nawrotów (CIR, ang. <i>cumulative incidence of relapse</i>),• czas do nawrotu choroby,• jakość życia,• bezpieczeństwo terapii.
Metodyka badań	<ul style="list-style-type: none">• Kliniczne badania randomizowane,• badania obserwacyjne,• przeglądy systematyczne.

a) Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Plan i schemat analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa osobne przeszukania, pierwsze ukierunkowane na odnalezienie badań porównujących MIDO względem zdefiniowanych komparatorów, a także badań obserwacyjnych i przeglądów systematycznych dla MIDO (Tabela 2). Z uwagi na fakt, że dla ocenianej interwencji zidentyfikowano badanie RCT bezpośrednio porównujące MIDO + DA tylko z jednym komparatorem (schemat DA), przeprowadzono również drugie przeszukanie w celu identyfikacji prac umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z drugim komparatorem tj. schemat DAC (Tabela 3).

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2, Tabela 3).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej (przeszukanie dla MIDO)

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowa duplikacja lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nieznanym statusem mutacji FLT3 lub z brakiem mutacji FLT3

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Midostauryna stosowana zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ w skojarzeniu z chemioterapią indukującą złożoną z daunorubicyny i cytarabiny (MIDO + DA), ○ w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą obejmującą wysokodawkową cytarabinę (MIDO + HD AraC), • w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego. 	• x
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach terapii indukującej: <ul style="list-style-type: none"> ○ daunorubicyna i cytarabina (DA), lub ○ daunorubicyna, cytarabina i kladrybina (DAC), • terapia konsolidująca obejmująca wysokodawkową cytarabinę (HD AraC), • brak leczenia w ramach terapii podtrzymującej. 	• x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>), • przeżycie wolne od zdarzeń (<i>event-free survival</i>) • przeżycie wolne od choroby (<i>disease-free survival</i>), • remisja choroby i czas do jej uzyskania, • skumulowana częstość nawrotów (<i>cumulative incidence of relapse</i>) • czas do nawrotu choroby, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii. 	• x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane, • badania obserwacyjne, • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie bez randomizacji • Opis pojedynczego przypadku (<i>case study</i>) • Opracowania wtórne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do badań dostępnych w formie pełnotekstowej. 	• x

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej (przeszukanie do porównania pośredniego)

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrz tandemowa duplikacja lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nieznanym statusem mutacji FLT3 lub z brakiem mutacji FLT3
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach terapii indukującej: <ul style="list-style-type: none"> ○ daunorubicyna, cytarabina i kladrybina (DAC) • terapia konsolidująca obejmująca wysokodawkową cytarabinę (HD AraC), • brak leczenia w ramach terapii podtrzymującej. 	• x
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach terapii indukującej: <ul style="list-style-type: none"> ○ daunorubicyna i cytarabina (DA) • terapia konsolidująca obejmująca wysokodawkową cytarabinę (HD AraC), • brak leczenia w ramach terapii podtrzymującej. 	• x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite pacjentów (<i>overall survival</i>), • przeżycie wolne od zdarzeń (<i>event-free survival</i>) • przeżycie wolne od choroby (<i>disease-free survival</i>), • remisja choroby i czas do jej uzyskania, • skumulowana częstość nawrotów (<i>cumulative incidence of relapse</i>) • czas do nawrotu choroby, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii. 	• x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane 	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie bez randomizacji • Opis pojedynczego przypadku (<i>case study</i>) • Badania obserwacyjne • Przeglądy systematyczne • Opracowania wtórne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • Raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne – do badań dostępnych w formie pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • x

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji (przeszukanie dla MIDO) lub ocenianej populacji, komparatorom (słowa kluczowe dla kładrybiny) oraz metodyce badań klinicznych (przeszukanie dla celów porównania pośredniego). Żadnego z przeszukań nie zawężano do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

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

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

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

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

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *The European Society for Medical Oncology (ESMO)*, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)), Polska Unia Onkologii (PUO), Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), *The American Society of Hematology (ASH)*, *European Hematology Association (EHA)*, *International Society for Experimental Hematology (ISEH)*,
- strona internetowa producenta leku Rydapt (Novartis www.novctrd.com/CtrdWeb/browsebyindication.nov),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w grudniu 2017 (przeszukanie dla MIDO) i styczniu 2018 roku (przeszukanie do porównania pośredniego). W przeszukaniu aktualizacyjnym przeprowadzonym 26 lipca 2018 roku nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród trzech analityków (w parach odpowiednio dla dwóch przeszukań: ██████████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano

w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

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

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego, które obejmuje ocenę 7 kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji (błąd selekcji),
- ukrycia kodu alokacji (błąd selekcji),
- zaślepienia uczestników i personelu (błąd wykonania),
- zaślepienia osób oceniających wyniki (błąd detekcji),
- analizy niepełnych wyników (błąd utraty),
- selektywnego raportowania wyników (błąd raportowania),
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks B). Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, podtyp mutacji FLT3, grupa cytogenetyczna zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją wg European LeukemiaNet),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności, jakości życia oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

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

2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (██████). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez dwóch analityków (██████).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (np. OS, EFS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010, MS Excel 2013 i Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W pierwszej kolejności poszukiwano badań dla MIDO. W wyniku tego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2265 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1875 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 67 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT (RATIFY) opisane w 10 publikacjach oraz 1 przegląd systematyczny (Rysunek 1, Tabela 4).

W badaniu RATIFY oceniano MIDO + DA względem DA w ramach indukcji, MIDO + HD AraC oraz względem HD AraC w ramach konsolidacji, a także monoterapię MIDO względem braku leczenia w ramach terapii podtrzymującej. Nie odnaleziono natomiast bezpośredniego porównania ocenianej interwencji ze schematem DAC. W związku z tym przeprowadzono drugie przeszukiwanie ukierunkowane na identyfikację badań klinicznych z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego MIDO + DA względem DAC, tj. badań RCT porównujących schemat DAC względem schematu DA.

W wyniku drugiego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 247 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 197 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 17 pozycji bibliograficznych. W ramach przeszukania odnaleziono 2 badania RCT (Hołowiecki 2004, Hołowiecki 2012), w których dokonano porównania DAC względem schematu DA u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, natomiast obecność mutacji FLT3 wśród chorych nie była oceniana, przez co nieznanym jest odsetek chorych z jej obecnością. W związku z niespełnieniem kryteriów włączenia w obszarze populacji, zidentyfikowane badania nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej (Rysunek 2), a ich wyniki zaprezentowano w ramach analizy uzupełniającej w Aneksie (Aneks E). Wobec powyższego, z uwagi na brak homogennych badań nie przeprowadzono porównania pośredniego MIDO + DA vs DAC.

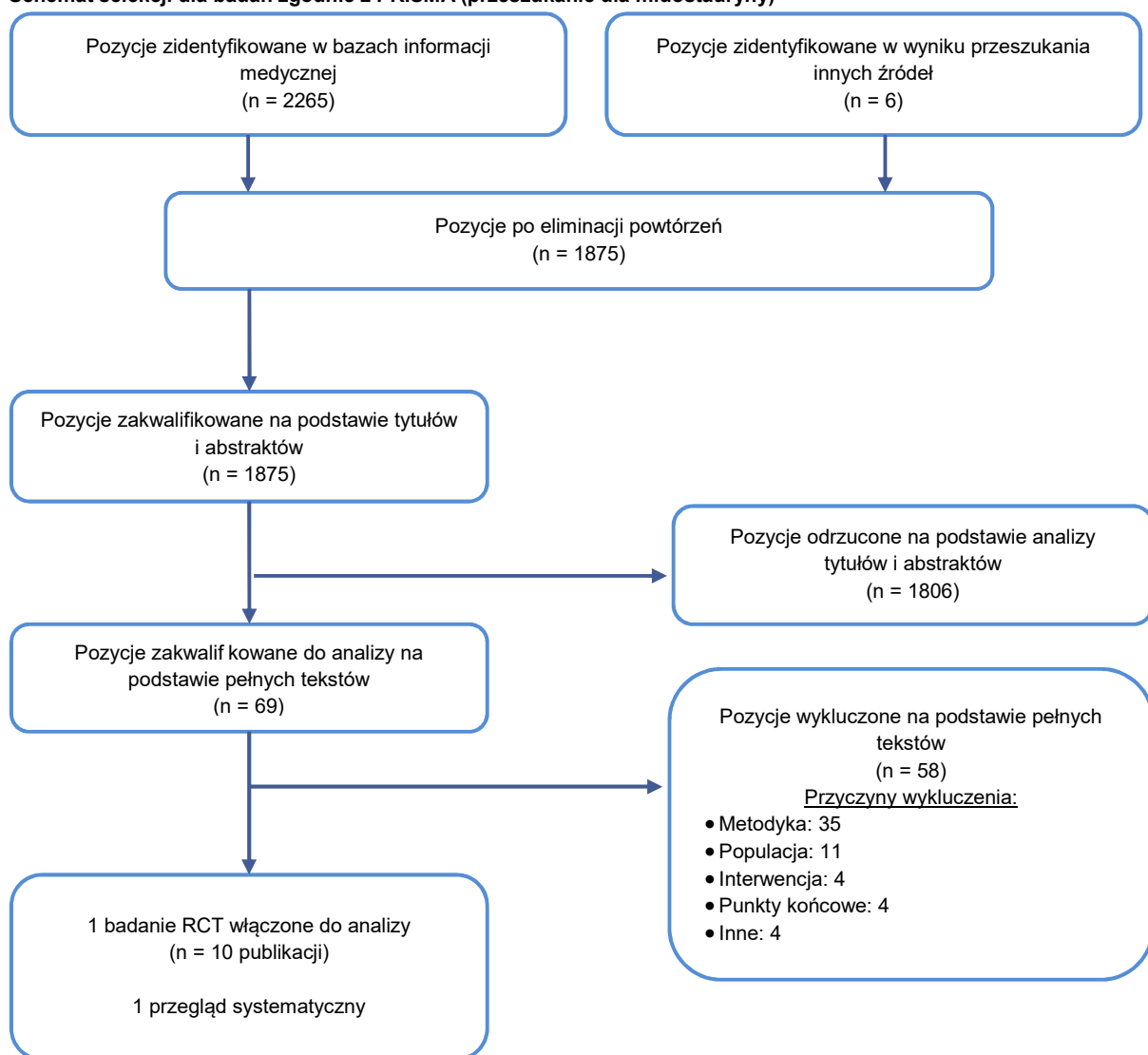
Tabela 4.
Publikacje z przeszukania dla midostauryny włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie RATIFY dla porównania MIDO + DA vs DA			
1.	Stone 2017a	Publikacja pełnotekstowa	[4]
2.	Stone 2017b*	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[5]
3.	Stone 2015	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[6]
4.	Stone 2011	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[7]
5.	Stone 2011	Doniesienie konferencyjne (poster)	[8]

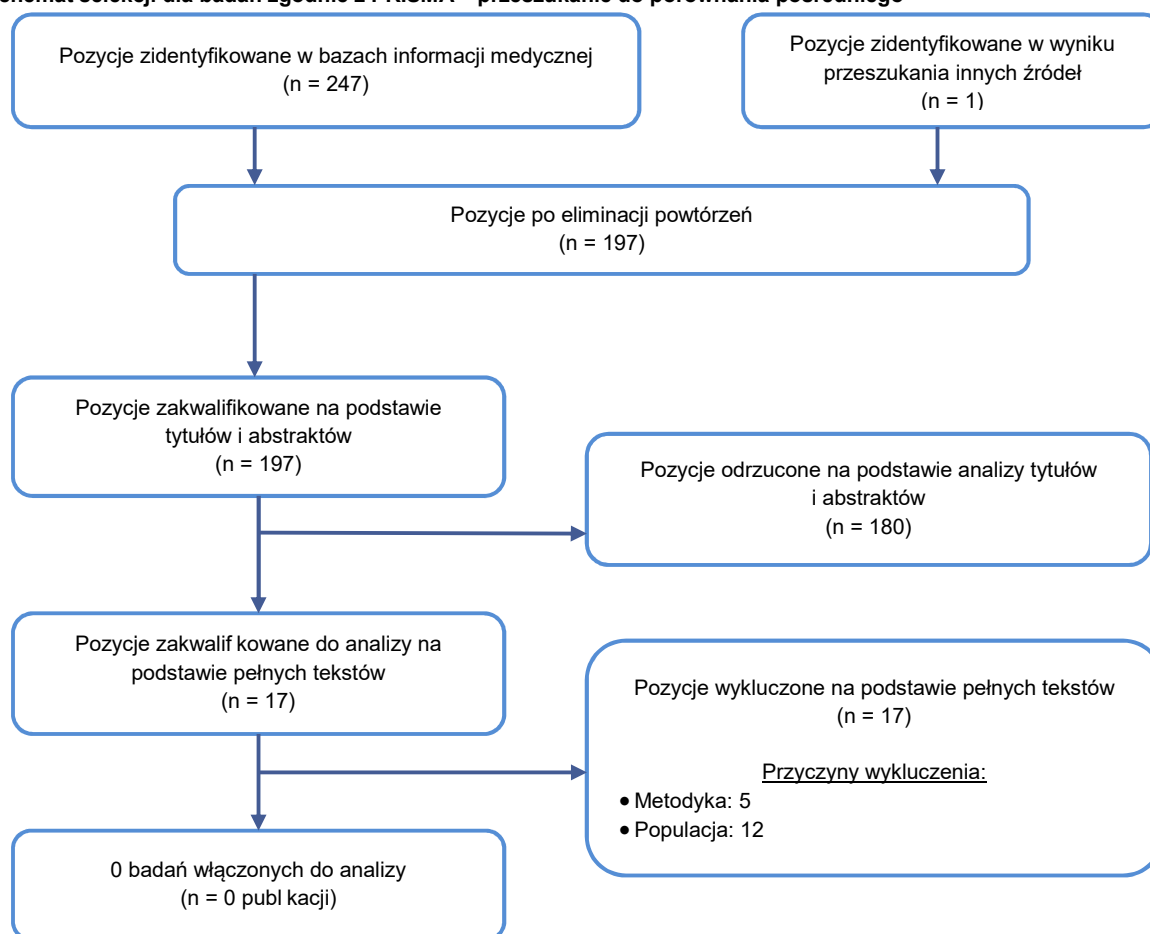
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
6.	Larson 2017*	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[9]
7.	NCT00651261	Raport z clinicaltrials.gov	[10]
8.	Raport EMA oceniający lek Rydapt		[11]
9.	Raport EUnetHTA oceniający lek Rydapt		[12]
10.	Raport FDA dotyczący mutacji FLT3+ (w tym dane dotyczące leku Rydapt)		[13]
Przegląd systematyczny			
11.	Stansfield 2017	Publikacja pełnotekstowa	[14]

* Publikacja włączona w ramach przeszukania aktualizacyjnego w dniu 21 maja 2018 roku.

Rysunek 1.
Schemat selekcji dla badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla midostauryny)



Rysunek 2.
Schemat selekcji dla badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie do porównania pośredniego



3.2. Charakterystyka badania włączonego do analizy

Do badania RATIFY włączono nowo zdiagnozowanych, nieleczonych uprzednio pacjentów z AML oraz potwierdzoną mutacją FLT3 (o podtypie TKD lub ITD) w przedziale wiekowym od 18 do 60 lat. Wykluczano pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL, ang. *acute promyelocytic leukemia*) oraz z AML spowodowaną wcześniejszą radio- lub chemioterapią. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa MIDO z PLC dodanych do schematu standardowej terapii obejmującej:

- w ramach leczenia indukcyjnego: DA,
- w ramach leczenia konsolidującego: HD AraC
- w ramach leczenia podtrzymującego: brak leczenia.

Badanie miało charakter wieloośrodkowej, randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby klinicznej III fazy w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na podtyp mutacji FLT3 (TKD, ITD^{low}, ITD^{high})¹. Zgodnie z protokołem migracja pacjentów między grupami (*cross-over*) nie była dozwolona.

¹ITD^{high} – mutacja ITD z wysokim mianem zmutowanego genu (>0,7); ITD^{low} – mutacja ITD z niskim mianem zmutowanego genu (0,05–0,7).

Populacje pacjentów w grupie badanej oraz kontrolnej były porównywalne pod względem mediany wieku (47,1 vs 48,6 lata), częstości występowania poszczególnych podtypów mutacji FLT3 (w obu grupach TKD – 23%; ITD^{low} – 48%, ITD^{high} – 30%) oraz odsetka pacjentów zaklasyfikowanych do poszczególnych grup cytogenetycznych według zmodyfikowanej klasyfikacji European LeukemiaNet (korzystna: 6% vs 5%, normalna: 64% vs 73%, pośrednia II: 22% vs 16%, niekorzystna: 8% vs 6%)².

W ramach badania u pacjentów stosowano:

- leczenie indukujące obejmujące jeden lub dwa 28-dniowe cykle terapii DA + MIDO lub DA + PLC. W 21. dniu po podaniu 1. cyklu indukującego przeprowadzano aspirację szpiku kostnego, w celu podjęcia decyzji o konieczności zastosowania 2. cyklu leczenia indukującego (w przypadku braku uzyskania całkowitej remisji po 1. cyklu).
- leczenie konsolidujące obejmujące cztery 28-dniowe cykle HD AraC + MIDO lub HD AraC + PLC.
- leczenie podtrzymujące obejmujące monoterapię MIDO lub PLC przez okres maksymalnie 12 cykli 28-dniowych lub do nawrotu choroby, jeżeli ten wystąpił wcześniej.

Przebieg pacjentów oraz schemat leczenia stosowany na poszczególnych etapach przedstawiono poniżej (Rysunek 3).

Przeprowadzenie alloHSCT po terapii konsolidującej nie było obowiązkowe (nie zaplanowano go w protokole badania), natomiast decyzje o wykonaniu tej procedury podejmowana była przez badacza. Pacjenci, którzy otrzymali alloHSCT nie kontynuowali przypisanego leczenia, jednak wciąż objęci byli obserwacją w ramach badania. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono alloHSCT był nieznacznie wyższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (59% vs 55%, wartość p 0,26).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite, zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do momentu zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*), czyli czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu całkowitej remisji określonej w protokole. Ponadto oceniano także przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*), remisję choroby i czas o jej uzyskania, częstość nawrotów AML oraz bezpieczeństwo terapii.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Natomiast do analizy bezpieczeństwa ocenianej zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (populacja mITT) włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

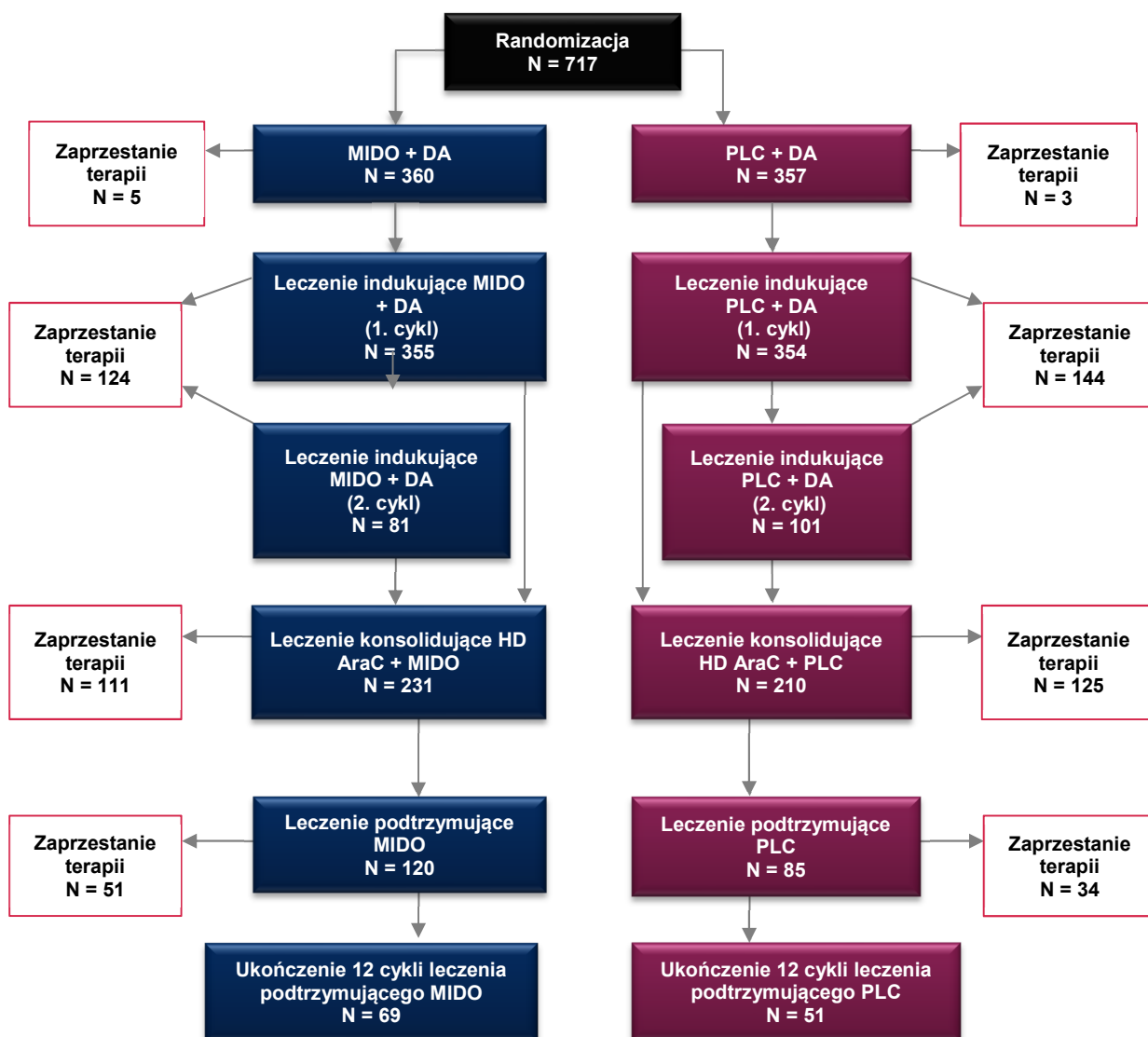
² Dane cytogenetyczne zgodne ze zmodyfikowaną klasyfikacją European LeukemiaNet były dostępne dla 547 pacjentów (269 w grupie badanej oraz 278 w grupie kontrolnej). Definicje podgrup cytogenetycznych – korzystna: obecność t(8;21) oraz inv(16) lub t(16;16); normalna: obecność prawidłowego kariotypu; pośrednia II: obecność zaburzeń cytogenetycznych, które nie są sklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne; niekorzystna: obecność niekorzystnie rokujących zaburzeń cytogenetycznych.

Ryzyko błędu systematycznego badania oceniono na niskie, z wyjątkiem ryzyka związanego z oceną wyników, które zostało ocenione jako niejasne ze względu na niedostateczną ilość informacji na temat zaślepienia osób oceniających wyniki.

Sponsorem badania była firma Novartis Pharma.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania RATIFY przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

Rysunek 3.
Schemat przepływu pacjentów w badaniu RATIFY



CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*); HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); MIDO – midostauryna (ang. *midostaurin*); PLC – placebo
Liczba pacjentów, która otrzymała HSCT w okresie trwania całego badania wynosiła odpowiednio 213 pacjentów w grupie badanej oraz 196 pacjentów w grupie kontrolnej.

CR po zaprzestaniu terapii odnotowano u 7 pacjentów w grupie badanej oraz 7 pacjentów w grupie kontrolnej.

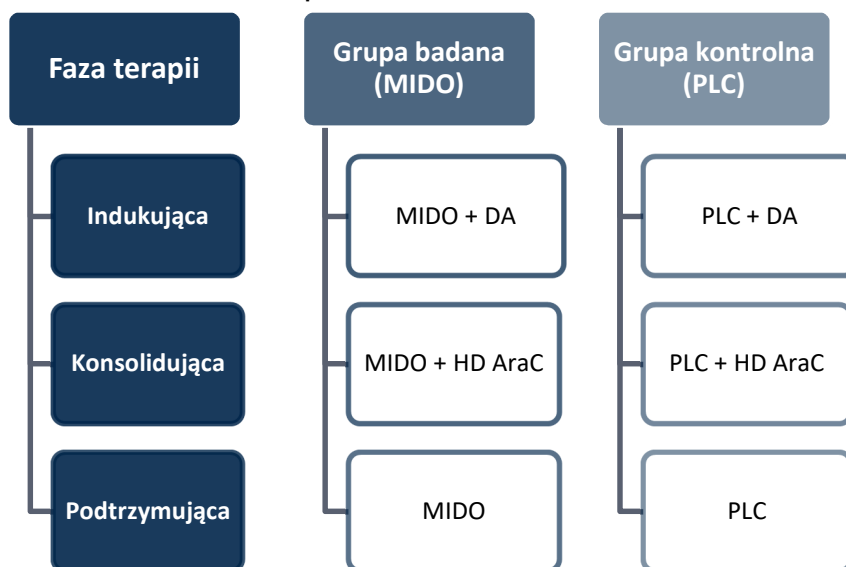
Brak uzyskania CR w okresie trwania całego badania odnotowano odpowiednio u 148 pacjentów w grupie badanej oraz 166 pacjentów w grupie kontrolnej. Brak CR dotyczył pacjentów którzy nie uzyskali CR lub zaprzestali terapii z jakiegokolwiek powodu (w tym progresji choroby, zgonu pacjenta, zdarzeń niepożądanych (AE), wycofania zgody, alternatywnego leczenia, innej choroby, innych powodów).

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

W badaniu RATIFY uwzględniono trzy fazy leczenia, w ramach których w obu grupach stosowano to samo postępowanie standardowe odpowiednie dla każdej z faz terapii tj. schemat DA w fazie indukującej, HD AraC w fazie konsolidującej oraz brak leczenia w fazie podtrzymującej). W grupie badanej stosowano dodatkowo MIDO, natomiast w grupie kontrolnej PLC:

- pacjentom z grupy badanej podawano MIDO w każdej z faz leczenia,
- pacjentom z grupy kontrolnej podawano placebo (PLC) w każdej z faz leczenia (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Leczenie stosowane w ramach trzech faz terapii AML w badaniu RATIFY



4.1. Przeżycie całkowite

Dodanie MIDO do standardowej terapii przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 5). Analiza dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (5 lat od randomizacji) wykazała, że istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie MIDO pozostawało przy życiu w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie terapię standardową (Tabela 6).

Przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych w zależności od obecności podtypu mutacji FLT3 (ITD^{high}, ITD^{low} lub TKD). Wykazano, że wysoka skuteczność MIDO obejmująca wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów była niezależna od podtypu mutacji FLT3 (p dla interakcji 0,752; Tabela 7, Rysunek 5).

Tabela 5.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC

Mediana okresu obserwacji (<i>cut-off</i>)	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
60,2 mies. (1 kwietnia 2015 roku)*	360	74,7 mies. [31,5; NE]	357	25,6 mies. [18,6; 42,9]	0,77 [0,63; 0,95]	0,008
59 mies. (7 marca 2016 roku)	360	74,7 mies. [31,5; NE]	357	25,6 mies. [18,6; 42,9]	0,78 [0,63; 0,96]	0,009
bd (5 września 2016 roku)*	360	74,7 mies. [31,5; NE]	357	25,6 mies. [18,6; 42,9]	0,79 [0,64; 0,97]	0,011

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); * Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 6.
Odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC

Czas od randomizacji	MIDO (n/N (%))	PLC (n/N (%))	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]
1 rok	274/360 (76%)	243/357 (68%)	1,12 [1,02; 1,23]	NNT = 13 [7; 67]
3 lata	194/360 (54%)	168/357 (47%)	1,15 [0,99; 1,32]	0,07 [-0,005; 0,14]
5 lat	184/360 (51%)	154/357 (43%)	1,18 [1,01; 1,39]	NNT = 13 [7; 145]

Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku).

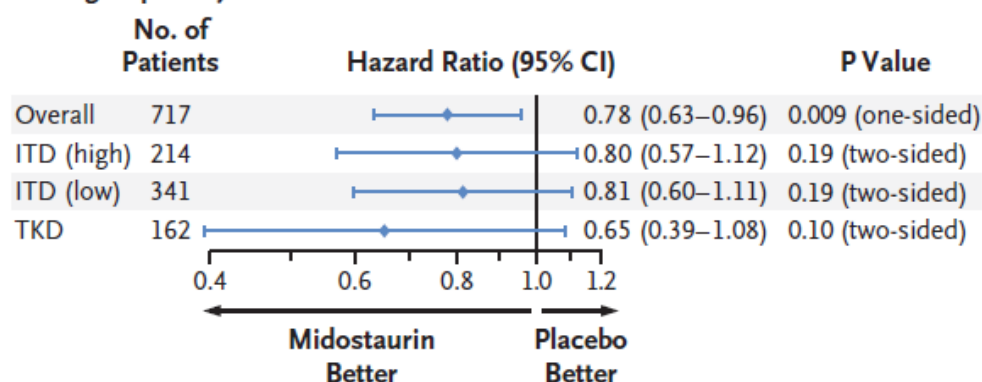
Tabela 7.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od podtypu mutacji FLT3)

Podgrupa	N	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	717	0,78 [0,63; 0,96]	ND
Podtyp mutacji FLT3	ITD ^{high}	0,80 [0,57; 1,12]	0,752
	ITD ^{low}	0,81 [0,60; 1,11]	
	TKD	0,65 [0,39; 1,08]	

ITD^{high} – mutacja ITD z wysokim mianem zmutowanego genu (>0,7); ITD^{low} – mutacja ITD z niskim mianem zmutowanego genu (0,05–0,7); TKD – mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase domain*)
Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (*cut-off*: 7 marca 2016 roku).

Rysunek 5.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od podtypu mutacji FLT3)

B Subgroup Analysis



ITD^{high} – mutacja ITD z wysokim mianem zmutowanego genu (>0,7); ITD^{low} – mutacja ITD z niskim mianem zmutowanego genu (0,05–0,7); TKD – mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase domain*)

4.2. Remisja choroby i czas do jej uzyskania

Dodanie MIDO do terapii standardowej przyczyniało się do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą remisję AML zgodną z poszerzoną definicją (tj. osiągnięta w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania terapii), a także odsetka pacjentów z remisją stwierdzaną już w 1. cyklu terapii indukującej (Tabela 8).

Z kolei estymowany czas do uzyskania całkowitej remisji AML był zbliżony w obu analizowanych grupach (Tabela 9).

Tabela 8.
Uzyskanie remisji choroby w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR) oraz faz leczenia

Punkt końcowy	MIDO (n/N (%))	PLC (n/N (%))	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR określoną w protokole^a				
CR ogółem	212/360 (59%)	191/357 (54%)	1,10 [0,97; 1,25]	0,05 [-0,02; 0,13] ^b
CR do końca 1. cyklu leczenia indukującego*	186/355 (52%)	154/354 (44%)	1,20 [1,03; 1,41]	NNT = 12 [7; 64]
CR do końca 2. cyklu leczenia indukującego*	14/81 (17%)	26/101 (26%)	0,67 [0,38; 1,20]	-0,08 [-0,20; 0,03]
CR w trakcie leczenia konsolidującego*	5/231 (2%)	4/210 (2%)	1,14 [0,31; 4,18]	0,003 [-0,02; 0,03]
CR po zaprzestaniu leczenia*	7/124 (6%) ^e	7/144 (5%) ^e	1,16 [0,42; 3,22]	0,01 [-0,05; 0,06]
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR o poszerzonej definicji^c				
CR ogółem	244/360 (68%)	216/357 (61%)	1,12 [1,004; 1,25]	NNT = 14 [8; 368]^d

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (*cut-off*: 7 marca 2016 roku), chyba że zaznaczono inaczej. Wyniki dla CR ogółem raportowano w przeliczeniu na liczbę pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych ramion w badaniu, natomiast wyniki dla CR w poszczególnych okresach leczenia raportowano w przeliczeniu na liczbę pacjentów, którzy otrzymali/zaprzestali terapię w analizowanym okresie czasu.

* Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku).

a) CR osiągnięta do lub w 60. dniu leczenia.

b) Wartość p raportowana w publikacji głównej: 0,15, w raporcie EMA: 0,073.

c) CR osiągnięta w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania terapii.

d) Wartość p raportowana w publikacji 0,04.

e) Przyjęto liczbę N pacjentów po zaprzestaniu leczenia indukującego.

Tabela 9.
Estymowany czas do uzyskania remisji choroby w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR)

Punkt końcowy	MIDO		PLC	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
CR określona w protokole^a	212	35 dni (20–60)	191	35 dni (20–60)
CR o poszerzonej definicji^b	244	37 dni (20–192)	216	36 dni (20–108)

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (*cut-off*: 7 marca 2016 roku).

a) CR osiągnięta do lub w 60. dniu leczenia.

b) CR osiągnięta w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania terapii.

4.3. Przeżycie wolne od choroby i zdarzeń (nieuzyskanie remisji, nawrót, zgon)

Dodanie MIDO do standardowej terapii w porównaniu z samą standardową terapią przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia:

- czasu wolnego od zdarzeń (EFS) takich jak: zgon, nawrót choroby lub niepowodzenie w uzyskaniu całkowitej remisji,
- czasu wolnego od choroby (DFS), mierzonego od momentu uzyskania całkowitej remisji do nawrotu choroby lub zgonu (Tabela 10, Tabela 11).

Znamienną statystycznie różnicę na korzyść MIDO odnośnie do EFS i DFS obserwowano u pacjentów uzyskujących CR zgodnie z definicją określoną w protokole, jak i zgodnie z poszerzoną definicją, a także w analizie z cenzurowaniem wyników w momencie wykonania alloHSCT (Tabela 10).

Analiza w podgrupach wykazała, że efekt terapeutyczny w odniesieniu do EFS był niezależny od podtypu mutacji FLT3 (ITD.^{high}, ITD.^{low} oraz TKD), co oznacza, że korzyści z dodania MIDO do terapii standardowej dotyczą całej analizowanej populacji (Tabela 12, Rysunek 6).

Tabela 10.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i przeżycie wolne od choroby (DFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR)

Punkt końcowy	Kryterium	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku)							
EFS	Gdy uzyskano CR określoną w protokole ^a	360	8,2 mies. [5,4; 10,7]	357	3,0 mies. [1,9; 5,9]	0,78 [0,66; 0,93]	0,002
DFS		212	26,7 mies. [19,4; NE]	191	15,5 mies. [11,3; 23,5]		
EFS	Gdy uzyskano CR o poszerzonej definicji ^b	360	11,4 mies. [8,9; 15,3]	357	6,2 mies. [4,7; 7,6]	0,73 [0,61; 0,87]	<0,001
Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku)							
	Ogółem*	360	10,2 mies. [bd]	357	5,6 mies. [bd]	0,73 [0,61; 0,87]	<0,001
EFS	Z cenzurowaniem w momencie wykonania alloHSCT*	360	10,1 mies. [bd]	357	5,6 mies. [bd]	0,76 [0,63; 0,92]	0,002

EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR; DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*) definiowane jako czas od momentu uzyskania CR do nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu; NE – nieoznaczalne (ang. not estimable)

* Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017.

a) CR osiągnięta do lub w 60. Dniu leczenia.

b) CR osiągnięta w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania terapii.

Tabela 11.
Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS-rate) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC

Czas od randomizacji	MIDO (n/N (%))	PLC (n/N (%))	RR [95%CI]	NNT [95% CI]
1 rok	169/360 (47%)	118/357 (33%)	1,42 [1,18; 1,71]	8 [5; 15]
3 lata	115/360 (32%)	82/357 (23%)	1,39 [1,09; 1,77]	12 [7; 41]
5 lat	112/360 (31%)	75/357 (21%)	1,48 [1,15; 1,91]	10 [7; 27]

EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR

Dane pochodzą z raportu EUnethTA 2017. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku).

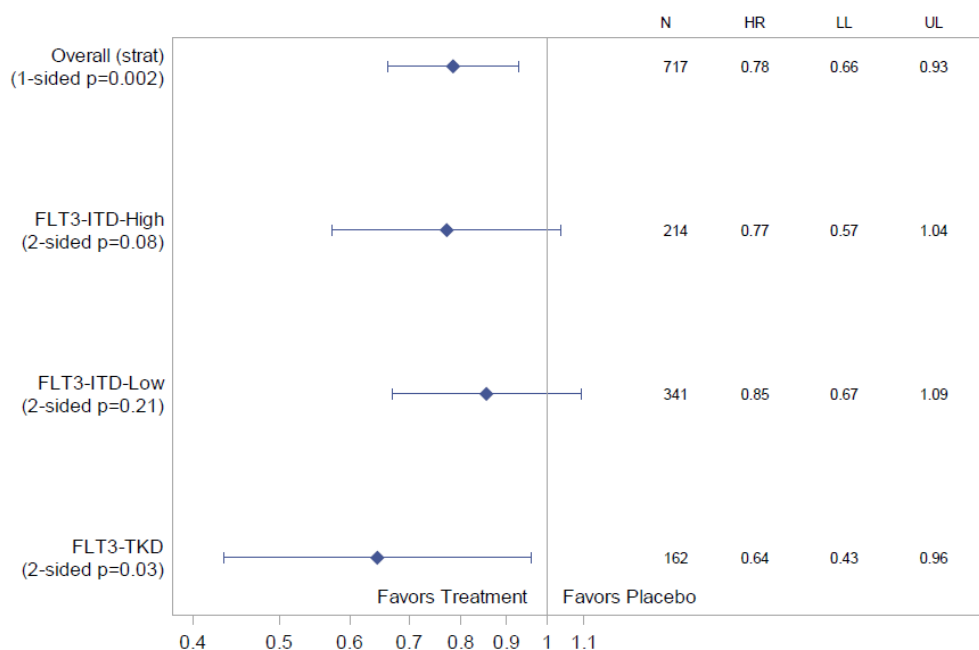
Tabela 12.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od podtypu mutacji FLT3)

Podgrupa	N	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	717	0,78 [0,66; 0,93]	ND
Podtyp mutacji FLT3	ITD ^{high}	0,77 [0,57; 1,04]	0,502
	ITD ^{low}	0,85 [0,67; 1,09]	
	TKD	0,64 [0,43; 0,96]	

EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR określonej w protokole; ITD^{high} – mutacja ITD z wysokim mianem zmutowanego genu (>0,7); ITD^{low} – mutacja ITD z niskim mianem zmutowanego genu (0,05–0,7); TKD – mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase domain*)

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (*cut-off*: 7 marca 2016 roku).

Rysunek 6.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od podtypu mutacji FLT3)



EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR określonej w protokole; ITD^{high} – mutacja ITD z wysokim mianem zmutowanego genu (>0,7); ITD^{low} – mutacja ITD z niskim mianem zmutowanego genu (0,05–0,7); TKD – mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase domain*)

4.4. Nawrót choroby

Skumulowane ryzyko nawrotu w analizie bez cenzurowania w momencie otrzymania alloHSCT w ramach dłuższego okresu obserwacji (60,2 mies.) było znamienne statystycznie niższe wśród pacjentów leczonych MIDO w porównaniu z pacjentami leczonymi schematami bez MIDO (Tabela 13).

Tabela 13.
Skumulowana częstość nawrotów (CIR, ang. *cumulative incidence of relapse*) oraz mediana czasu do nawrotu choroby (ang. *time to relapse*) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC

Mediana okresu obserwacji	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	CIR HR [95%CI]	Wartość p
Ogółem						
59 mies.	212	NE [NE; 31,3]	191	NE [NE; 17,6]	bd	0,13
60,2 mies.*	234	NE [bd]	207	17,6 mies. [bd]	0,68 [0,52; 0,89]	0,002
Z cenzurowaniem w momencie przebycia alloHSCT						
60,2 mies.*	234	21,5 mies. [bd]	207	14,8 mies. [bd]	0,76 [0,56; 1,03]	0,039

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

* Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017.

4.5. Jakość życia

W badaniu RATIFY nie raportowano wyników odnośnie do jakości życia pacjentów.

4.6. Zaprzeszczenie terapii

Dla okresu leczenia indukującego oraz podtrzymującego nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do liczby pacjentów zaprzestających stosowania terapii. Natomiast odsetek pacjentów zaprzestających leczenia konsolidującego niezależnie od przyczyny był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej MIDO w porównaniu z grupą nieotrzymującą tego leku. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PID1 i PLC pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu AE lub zgonu (Tabela 14).

Tabela 14.
Zaprzeszczenie terapii w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC

Przyczyna zaprzestania terapii	Rodzaj leczenia			
	Leczenie indukujące			
Przyczyna	DA + MIDO	DA + PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	124/355 (35%)	144/354 (41%)	0,86 [0,71; 1,04]	-0,06 [-0,13; 0,01]
Z powodu AE	15/355 (4%)	8/354 (2%)	1,87 [0,80; 4,35]	0,02 [-0,01; 0,05]
Z powodu zgonu	16/355 (5%)	11/354 (3%)	1,45 [0,68; 3,08]	0,01 [-0,01; 0,04]

Przyczyna zaprzestania terapii	Rodzaj leczenia			
Przyczyna	Leczenie konsolidujące			
	HD AraC + MIDO	HD AraC + PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	111/231 (48%)	125/210 (60%)	0,81 [0,68; 0,96]	NNT = 9 [5; 46]
Z powodu AE	8/231 (3%)	9/210 (4%)	0,81 [0,32; 2,06]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Z powodu zgonu	2/231 (1%)	7/210 (3%)	0,26 [0,05; 1,24]	-0,02 [-0,05; 0,002]
Przyczyna	Leczenie podtrzymujące			
	MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	51/120 (43%)	34/85 (40%)	1,06 [0,76; 1,48]	0,02 [-0,11; 0,16]
Z powodu AE	9/120 (8%)	5/85 (6%)	1,28 [0,44; 3,67]	0,02 [-0,05; 0,08]
Z powodu zgonu	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (*cut-off*: 7 marca 2016 roku).

4.7. Zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami MIDO i PLC odnośnie do ryzyka wystąpienia SAE i AE ogółem oraz zdarzeń w stopniach 3–4 (Tabela 15).

Stosowanie MIDO w porównaniu z PLC (obie terapie dodane do terapii standardowej) wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3–5. stopnia pod postacią:

- anemii,
- wysypki lub łuszczenia się skóry (Tabela 16).

Z kolei występowanie nudności 3–5. stopnia było istotnie statystycznie niższe w ramieniu MIDO niż w grupie PLC (Tabela 16).

Stosowanie MIDO w porównaniu z PLC (obie terapie dodane do terapii standardowej) wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych 3.–4. stopnia:

- niedociśnienia,
- złuszczonego apalenia skóry,
- posocznicy neutropenicznej,
- wzrostu stężenia aminotransferazy asparaginianowej,
- hipoksji (niedotlenienia; Aneks D.3.2, Tabela 45, Tabela 46).

Należy jednak dodać, że częstość w grupie MIDO każdego z wymienionych SAE nie przekraczała 3%.

Tabela 15.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC

Przyczyna zaprzestania terapii	Ogółem			
	MIDO (n/N (%))	PLC (n/N (%))	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Dane z raportu clinicaltrials.gov^a				
SAE ogółem^b	157/355 (44%)	154/354 (44%)	1,02 [0,86; 1,20]	0,01 [-0,07; 0,08]
Dane z raportu EMA^c				
AE ogółem	345/345 (100%)	335/335 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
AE 3–4. stopnia	344/345 (100%)	335/335 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	-0,003 [-0,01; 0,01]
SAE 3–4. stopnia	162/345 (47%)	163/335 (49%)	0,97 [0,82; 1,13]	-0,02 [-0,09; 0,06]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	21/345 (6%) ^d	15/335 (4%)	1,36 [0,71; 2,59]	0,02 [-0,02; 0,05]
Zgony w trakcie leczenia ogółem^e	15/345 (4%) ^f	21/335 (6%) ^f	0,69 [0,36; 1,32]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zgony (podejrzewany związek z leczeniem)^g	9/345 (3%) ^h	7/335 (2%)	1,25 [0,47; 3,31]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zgony w ciągu 30 dni od momentu otrzymania alloHSCT	3/88 (3%)	3/86 (3%)	0,98 [0,20; 4,71]	-0,001 [-0,06; 0,05]
Zgony w ciągu 100 dni od momentu otrzymania alloHSCT	6/88 (7%)	11/86 (13%)	0,53 [0,21; 1,38]	-0,06 [-0,15; 0,03]
Dane z raportu EUnetHTA 2017ⁱ				
AE 3–4. stopnia	344/345 (100%)	335/335 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	-0,003 [-0,01; 0,01]
SAE 3–4. stopnia	169/345 (49%)	164/335 (49%)	1,00 [0,86; 1,17]	0,0003 [-0,07; 0,08]
AE 3–4. stopnia (podejrzewany związek z leczeniem)^k	269/345 (78%)	252/335 (75%)	1,04 [0,95; 1,13]	0,03 [-0,04; 0,09]
AE 3–4. stopnia prowadzące do wycofania zgody przez pacjenta	23/345 (7%)	17/335 (5%)	1,31 [0,71; 2,41]	0,02 [-0,02; 0,05]
AE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	23/345 (7%)	17/335 (5%)	1,31 [0,71; 2,41]	0,02 [-0,02; 0,05]

a) Dane pochodzą z raportu clinicaltrials.gov (NCT00651251). Do analizy bezpieczeństwa włączono 709 pacjentów. Brak danych o okresie obserwacji.

b) Dotyczy tylko leczenia indukującego oraz konsolidującego.

c) Dane pochodzą z raportu EMA. Do analizy bezpieczeństwa włączono 680 pacjentów. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku).

d) U 2 pacjentów przyczyną zaprzestania terapii było zakażenie.

e) Wyniki spójne z raportem EUnetHTA 2017. Dodatkowa informacja z raportu EUnetHTA 2017: 3 zgony spowodowane były progresją choroby (1 zgon w grupie badanej oraz 2 zgony w grupie kontrolnej), przyczyną pozostałych zgonów były głównie infekcje.

f) U 6 pacjentów z grupy badanej oraz 8 pacjentów z grupy kontrolnej przyczyną zgonu było zakażenie (grupa badana: posocznica u 4 pacjentów, infekcyjne zapalenie okrężnicy oraz wstrząs septyczny – każdy u 1 pacjenta, grupa kontrolna: posocznica u 6 pacjentów, infekcyjne zapalenie okrężnicy oraz wstrząs septyczny – każdy u 1 pacjenta).

g) Zgony, co do których istnieje podejrzenie, że są związane ze stosowanym leczeniem (ang. *on-treatment deaths suspected to be related to study drug*).

h) Wyniki spójne z raportem EUnetHTA 2017. Dodatkowa informacja z raportu EUnetHTA 2017: Przyczyny zgonów: posocznica u 2 pacjentów oraz niewydolność wielonarządowa, infekcyjne zapalenie okrężnicy, ostra niewydolność oddechowa, zapalenie okrężnicy, zawał mięśnia sercowego, posocznica neutropeniczna, krwotok płucny i wstrząs septyczny – każdy u 1 pacjenta.

i) Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017. Do analizy bezpieczeństwa włączono 680 pacjentów. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku). W tabeli przedstawiono jedynie dane nie ujęte w raporcie EMA lub różniące się wynikami.

j) W opisie podano odsetki 12% oraz 11% odpowiednio dla grupy badanej oraz kontrolnej.

k) AE, co do których istnieje podejrzenie, że są związane ze stosowanym leczeniem (ang. *AEs suspected to be related to treatment*).

Tabela 16.
Zdarzenia niepożądane (AE) 3–5. stopnia w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC

Punkt końcowy	MIDO (n/N (%))	PLC (n/N (%))	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]	Wartość p*
Hematologiczne					
Trombocytopenia	346/355 (97%)	342/354 (97%)	1,01 [0,98; 1,04]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,52
Neutropenia	338/355 (95%)	339/354 (96%)	0,99 [0,96; 1,03]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,86
Anemia	329/355 (93%)	311/354 (88%)	1,05 [1,005; 1,11]	NNH = 20 [10; 211]^a	0,03
Leukopenia	93/355 (26%)	105/354 (30%)	0,88 [0,70; 1,12]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,32
Limfopenia	68/355 (19%)	78/354 (22%)	0,87 [0,65; 1,16]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,35
Inne zdarzenia dotyczące krwi lub szpiku kostnego	1/355 (<1%)	4/354 (1%)	0,25 [0,03; 2,22]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0,22
Ubogokomórkowość szpiku kostnego	0/355 (0%)	1/354 (<1%)	0,33 [0,01; 8,13]	-0,003 [-0,01; 0,005]	0,50
Niehematologiczne					
Gorączka neutropeniczna	290/355 (82%)	292/354 (82%)	0,99 [0,92; 1,06]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,84
Zakażenie	186/355 (52%)	178/354 (50%)	1,04 [0,90; 1,20]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,60
Limfopenia	68/355 (19%)	78/354 (22%)	0,87 [0,65; 1,16]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,35
Biegunka	56/355 (16%)	54/354 (15%)	1,03 [0,73; 1,46]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,92
Hipokaliemia	49/355 (14%)	60/354 (17%)	0,81 [0,58; 1,15]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,25
Ból	47/355 (13%)	44/354 (12%)	1,07 [0,73; 1,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,82
Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	45/355 (13%)	33/354 (9%)	1,36 [0,89; 2,08]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,19
Wysypka lub łuszczenie się skóry	50/355 (14%)	27/354 (8%)	1,85 [1,18; 2,88]	NNH = 15 [9; 52]^b	0,008
Zmęczenie	32/355 (9%)	37/354 (10%)	0,86 [0,55; 1,35]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,53
Ogólne zapalenie płuc lub nacieki w płucach	28/355 (8%)	29/354 (8%)	0,96 [0,59; 1,58]	-0,003 [-0,04; 0,04]	0,89
Nudności	20/355 (6%)	34/354 (10%)	0,59 [0,34; 0,999]	NNT = 26 [13; 1329]^c	0,05
Hiponatremia	31/355 (9%)	23/354 (6%)	1,34 [0,80; 2,26]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,32
Hiperbilirubinemia	25/355 (7%)	28/354 (8%)	0,89 [0,53; 1,50]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,67
Zapalenie błon śluzowych lub zapalenie jamy ustnej	22/355 (6%)	28/354 (8%)	0,78 [0,46; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,38
Hipofosfatemia	19/355 (5%)	29/354 (8%)	0,65 [0,37; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,14
Hipokalcemia	24/355 (7%)	21/354 (6%)	1,14 [0,65; 2,01]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,76

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku). * Raportowana w publikacji

a) Wartość p raportowana w publikacji 0,03.

b) Wartość p raportowana w publikacji 0,008.

c) Wartość p raportowana w publikacji 0,05.

5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań raportujących wyniki dotyczące efektywności praktycznej MIDO. Porównanie efektywności praktycznej MIDO z komparatorami nie jest zatem możliwe.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania midostauryny, daunorubicyny, kladrybiny i cytarabiny opublikowanych na stronach internetowych:

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

Midostauryna

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania midostauryny na żadnej z przeszukanych stron internetowych.

Daunorubicyna

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania daunorubicyny na żadnej z przeszukanych stron internetowych.

Kladrybina

Na stronie URPL oraz MHRA znaleziono komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w niektórych przypadkach kończącej się zgonem. Zgodnie z treścią komunikatu u pacjentów leczonych kladrybiną w przypadku podejrzenia PML należy przerwać leczenie. Kladrybina może wywoływać mielosupresję i immunosupresję oraz długotrwałą limfopenię [15–17]. Na stronie EMA oraz FDA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kladrybiny.

Cytarabina

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania midostauryny na żadnej z przeszukanych stron internetowych.

7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny oceniający skuteczność oraz bezpieczeństwo MIDO w AML (Stansfield 2017) [14]. Wiarygodność przeglądu oceniono jako krytycznie niską zgodnie z AMSTAR II. Charakterystykę przeglądu przedstawiono poniżej (Tabela 17). W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazano, że:

- w jedynym odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym (RATIFY) mediana OS była znacząco dłuższa w grupie MIDO niż w grupie PLC (74,7 mies. vs 25,6 mies.), przy braku istotnych różnic w odniesieniu do CR (59% vs 54%).
- wśród badań nierandomizowanych (I/II fazy) najwyższy odsetek całkowitej remisji uzyskano stosując MIDO w skojarzeniu z daunorubicyną oraz cytarbiną (schemat 7 + 3); CR wyniosła 74% wśród pacjentów bez mutacji FLT3 oraz aż 92% wśród pacjentów z obecną mutacją FLT3.
- terapia MIDO w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią prowadziła do uzyskania CR i CRi odpowiednio u 57% i 26% pacjentów (schemat leczenia zawierający bortezomib i MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina) oraz CR u 22% pacjentów (schemat leczenia zawierający CLAG (kladrybina + wysokodawkowa cytarabina + G-CSF) i ATRA (kwas całkowicie trans-retinowy)).
- terapia MIDO w skojarzeniu z lekami hipometylującymi (decytabiną lub azacytydyną) prowadziła do uzyskania CR na poziomie 2–18% (w jednym badaniu CR + CRi wyniosła 25%).
- MIDO stosowana w monoterapii powodowała odpowiedź komórek blastycznych oraz poprawę hematologiczną, jednak nie przyczyniała się do uzyskania CR.

W trakcie stosowania MIDO obserwowano trombocytopenię, neutropenię oraz anemię jako najczęściej występujące hematologiczne zdarzenia niepożądane.

Tabela 17.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Stansfield 2017 dla MIDO [14]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności MIDO w AML oraz MDS
Populacja docelowa	Dorośli pacjenci z AML oraz MDS
Źródła informacji	PubMed (styczeń 1990–styczeń 2016), clinicaltrials.gov
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania I, II i III fazy (w języku angielskim, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność MIDO w AML oraz MDS)
Oceniane interwencje	Midostauryna
Liczba badań/liczba pacjentów	• Ogółem: 1 RCT/717; 8 nRCT/305, w tym z mutacją FLT3: 1 RCT/717; 7 nRCT/126
Punkty końcowe	CR, CRi, SD, OR, PR, BR, HI, OS, bezpieczeństwo
AMSTAR II	Krytycznie niska

BR – odpowiedź komórek blastycznych (ang. *blast response*), spadek odsetka komórek blastycznych w krwi obwodowej lub szpiku kostnym co najmniej o 50%; CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*); HI – poprawa hematologiczna (ang. *hematologic improvement*); MDS – zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndrome*); nRCT – nierandomizowane badanie kliniczne (ang. *non-randomized clinical trial*); OR – ogólna odpowiedź – uzyskanie (ang. *overall response CR + PR + HI + BR*); PR – częściowa remisja (ang. *partial remission*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)

8. WNIOSKI KOŃCOWE

Midostauryna wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w terapii dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML, z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3. W ramach bezpośredniego porównania wykazano, że dodanie midostauryny zamiast PLC do standardowego schematu chemioterapii opartego na schemacie DA³ prowadzi do poprawy długoterminowych efektów leczenia.

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że stosowanie MIDO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów, czas wolny od zdarzeń (EFS) zdefiniowanych jako nawrót choroby, zgon lub niepowodzenie w uzyskaniu całkowitej remisji, a także czasu wolnego od choroby (DFS), mierzonego od momentu uzyskania całkowitej remisji do nawrotu choroby lub zgonu.

W grupie leczonej MIDO wyższy niż w grupie PLC był również odsetek pacjentów z całkowitą remisją stwierdzaną do 30 dni od zakończenia leczenia indukującego. Wykazano ponadto, że do końca pierwszego cyklu leczenia indukującego prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji było znamienne wyższe wśród chorych leczonych MIDO, co oznacza, że zastosowanie MIDO przyczyniało się do zmniejszenia odsetka pacjentów, u których konieczne było zastosowanie drugiego cyklu chemioterapii indukującej. Ponadto prawie 60% chorych leczonych MIDO przerwało tę terapię by przejść alloHSCT, co oznacza, że zastosowane leczenie w wysokim stopniu pozwalało uzyskać podstawowy cel terapeutyczny w AML.

W obu grupach porównywalne było ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, a także zdarzeń niepożądanych w stopniu 3–5. W grupie MIDO częściej raportowano anemię i wysypkę w stopniu 3–5., natomiast rzadziej nudności 3–5. stopnia. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu AE, natomiast ryzyko zaprzestania terapii bez względu na przyczynę było niższe u pacjentów z grupy MIDO.

Żadna z odnalezionych publikacji porównujących schemat DA ze schematem złożonym z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny (DAC³) nie spełniła kryteriów włączenia do analizy (brak wyników dla populacji z mutacją FLT3), przez co nie było możliwe dokonanie porównania pośredniego MIDO + DA z DAC stosowanymi w ramach terapii indukującej.

³ Analiza kliniczna w terapii indukującej AML obejmowała 2 komparatory: schematy DA (porównanie bezpośrednie w badaniu RATIFY) oraz DAC, z którym porównanie nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich badań RCT.

9. OGRANICZENIA

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

1. Brak porównania bezpośredniego dla MIDO + DA vs DAC oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na brak badań randomizowanych dla porównania DAC vs DA przeprowadzonych w populacji docelowej tj. nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML z obecnością mutacji FLT3.

10. DYSKUSJA

Ostra białaczka szpikowa (AML) stanowi około 36% przypadków wszystkich białaczek, a wśród białaczek szpikowych jest postacią najczęstszą (75% przypadków) [18, 19]. AML jest chorobą szybko postępującą, a nieleczona prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania [20]. Co więcej, u około 30% pacjentów z AML występują mutacje genu FLT3, które wiążą się z m.in. krótszym okresem remisji oraz wyższym odsetkiem nawrotów choroby, zwłaszcza u pacjentów z wysokim mianem zmutowanego genu [7, 20–31].

Aktualnie w Polsce w leczeniu AML, niezależnie od obecności różnych mutacji cytogenetycznych, standardem postępowania jest intensywna chemioterapia, której celem jest uzyskanie i utrzymanie remisji, a następnie przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT), jedynej obecnie metody pozwalającej na trwałe wyleczenie. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym, w celu uzyskania całkowitej remisji choroby umożliwiającej wykonanie alloHSCT stosowana jest intensywna chemioterapia podzielona na fazę leczenia indukującego, a następnie leczenia konsolidującego [32, 33]. Istnieje także możliwość przebycia przez pacjenta trzeciej fazy terapii – leczenia podtrzymującego, aczkolwiek obecnie jest ona dość rzadko podawana i aktualnie nie stanowi standardu postępowania. W ramach chemioterapii AML można stosować dwa różne schematy, jeden podstawowy zakładający stosowania schematu DA w ramach indukcji, drugi zawierający dodatkowo kladrybinę. Pomimo tego aktualnie dostępne terapie AML cechują się niską skutecznością praktyczną, a szacowane 5-letnie przeżycia nie przekraczają 25%, co oznacza, że u większości pacjentów zapotrzebowanie (*unmet need*) na nowe skuteczne leczenie jest bardzo duże. [21, 34].

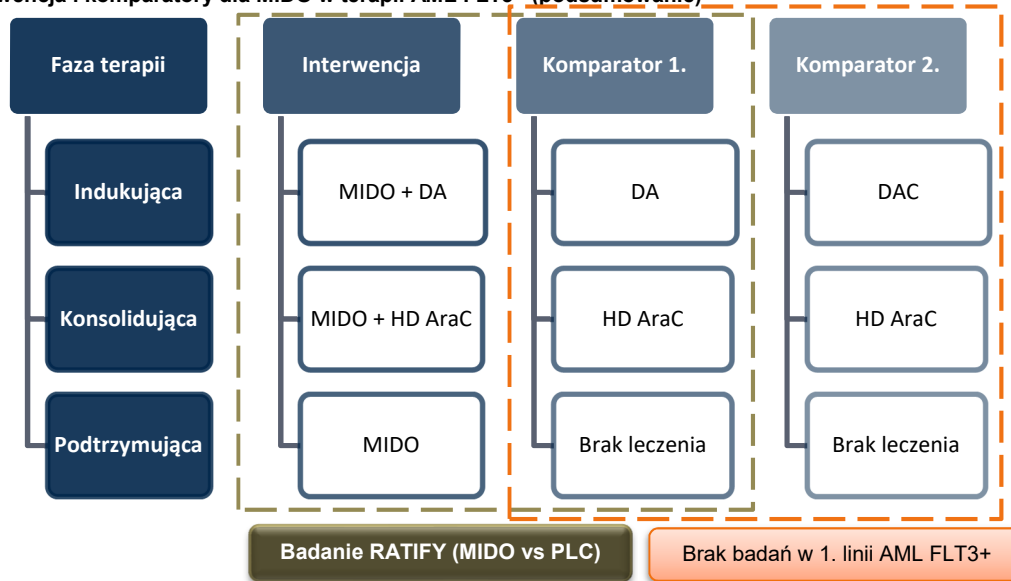
W tym kontekście szczególne nadzieje pokłada się w terapiach celowanych, ukierunkowanych molekularnie. W dniu 18 września 2017 roku dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej uzyskała midostauryna, pierwsza terapia celowana przeznaczona dla pacjentów z AML oraz z obecnością mutacji FLT3, którą należy stosować w połączeniu z dotychczasową terapią standardową w ramach indukcji i konsolidacji, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące.

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z randomizacją (RATIFY) przeprowadzone u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML oraz obecnością mutacji FLT3, w którym wykazano, że dodanie MIDO do standardowej chemioterapii przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej remisji choroby, wydłużenia czasu wolnego od zdarzeń oraz zmniejszenia częstości nawrotów AML, co z kolei przełożyło się na uzyskanie znamiennej statystycznie przewagi MIDO nad PLC w najważniejszym punkcie końcowym – przeżyciu całkowitym pacjentów (HR = 0,79 [0,64; 0,97], odsetki 5-letnich przeżyć 51% vs 43%), a skuteczność MIDO była niezależna od podtypu mutacji FLT3 (ITD i TKD). Przeprowadzenie alloHSCT nie było wymagane w protokole badania RATIFY, a procedura ta uzależniona jest nie tylko od uzyskania remisji choroby, ale decydują również niezależne, w tym dostępność odpowiedniego

dawcy przeszczepu. Mimo to prawie 60% chorych leczonych MIDO przeszło alloHSCT, czyli uzyskało cel leczenia.

W toku przeszukań nie odnaleziono bezpośredniego porównania MIDO dodanej do schematu DA z drugim, obok schematu DA, komparatorem – schematem DAC (tj. schemat DA z dodaną kladrybiną) w ramach terapii indukującej (Rysunek 7). Odnaleziono co prawda 2 badania RCT (Hołowiecki 2004, Hołowiecki 2012), oceniające DAC względem schematu DA u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, jednakże obecność mutacji FLT3 wśród chorych nie była oceniana, przez co nieznaną jest odsetek chorych z jej obecnością, a tym samym niemożliwa jest analiza w podgrupie FLT3. Badania nie spełniły więc kryterium włączenia z zakresu populacji, w związku z czym nie uwzględniono ich w analizie klinicznej, natomiast ich wyniki w formie skróconej zaprezentowano w analizie uzupełniającej (Aneks E). Dodać należy, że przeprowadzona dodatkowo analiza homogeniczności badań RATIFY, Hołowiecki 2004 i Hołowiecki 2012 wskazała na różnice nie tylko odnośnie obecności mutacji FLT3, ale również pod względem charakterystyki pacjentów, stosowanych schematów, okresu leczenia oraz czasu, w którym dokonywano oceny remisji choroby. Zaobserwowano ponadto znaczne różnice pod względem odsetka 3-letnich przeżyć pacjentów w grupach kontrolnych (DA), które w obu badaniach oceniających kladrybinę było znacznie niższe niż w badaniu RATIFY (31–33% vs 47%, Aneks Tabela 60) [35].

Rysunek 7.
Oceniana interwencja i komparatory dla MIDO w terapii AML FLT3+ (podsumowanie)



DA – daunorubicyna + cytarabina, DAC – daunorubicyna + cytarabina + kladrybina, HD AraC – wysokodawkowa cytarabina, MIDO – midostauryna

Profil bezpieczeństwa midostauryny jest znany i opisany w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Rydapt® [36]. Warto podkreślić, że w badaniu RATIFY w grupie chorych leczonych MIDO w porównaniu z PLC nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub zgonu. Co więcej, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że dodanie MIDO do stosowanego leczenia chemioterapeutycznego nie zwiększa toksyczności terapii, co jest bardzo istotne przy specyfice leczenia AML związanej

z przygotowaniem do przeszczepu komórek krwiotwórczych, które samo w sobie jest już bardzo toksyczne.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że midostauryna jest skutecznym lekiem w populacji pacjentów z AML z mutacją genu FLT3 niezależnie od wieku chorych. Co prawda do badania RATIFY włączano pacjentów w przedziale wiekowym od 18 do 60 lat, aczkolwiek w toku prac nad niniejszym raportem HTA zidentyfikowano także jednoramienne badanie kliniczne (AMLSG 16-10 Trial) przeprowadzone wśród pacjentów z nowo rozpoznaną AML z obecnością mutacji genu FLT3 w wieku do 70 lat. W ramach badania przeprowadzono analizę warstwową oceniającą wpływ wieku na skuteczność MIDO, gdzie 68% populacji stanowili pacjenci w wieku <60 lat, natomiast 32% pacjenci w wieku ≥60 lat. Odsetek pacjentów z całkowitą remisją po leczeniu indukującym wynosił 76% w obu podgrupach wiekowych, a skumulowana częstość nawrotów (CIR) oraz odsetek zgonów po terapii podtrzymującej nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi podgrupami (odpowiednio $p = 0,97$ oraz $p = 0,41$) [4, 37].

Kwestia wieku pacjentów z AML FLT3+ kwalifikujących się do terapii MIDO była także dyskutowana przez NICE [38], ELN [39], EUNetHTA [12], a także została przeanalizowana przez EMA, w wyniku czego wskazanie rejestracyjne preparatu Rydapt® nie uwzględnia kryterium wiekowym [36]. Zaznaczono natomiast, aby MIDO u chorych ≥60 roku życia stosować tylko u tych pacjentów, którzy spełniają kryterium kwalifikacji do intensywnej chemioterapii indukcyjnej tj. odpowiedni stanu sprawności ogólnej i brak istotnych chorób współistniejących. Wnioski opracowane przez NICE, ELN oraz EUNetHTA są zbieżne ze stanowiskiem EMA i wskazują, że obecnie znaczna część pacjentów powyżej 60 r.ż. kwalifikuje się do intensywnej chemioterapii, która coraz częściej stosowana jest nawet u pacjentów powyżej 70 lat. Podkreśla się bowiem, że wiek metrykalny stanowi jedno z wielu kryteriów branych pod uwagę przy wyborze terapii AML. Głównym czynnikiem, który należy brać pod uwagę jest stan ogólny pacjenta i możliwość zastosowania leczenia chemioterapeutycznego.

Skuteczność MIDO została również potwierdzona w wydanej przez Prezesa AOTMiT opinii z dnia 18 stycznia 2018 roku, opartej o opinię Rady Przejrzystości z dnia 15 stycznia 2018 roku [40], w ramach której pozytywnie zaopiniowano finansowanie ze środków publicznych midostauryny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego [41].

Podsumowując, MIDO skojarzona z chemioterapią, stosowana w populacji chorych z nowo rozpoznaną AML z obecnością mutacji FLT3 jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną, znacznie przewyższającą dostępne obecnie leczenie chemioterapeutyczne zarówno pod względem zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących remisję choroby jak i zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby, a co za tym idzie znacznego wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów. Warto podkreślić, że MIDO jest pierwszym lekiem celowanym zarejestrowanym do stosowania wśród chorych z obecnością mutacji FLT3+, których rokowanie jest obecnie niekorzystne, a szansa na trwałe wyleczenie niewielka, stanowiąc odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne w tej grupie pacjentów.


11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 18.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	2.3.2, 4, 5, APD 4.1, 8	15, 23–32, APD: 25–27, 38–50
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD: 2	8–21
2. opis technologii opcjonalnych	APD: 8	38–50
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, Aneks A	12–17, 47–59
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	12–14
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	34
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2	12–14
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2, APD 8	12–14, APD 38–50
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2, 4	10–11, 12–14, 23–31
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	18–20
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A1	47–52
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1.	18–20
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, Aneks C	20–22, 64–69
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, Aneks D	23–31, 70–83
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6	33
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [3].

12. BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (22.11.2017).
2. MZ. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (24.5.2018).
3. 
4. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, i in. (2017) Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine* 377(5):454–464.
5. Stone R, Mandrekar S, Sanford B, Laumann K, Geyer S, Bloomfield C, Dohner K, Thiede C. (2017) The Addition of Midostaurin to Standard Chemotherapy Decreases Cumulative Incidence of Relapse (CIR) in the International Prospective Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial (CALGB 10603 / RATIFY [Alliance]) for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients with FLT3 Mutations. *Blood* 130(Suppl 1):2580.
6. Stone RM. (2015) The Multi-Kinase Inhibitor Midostaurin (M) Prolongs Survival Compared with Placebo (P) in Combination with Daunorubicin (D)/Cytarabine (C) Induction (ind), High-Dose C Consolidation (consol), and As Maintenance (maint) Therapy in Newly Diagnosed Acute My... | *Blood Journal*. Dostęp: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/6> (7.3.2018).
7. Stone R, Dohner H, Ehninger G, Villeneuve M. (2011) CALGB 10603 (RATIFY): A randomized phase III study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy combined with midostaurin or placebo in treatment-naive patients with FLT3 mutated AML.
8. Stone R, Dohner H, Ehninger G, Villeneuve M, Teasdale T. CALGB 10603 (RATIFY): A randomized phase III study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy combined with midostaurin or placebo in treatment-naive patients with FLT3 mutated AML. *47th ASCO Annual Meeting*; 2011; Chicago, Illinois, USA. .
9. Larson R, Mandrekar S, Sanford B, Laumann K, Geyer S, Bloomfield C, Thiede C, Prior T, Dohner K, Marcucci G. (2017) An Analysis of Maintenance Therapy and Post-Midostaurin Outcomes in the International Prospective Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]) for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients with FLT3 Mutations. *Blood* 130(Suppl 1):145.
10. CT. Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia - Study Results NCT00651261. Dostęp: <http://eunetha.eu/sites/default/files/PTJA01%20Midostaurin%20Final%20Assessment%20Report.pdf> (28.2.2018).
11. EMA. (2017) Assessment report. Rydapt. Procedure No. EMEA/H/C/004095/0000. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf.
12. EUnetHTA. (2017) Midostaurin with standard chemotherapy in FLT3-positive acute myeloid leukaemia. Project ID: PTJA01. Dostęp: <http://eunetha.eu/sites/default/files/PTJA01%20Midostaurin%20Final%20Assessment%20Report.pdf>.
13. FDA. (2017) Summary of safety and effectiveness data. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160040B.pdf.
14. Stansfield LC, Pollyea DA. (2017) Midostaurin: A New Oral Agent Targeting FMS-Like Tyrosine Kinase 3-Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Pharmacotherapy* 37(12):1586–1599.
15. MHRA. (2017) Cladribine (Litak, Leustat) for leukaemia: reports of progressive multifocal encephalopathy (PML); stop treatment if PML suspected. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cladribine-litak-leustat-for-leukaemia-reports-of-progressive-multifocal-encephalopathy-pml-stop-treatment-if-pml-suspected> (14.2.2018).
16. MHRA. (2017) Direct Healthcare Professional Communication. Cladribine (Litak and Leustat): risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Dostęp: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a2ff85640f0b665d533a7e3/Cladribine-DHPC-01-12.pdf> (14.2.2018).

17. URPL. (2017) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia z dnia 17.11.2017r. Kladrybina (Biodribin, Litak) ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Cladribine-PML-DHPC.pdf> (14.2.2018).
18. American Cancer Society Inc. (2014) Cancer Facts & Figures. Dostęp: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2014/cancer-facts-and-figures-2014.pdf> (6.11.2017).
19. Seferyńska I, Warzocha K. (2014) Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 5(2):162–172.
20. Wierzbowska A. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Ostra białaczka szpikowa. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_ostra_bial_szpikowa.pdf.
21. Krug U, Büchner T, Berdel WE, Müller-Tidow C. (2011) The Treatment of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Dtsch Arztebl Int* 108(51–52):863–870.
22. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. (2015) Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 373(12):1136–1152.
23. Boddu P, Kantarjian H, Borthakur G, Kadia T, Daver N, Pierce S, Andreeff M, Ravandi F, Cortes J, Kornblau SM. (2017) Co-occurrence of FLT3-TKD and NPM1 mutations defines a highly favorable prognostic AML group. *Blood Adv* 1(19):1546–1550.
24. Levis M. (2013) FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:220–226.
25. M Hamed NA. (2017) Advances in the Treatment of FLT3-Mutated AML. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* 1(1):.
26. Patnaik MM. (2017) The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 0(0):1–14.
27. Gregory TK, Wald D, Chen Y, Vermaat JM, Xiong Y, Tse W. (2009) Molecular prognostic markers for adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. *J Hematol Oncol* 2:23.
28. Zmorzyński S, Koczkodaj D, Michalak M, Wąsik-Szczepanek E, Filip A. (2012) Badanie wewnątrzrandemowej duplikacji genu FLT3 u chorych z ostrą białaczką szpikową. *Acta Haematologica Polonica* 43(2, Part B):229–233.
29. Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, Döhner H, Döhner K, AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia. (2002) Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 100(13):4372–4380.
30. Schnittger S, Schoch C, Dugas M, Kern W, Staib P, Wuchter C, Löffler H, Sauerland CM, Serve H, Büchner T, Haferlach T, Hiddemann W. (2002) Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 100(1):59–66.
31. Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S. (2008) Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters—an analysis of 3082 patients. *Blood* 111(5):2527–2537.
32. Gil L. (2011) Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych z ostrą białaczką szpikową. *Hematologia* 2(3):266–275.
33. Hołowiecki J. Białaczki ostre *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych* Kraków 2017.
34. Budziszewska BK, Więckowska B, Lech-Marańda E, Mikołajczyk T, Dagieli J, Jędrzejczak WW. (2017) Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. *Hematologia* 8(2):89–104.
35. Appelbaum FR. (2012) Haematological cancer: The rule of three in AML induction—is cladribine the answer? *Nat Rev Clin Oncol* 9(7):376–377.
36. EMA. ChPL Rydapt (midostauryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf (24.5.2018).
37. Schlenk RF, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Thol F, Kündgen A, Kindler T, Salwender H-J, Lübbert M, Brossart P, Westermann J, Kraemer D, Goetze K, Horst H-A, Krauter J, i in. (2016) Impact of Age and Midostaurin-Dose on Response and Outcome in Acute Myeloid Leukemia with FLT3-ITD: Interim-Analyses of the AMLSG 16-10 Trial. *Blood* 128(22):449–449.
38. NICE. (2018) Midostaurin for untreated acute myeloid leukaemia [TA523]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta523/resources/midostaurin-for-untreated-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82606838794693> (10.11.2017).
39. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, i in. (2017) Diagnosis and

- management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129(4):424–447.
40. Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2018 z dnia 15 stycznia 2018r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/ORP/U_3_22_180115_opinia_9_RYDAPT_midostauryna_RDTL.pdf.
 41. AOTMiT. (2018) Opinia nr 1/2018 z dnia 18 stycznia 2018r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/REK/Rdtl_1_2018_Rydapt.pdf.
 42. Hołowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Giebel S, Hellmann A, Skotnicki A, Jędrzejczak WW, Konopka L, Kuliczkowski K, Zdziarska B, Dmoszyska A, Marianska B, Pluta A, Zawilska K, i in. (2004) Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia* 18(5):989–997.
 43. Hołowiecki J, Grosicki S, Robak T, Krzemien S. (2004) Addition of cladribine to the standard AML treatment improves long-term outcome in high tumor burden and older than 40 years acute myeloid leukemia patients. Five-year follow-up of the Polish Adult Leukemia Group (PALG 1999 DAC vs. DA Study). *Blood* 104:1795.
 44. Hołowiecki J, Grosicki S, Hellmann A, Skotnicki A, Robak T, Jędrzejczak WW, Konopka L, Kuliczkowski K, Kyrzcz-Krzemien S, Stella-Hołowiecka B. (2006) Improved Survival in Acute Myeloid Leukaemia Patients Aged over 40 Given Cladribine in Combination with Standard Remission Induction (DA 3+7) and Consolidation Treatment (HD AraC). Seven Year Follow-Up of Prospective, Cooperative PALG Study. *Blood* 108(11):2003–2003.
 45. Grosicki S, Hołowiecki J, Robak J. (2007) Improved survival in elderly acute myeloid leukaemia patients given cladribine in combination with standard remission induction (da 3+7) and consolidation treatment (HD ARAC). seven year follow-up of prospective; cooperative PALG study. *Haematologica* 92:182–183.
 46. Hołowiecki J, Grosicki S, Robak J, Kyrzcz-Krzemien S, Giebel S. (2005) Cladribine added to the standard AML treatment improves longterm outcome in high tumor burden and older than 40 years Acute Myeloid Leukemia patients. Five-year follow-up of the DAC vs. DA study. *Blood* 90:335.
 47. Hołowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, Skotnicki AB, Hellmann A, Sulek K, Dmoszyska A, Kłoczko J, Jędrzejczak WW, Zdziarska B, Warzocha K, Zawilska K, i in. (2012) Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 30(20):2441–2448.
 48. Hołowiecki J, Grosicki S, Kyrzcz-Krzemien S, Kłoczko J. Prospective, randomized, multicenter phase III, polish adult leukemia group (PALG) study comparing DAF (DNR+AraC+Fludarabine), DAC (DNR+AraC+Cladribine), and standard DA regimen in induction of untreated acute myeloid leukemia patients - first report. *Blood* 106:4614.
 49. Hołowiecki J, Grosicki S, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, Skotnicki A. (2008) Addition of cladribine to the standard daunorubicine - cytarabine (DA 3+7) remission induction protocol (DAC) contrary to adjunct of fludarabine (DAF) improves the overall survival in untreated adults with acute myeloid leukemia aged up to 60 y: a multicenter, randomized, phase III PALG AML 1/2004 DAF/DAC/DA study in 673 patients. *Blood* 112:55.
 50. Hołowiecki J, Grosicki S, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, Skotnicki A. (2009) Cladribine in combination with standard daunorubicine and cytarabine (DAC) as a remission induction treatment improves the overall survival in untreated adults with AML aged < 60 y contrary to combination including fludarabine (DAF): A multicenter, randomized, phase III PALG AML 1/2004 DAC/DAF/DA study in 673 patients-A final update. *Blood*. 2009;114: *Blood*114.
 51. Hołowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S. (2011) Addition of purine analogue either cladribine or fludarabine to induction regimen is associated with improved survival of AML patients with high-risk karyotype. *Haematologica* 96(s2):20.

13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Schemat PICOS dla analiz (populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań).....	10
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej (przeszukanie dla MIDO) ...	12
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej (przeszukanie do porównania pośredniego).....	13
Tabela 4.	Publikacje z przeszukania dla midostauryny włączone do analizy klinicznej.....	18
Tabela 5.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC.....	24
Tabela 6.	Odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC.....	24
Tabela 7.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od podtypu mutacji FLT3).....	24
Tabela 8.	Uzyskanie remisji choroby w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR) oraz faz leczenia.....	25
Tabela 9.	Estymowany czas do uzyskania remisji choroby w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR).....	25
Tabela 10.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i przeżycie wolne od choroby (DFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR).....	26
Tabela 11.	Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS-rate) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC.....	27
Tabela 12.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od podtypu mutacji FLT3).....	27
Tabela 13.	Skumulowana częstość nawrotów (CIR, ang. <i>cumulative incidence of relapse</i>) oraz mediana czasu do nawrotu choroby (ang. <i>time to relapse</i>) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC.....	28
Tabela 14.	Zaprzestanie terapii w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC.....	28
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC.....	30
Tabela 16.	Zdarzenia niepożądane (AE) 3–5. stopnia w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC.....	31
Tabela 17.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Stansfield 2017 dla MIDO [14].....	34
Tabela 18.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	40
Tabela 19.	Wynik wyszukiwania dla midostauryny w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla MIDO.....	47
Tabela 20.	Wynik wyszukiwania dla midostauryny w bazie Embase - przeszukanie dla MIDO.....	47
Tabela 21.	Wynik wyszukiwania dla midostauryny w bazie Cochrane* - przeszukanie dla MIDO.....	47
Tabela 22.	Wynik wyszukania do porównania pośredniego w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie do porównania pośredniego.....	48
Tabela 23.	Wynik wyszukania do porównania pośredniego w bazie Embase – przeszukanie do porównania pośredniego.....	49
Tabela 24.	Wynik wyszukania do porównania pośredniego w bazie Cochrane – przeszukanie do porównania pośredniego.....	51
Tabela 25.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i stron producentów leków.....	52
Tabela 26.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla MIDO).....	53
Tabela 27.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie do porównania pośredniego).....	57
Tabela 28.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias, RoB</i>) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	60
Tabela 29.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	61
Tabela 30.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook...68	

Tabela 31.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)	70
Tabela 32.	Odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)	71
Tabela 33.	Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC	71
Tabela 34.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR) (dane szczegółowe)	71
Tabela 35.	Przeżycie wolne od choroby (DFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR) (dane szczegółowe)	72
Tabela 36.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS-rate) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem dwóch różnych definicji całkowitej remisji (CR)	73
Tabela 37.	Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS-rate) oraz przeżyciem wolnym od choroby (DFS-rate) w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)	73
Tabela 38.	Uzyskanie remisji choroby w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR) oraz faz leczenia (dane szczegółowe)	74
Tabela 39.	Skumulowana częstość nawrotów (CIR, ang. <i>cumulative incidence of relapse</i>) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC	75
Tabela 40.	Pacjenci biorący udział w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC	75
Tabela 41.	Ekspozycja na leczenie w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC	76
Tabela 42.	Odsetki pacjentów, którzy otrzymali alloHSCT w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC	76
Tabela 43.	Czas powrotu bezwzględnej liczby neutrofilii oraz płytek krwi do określonych wartości w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC*	76
Tabela 44.	Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)	77
Tabela 45.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) 3–4. stopnia w badaniu RATIFY (n/N (%)) raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie badanej dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)	79
Tabela 46.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) 3–4. stopnia w badaniu RATIFY (n/N (%)) raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie badanej dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)	80
Tabela 47.	Przeżycie całkowite (OS) badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC oraz dla populacji w badaniu ogółem (analiza w podgrupach w zależności od statusu NPM1/FLT3-ITD)	82
Tabela 48.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od statusu NPM1)	82
Tabela 49.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC oraz dla populacji w badaniu ogółem (analiza w podgrupach w zależności od statusu NPM1/FLT3-ITD)	83
Tabela 50.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od statusu NPM1)	83
Tabela 51.	Publikacje dla kładrybiny	84
Tabela 52.	Przepływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2004	91
Tabela 53.	Przepływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2012	91
Tabela 54.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook ...	94
Tabela 55.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki	97
Tabela 56.	Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej	98
Tabela 57.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie dawkowania leków ...	98
Tabela 58.	Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej	100
Tabela 59.	Decyzja o dalszym leczeniu oraz przepływ pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej	100
Tabela 60.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie wyników	102
Tabela 61.	Odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	103

Tabela 62.	Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu Hołowiecki 2004 dla porównania DAC vs DA	103
Tabela 63.	Przeżycie wolne od białaczki (LFS) w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA.....	104
Tabela 64.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od białaczki (LFS) w badaniu Hołowiecki 2004 dla porównania DAC vs DA.....	104
Tabela 65.	Uzyskanie remisji choroby w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	104
Tabela 66.	Czas do uzyskania remisji choroby, czas hospitalizacji oraz czas do nawrotu choroby w badaniu Hołowiecki 2004 dla porównania DAC vs DA.....	105
Tabela 67.	Pacjenci biorący udział w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	105
Tabela 68.	Odsetki pacjentów, którzy otrzymali HSCT w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	106
Tabela 69.	Utrata z badania Hołowiecki (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	106
Tabela 70.	Liczba zgonów w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA.....	106
Tabela 71.	Zdarzenia niepożądane (AE) 3–4. stopnia* w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	107
Tabela 72.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Hołowiecki 2012 dla porównania DAC vs DA.....	107
Tabela 73.	Odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	108
Tabela 74.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w badaniu Hołowiecki 2012 dla porównania DAC vs DA.....	108
Tabela 75.	Przeżycie wolne od białaczki (LFS) w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA.....	108
Tabela 76.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od białaczki (LFS) w badaniu Hołowiecki 2004 dla porównania DAC vs DA.....	108
Tabela 77.	Uzyskanie remisji choroby w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	108
Tabela 78.	Czas hospitalizacji w badaniu Hołowiecki 2012 dla porównania DAC vs DA	109
Tabela 79.	Pacjenci biorący udział w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	109
Tabela 80.	Odsetki pacjentów, którzy otrzymali HSCT w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	109
Tabela 81.	Liczba zgonów w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA.....	110
Tabela 82.	Zdarzenia niepożądane (AE) w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA	110
Rysunek 1.	Schemat selekcji dla badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla midostauryny)	19
Rysunek 2.	Schemat selekcji dla badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie do porównania pośredniego	20
Rysunek 3.	Schemat przepływu pacjentów w badaniu RATIFY	22
Rysunek 4.	Leczenie stosowane w ramach trzech faz terapii AML w badaniu RATIFY	23
Rysunek 5.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od podtypu mutacji FLT3)	24
Rysunek 6.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od podtypu mutacji FLT3)	27
Rysunek 7.	Oceniana interwencja i komparatory dla MIDO w terapii AML FLT3+ (podsumowanie)....	38
Rysunek 8.	Przeływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2004	93
Rysunek 9.	Przeływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2012	94

ANEKS A. PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ I INNYCH ŹRÓDEŁ

A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 19.
Wynik wyszukiwania dla midostauryny w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla MIDO

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	midostaurin	369
#2	"midostaurin" [Supplementary Concept]	278
#3	Rydapt	3
#4	benzoylstauosporine	370
#5	"CGP 41251"	75
#6	"CGP 41 251"	27
#7	PKC412	422
#8	"PKC 412"	22
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	466
Data przeszukania: 8.12.2017		

Tabela 20.
Wynik wyszukiwania dla midostauryny w bazie Embase - przeszukanie dla MIDO

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	midostaurin AND [embase]/lim	1710
#2	'midostaurin'/exp AND [embase]/lim	1691
#3	rydapt AND [embase]/lim	5
#4	benzoylstauosporine AND [embase]/lim	13
#5	'cgp 41251' AND [embase]/lim	215
#6	'cgp 41 251' AND [embase]/lim	24
#7	pkc412 AND [embase]/lim	345
#8	'pkc-412' AND [embase]/lim	789
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1760
Data przeszukania: 8.12.2017		

Tabela 21.
Wynik wyszukiwania dla midostauryny w bazie Cochrane* - przeszukanie dla MIDO

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Midostaurin	29
#2	Rydapt	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#3	benzoylstaurosporine	0
#4	'CGP 41251'	0
#5	'CGP 41 251'	2
#6	PKC412	12
#7	'PKC 412'	1
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	39
Data przeszukania: 8.12.2017		

*Brak wyników dla zapytania MeSH descriptor: 'midostaurin' dlatego nie ujęto tego zapytania w tabeli.

Tabela 22.

Wynik wyszukiwania do porównania pośredniego w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie do porównania pośredniego

l.p.	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Cladr bine	1 815
#2	"Cladribine" [Mesh]	1 385
#3	Leustatin	1819
#4	Biodr bin	47
#5	2CdA	77
#6	"2-Chlorodeoxyadenosine"	636
#7	"2'-Deoxy-2-chloroadenosine"	1
#8	"2-Chloro-2'-deoxyadenosine"	190
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2 026
#10	"Acute Myeloid Leukemia"	23 672
#11	"Leukemia, Myeloid, Acute" [MeSH]	49 674
#12	"Acute myelogenous leukemia"	5 627
#13	"Acute nonlymphoblastic leukemia"	422
#14	"Acute myelocytic leukemia"	975
#15	"Acute myeloblastic leukemia"	2 176
#16	AML	27 068
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	69 083
#18	acute	1 157 867
#19	acute*	1 157 867
#20	#18 OR #19	1 157 867
#21	leukemia	301 473
#22	leukem*	299 970
#23	leucaemia	62
#24	leucaem*	99
#25	leukaemia	301 473

I.p.	Słowa kluczowe	Wyniki
#26	leukaem*	37 526
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	311 544
#28	myeloid	119 385
#29	myelo*	222 865
#30	mieloid	5
#31	myelocytic	4 452
#32	mielo*	727
#33	nonlymphoblastic	588
#34	"non-lymphoblastic"	521
#35	nonlymphoblas*	591
#36	"non-lymphocytic"	744
#37	nonlymphoc*	1 693
#38	nonlymphocytic	1 641
#39	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	224 687
#40	#20 AND #27 AND #39	66 925
#41	#17 OR #40	82 332
#42	#9 AND #41	178
#43	(((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))))))	1 327 025
#44	#42 AND #43	21
Data przeszukania: 12.01.2018 roku		

Tabela 23.

Wynik wyszukiwania do porównania pośredniego w bazie Embase – przeszukanie do porównania pośredniego

I.p.	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	cladribine AND [embase]/lim	5 838
#2	'cladribine'/exp AND [embase]/lim	5 756
#3	biodribin AND [embase]/lim	28
#4	leustatin AND [embase]/lim	219
#5	2cda AND [embase]/lim	141
#6	'2 chlorodeoxyadenosine' AND [embase]/lim	717
#7	'2 deoxy 2 chloroadenosine' AND [embase]/lim	1
#8	'2 chloro 2 deoxyadenosine' AND [embase]/lim	218
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5 909
#10	'acute myeloid leukemia' AND [embase]/lim	72 148
#11	'acute myeloid leukemia'/exp AND [embase]/lim	81 052

I.p.	Słowa kluczowe	Wyniki
#12	'acute myelogenous leukemia" AND [embase]/lim	6 547
#13	'acute nolyphoblastic leukemia' AND [embase]/lim	383
#14	'acute myelocytic leukemia' AND [embase]/lim	958
#15	'acute myeloblastic leukemia' AND [embase]/lim	4 197
#16	aml AND [embase]/lim	48 058
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	98 496
#18	acute AND [embase]/lim	1 348 417
#19	acute* AND [embase]/lim	1 375 841
#20	#18 OR #19	1 375 841
#21	leukemia AND [embase]/lim	362 454
#22	leukem* AND [embase]/lim	369 779
#23	leucaemia AND [embase]/lim	74
#24	leucaem* AND [embase]/lim	129
#25	leukaemia AND [embase]/lim	39 052
#26	leukaem* AND [embase]/lim	42 147
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	367 705
#28	myeloid AND [embase]/lim	169 387
#29	myelo* AND [embase]/lim	366 490
#30	mieloid AND [embase]/lim	23
#31	myelocytic AND [embase]/lim	2 654
#32	mielo* AND [embase]/lim	2 219
#33	nonlymphoblastic AND [embase]/lim	520
#34	'non-lymphoblastic' AND [embase]/lim	471
#35	nonlymphoblas* AND [embase]/lim	524
#36	'non-lymphocytic' AND [embase]/lim	1 607
#37	nonlymphoc* AND [embase]/lim	1 557
#38	nonlymphocytic AND [embase]/lim	713
#39	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	367 705
#40	#20 AND #27 AND #39	96 217
#41	#17 OR #40	116 491
#42	#9 AND #41	973

I.p.	Słowa kluczowe	Wyniki
#43	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	1 675 957
#44	#42 AND #43	182
Data przeszukania: 12.01.2018 roku		

Tabela 24.
Wynik wyszukiwania do porównania pośredniego w bazie Cochrane – przeszukanie do porównania pośredniego

I.p.	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Cladr bine	250
#2	MesH descriptor: [Cladribine] explode all trees	76
#3	Leustatin	3
#4	Biodr bin	0
#5	2CdA	10
#6	'2-Chlorodeoxyadenosine'	32
#7	'2'-Deoxy-2-chloroadenosine'	1
#8	'2-Chloro-2'-deoxyadenosine'	11
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	274
#10	'Acute Myeloid Leukemia'	2 795
#11	MesH descriptor [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all tress	1 016
#12	'Acute myelogenous leukemia'	491
#13	'Acute nonlymphoblastic leukemia'	43
#14	'Acute myelocytic leukemia'	105
#15	'Acute myeloblastic leukemia'	435
#16	AML	2 619
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	4 141
#18	acute	100 298
#19	acute*	101 777
#20	#18 OR #19	101 777
#21	leukemia	10 393
#22	leukem*	10 569
#23	leucaemia	1
#24	leucaem*	2
#25	leukaemia	1 925
#26	leukaem*	1 991
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	11 194

I.p.	Słowa kluczowe	Wyniki
#28	myeloid	4 241
#29	myelo*	12 919
#30	mieloid	0
#31	myelocytic	121
#32	mielo*	86
#33	nonlymphoblastic	52
#34	'non-lymphoblastic'	40
#35	nonlymphoblas*	52
#36	'non-lymphocytic'	51
#37	nonlymphoc*	144
#38	nonlymphocytic	144
#39	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	13 081
#40	#20 AND #27 AND #39	3 832
#41	#17 OR #40	4 706
#42	#9 AND #41	50
#43	#9 AND #41 in trials	44
Data przeszukania: 12.01.2018 roku		

Tabela 25.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i stron producentów leków

Towarzystwo naukowe /producent leków	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
ASCO	Midostaurin Rydapt	15 (2) 1 (0)	8.12.2017
ESMO	Midostaurin Rydapt	3 (0) 1 (0)	8.12.2017
Polskie Towarzystwo Onkologii (PTOK)	Midostauryna Rydapt	0 (0) 0 (0)	8.12.2017
Polska Unia Onkologii (PUO)	Midostauryna Rydapt	0 (0) 0 (0)	8.12.2017
Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)	Midostauryna Rydapt	0 (0) 0 (0)	8.12.2017
The American Society of Hematology (ASH)	Midostaurin Rydapt	33 (0) 0 (0)	8.12.2017
European Hematology Association (EHA)	Midostaurin Rydapt	0 (0) 0 (0)	8.12.2017
International Society for Experimental Hematology (ISEH)	Midostaurin Rydapt	0 (0) 0 (0)	8.12.2017
Novartis https://www.novctrd.com/CtrdWeb/browsebyindication.nov	Midostaurin Rydapt	3 (1) 0 (0)	8.12.2017

A.2. Badania wykluczone z analizy

Tabela 26.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczeni (przeszukanie dla MIDO)

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Amadori 2008	METODYKA	Praca poglądowa	Amadori S. New agents for the treatment of acute myeloid leukemia: Midostaurin. <i>Haematologica Meeting Reports</i> . 2008;2:159-161
2.	Badar 2015	POPULACJA/PUNKTY KOŃCOWE	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów/Brak wyników dla MIDO (analiza łączna)	Badar T.; Kantarjian H.M.; Noguera-Gonzalez G.M.; Borthakur G.; Garcia Manero G.; Andreeff M.; Konopleva M.; Kadia T.M.; Daver N.; Wierda W.G.; Luthra R.; Patel K.; Oran B.; Champlin R.; Ravandi F.; Cortes J.E. Improvement in clinical outcome of FLT3 ITD mutated acute myeloid leukemia patients over the last one and a half decade. <i>American Journal of Hematology</i> . 2015;90:1065-1070
3.	Bay 2005	METODYKA/INNE	Praca poglądowa opublikowana w j. francuskim	Bay J.-O. PKC412, a new tyrosine kinase inhibitor. <i>Bulletin du Cancer</i> . 2005;92:300
4.	Best-Aguilera 2017	METODYKA	Praca poglądowa	Best-Aguilera C.; Rodrigo Gómez-Vázquez O.; Elizabeth Guzmán-Hernández A.; Monserrat Rojas-Sotelo R. Treatment of Acute Myeloid Leukemia with the FLT3 Gene Mutation. <i>Current Oncology Reports</i> . 2017;19:
5.	Bornhäuser 2009	METODYKA/INNE	Praca poglądowa opublikowana w j. niemieckim	Bornhäuser M.; Ehninger G. Deutsche. Diagnostics and therapy of acute myeloid leukemia. <i>Medizinische Wochenschrift</i> . 2009;134:1935-1941
6.	Borthakur 2010	METODYKA	Przeгляд niesystematyczny	Borthakur G.; Estey E.E. Therapy of acute myelogenous leukemia in adults. <i>Cancer Treatment and Research</i> . 2010;145:257-271
7.	Brak autora 2016	METODYKA	Praca poglądowa	NA. Midostaurin + Chemo Ups AML Survival. <i>Cancer Discov</i> . 2016 Feb;6(2):OF2. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2015-177. Epub 2016 Jan 6.
8.	Cloe 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak PK będących przedmiotem analizy	Cloe A.; Larson R.A.; Cheng J.X. FLT3 inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia: An evaluation of efficacy of target inhibition and relationship to disease progression. <i>Blood</i> . 2015;126:4940
9.	Cooper 2015	POPULACJA	Pacjenci bez mutacji FLT3+	Cooper, Brenda W; Kindwall-Keller, Tamila L; Craig, Michael D; Creger, Richard J; Hamadani, Mehdi; Tse, William W; Lazarus, Hillard M. A phase I study of midostaurin and azacitidine in relapsed and elderly AML patients. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2015 Jul;15(7):428-432.e2. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.017. Epub 2015 Feb 16.
10.	Crean 2009	POPULACJA	Pacjenci z różnymi nowotworami (analiza łączna)	Crean S.; Boyd D.M.; Sercus B.; Lahn M. Safety of multi-targeted kinase inhibitors as monotherapy treatment of cancer: A systematic review of the literature. <i>Current Drug Safety</i> . 2009;4:143-154
11.	Das 2017	METODYKA	Praca poglądowa/opracowanie wtórne	Das, Manjulika. Midostaurin in FLT3-mutated acute myeloid leukaemia. <i>Lancet Oncol</i> . 2017 Aug;18(8):e439. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30506-5. Epub 2017 Jun 29.
12.	Dutreix 2009	METODYKA	Publikacja opisująca wyniki dwóch badań	Dutreix C.; Huntsman Labeled A.; Roesel J.; Lanza C.; Wang Y. Midostaurin: Review of pharmacokinetics (PK) and PK/pharmacodynamic (PD) relationship in AML/MDS patients. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2009;27:e14540
13.	Eskazan 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników będących przedmiotem analizy	Eskazan, A Emre. Midostaurin in FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2017 Nov 9;377(19):1901. doi: 10.1056/NEJMc1711340.
14.	Estey 2003	INTERWENCJA	Porównanie dwóch dawek MIDO, brak porównania z komparatorem	Estey EH; Fisher T; Giles F; Feldman EJ; Ehninger G; Schiller GJ. A randomized phase II trial of the tyrosine kinase inhibitor PKC412 in patients with acute myeloid leukemia (AML) / high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) characterized by wild-type (WT) or mutated FLT3. <i>Blood</i> . 2003;102:614a
15.	Fernandez 2010	METODYKA	Praca poglądowa	Fernandez H.F.; Rowe J.M. Induction therapy in acute myeloid leukemia: Intensifying and targeting the approach. <i>Current Opinion in Hematology</i> . 2010;17:79-84

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
16.	Fischer 2010	POPULACJA	Grupa przyjmująca MIDO w zarejestrowanej dawce (50 mg 2 razy dziennie) obejmująca wyłącznie pacjentów uprzednio leczonych	Fischer, Thomas; Stone, Richard M; Deangelo, Daniel J; Galinsky, Ilene; Estey, Elihu; Lanza, Carlo; Fox, Edward; Ehninger, Gerhard; Feldman, Eric J; Schiller, Gary J; Klimek, Virginia M; Nimer, Stephen D; Gilliland, D Gary; Dutreix, Catherine; Huntsman-Labeled, Alice; Virkus, Jodi; Giles, Francis J. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. J Clin Oncol. 2010 Oct 1;28(28):4339-45. doi: 10.1200/JCO.2010.28.9678. Epub 2010 Aug 23.
17.	Fischer 2013	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni (analiza łączna)	Fischer T.; Kantarjian H.; Feldman E.; Ehninger G.; Larson P.; Khan M.; Virkus J.; Stone R. Midostaurin (MIDO) demonstrates a favorable safety profile in older patients (PTS) with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) Haematologica. 2013;98:30
18.	Ganser 2008	METODYKA	Praca poglądowa	Ganser A.; Buchholz S.; Krauter J. Therapy of acute myeloid leukemia. Tumor Diagnostik und Therapie. 2008;29:191-193
19.	Griffin 2004	METODYKA	Praca poglądowa	Griffin J.D. FLT3 tyrosine kinase as a target in acute Leukemias Hematology Journal. 2004;5:S188-S190
20.	Hassanein 2016	METODYKA	Praca poglądowa	Hassanein, Mona; Almahayni, Muhamad H; Ahmed, Syed O; Gaballa, Sameh; El Fakih, Riad FLT3 Inhibitors for Treating Acute Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016 Oct;16(10):543-549. doi: 10.1016/j.clml.2016.06.002. Epub 2016 Jun 25.
21.	Illmer 2007	METODYKA	Praca poglądowa	Illmer, Thomas; Ehninger, Gerhard. FLT3 kinase inhibitors in the management of acute myeloid leukemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2007 Dec;8 Suppl 1:S24-34.
22.	Kayser 2017	METODYKA	Przeгляд niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Kayser, Sabine; Levis, Mark J; Schlenk, Richard F. Midostaurin treatment in FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Nov;10(11):1177-1189. doi: 10.1080/17512433.2017.1387051. Epub 2017 Oct 10.
23.	Kim 2017	METODYKA	Praca poglądowa/opracowanie wtórne	Kim, Esther S. Midostaurin: First Global Approval. Drugs. 2017 Jul;77(11):1251-1259. doi: 10.1007/s40265-017-0779-0.
24.	Kindler 2010	METODYKA	Praca poglądowa	Kindler T.; Lipka D.B.; Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: Still challenging after all these years Blood. 2010;116:5089-5102
25.	Knapper 2007	METODYKA	Przeгляд niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Knapper S. FLT3 inhibition in acute myeloid leukaemia. British Journal of Haematology. 2007;138:687-699
26.	Lancet J.E. 2015	METODYKA/INNE	Praca poglądowa/Wywiad prasowy	Lancet J.E. FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2015;13:573-575
27.	Lee 2017	METODYKA	Przeгляд niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Lee C.J.; Shiraz P.; Muffly L. Pharmacologic maintenance strategies following allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. Leukemia and Lymphoma. 2017;58:516-527
28.	Luskin 2017	METODYKA	Przeгляд niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Luskin, Marlise R; DeAngelo, Daniel J. Midostaurin/PKC412 for the treatment of newly diagnosed FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia. Expert Rev Hematol. 2017 Dec;10(12):1033-1045. doi: 10.1080/17474086.2017.1397510. Epub 2017 Oct 30.
29.	Maziarz RT 2016	INTERWENCJA	Abstrakt do badania RADIUS, nieopublikowanego w postaci pełnej publikacji, oceniającego MIDO dodanego do SoC w terapii zapobiegającej nawrotom po alloHSCT	Maziarz RT; Patnaik MM; Scott BL; Mohan SR; Deol A; Rowley SD; Hwan Kim DD; Haines K; Bonifacio G; Rine P; Fernandez HF. Radius: a phase 2, randomized trial of standard of care (SOC) with or without midostaurin to prevent relapse following allogeneic hematopoietic stem cell transplant (alloHSCT) in patients (pts) with FLT3-ItD-mutated acute myeloid leukemia (AML). Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128:

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
30.	Montalban-Bravo 2015	METODYKA	Praca poglądowa	Montalban-Bravo G; Garcia-Manero G. Novel drugs for older patients with acute myeloid leukemia. <i>Leukemia</i> . 2015 Apr;29(4):760-9. doi: 10.1038/leu.2014.244. Epub 2014 Aug 21.
31.	NIHR HSC 2014	METODYKA	Opracowanie wtórne	NIHR HSC. Midostaurin for newly diagnosed FLT3-mutated acute myeloid leukaemia ? first line (Structured abstract) Health Technology Assessment Database. 2014;:
32.	Pemmaraju 2009	POPULACJA	Pacjenci z AML i MDS (analiza łączna)	Pemmaraju N.; Kantarjian H.M.; Ravandi F.; Garcia-Manero G.; Gautam B.; Parikh S A.; Konopleva M.; Kornblau S.M.; Andreeff M.; O'Brien S.; Cortes J. FLT3 inhibitor therapy for patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML): Impact On survival according to FLT3 status <i>Blood</i> . 2009;114:
33.	Prescott 2011	METODYKA	Przeгляд niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Prescott H.; Kantarjian H.; Cortes J.; Ravandi F. Emerging FMS-like tyrosine kinase 3 inhibitors for the treatment of acute myelogenous leukemia <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> . 2011;16:407-423
34.	Rashidi 2016	INTERWENCJA	Brak badań dotyczących MIDO	Rashidi A.; Walter R.B.; Tallman M.S.; Appelbaum F.R.; DiPersio J.F. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: an evidence-based review of randomized trials <i>Blood</i> . 2016;128:763-773
35.	Robak 2009	METODYKA/INNE	Przeгляд niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)/Brak dokładnych danych umożliwiających wnioskowanie o MIDO	Robak T.; Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia <i>Clinical Therapeutics</i> . 2009;31:2349-2370
36.	Sahoo 2017	INNE	List, brak nowych danych do badania RATIFY	Sahoo, Ranjit K; Kumar, Lalit. Midostaurin in FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2017 Nov 9;377(19):1901-2. doi: 10.1056/NEJMc1711340.
37.	Scappaticci 2003	METODYKA	Praca poglądowa	Scappaticci F.A. The therapeutic potential of novel antiangiogenic therapies <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> . 2003;12:923-932
38.	Schmalbrock 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Schmalbrock L.K.; Cocciardi S.; Dolnik A.; Agrawal M.; Theis F.; Jahn N.; Blaette T.J.; Gaidzik V.I.; Paschka P.; Fiedler W.; Salih H.; Wulf G.; Germing U.; Lübbert M.; Thol F.; Heuser M.; Larson R.A.; Ganser A.; Schlenk R.F.; Stone R.M.; Döhner H.; Döhner K.; Bullinger L. Clonal evolution of FLT3-ITD positive AML at diagnosis and relapse in patients treated within the CALGB 10603 (ratify) and AMLSG 16-10 trials <i>Haematologica</i> . 2017;102:358
39.	Siegmund-Schultze 2017	INNE	Komentarz do badania RATIFY opublikowany w j. niemieckim	Siegmund-Schultze N. Acute myeloid leukemia with high risk of recurrence: Midostaurin considerably prolongs overall survival <i>Deutsches Arzteblatt International</i> . 2017;114:A1536-A1537
40.	Starr 2016	METODYKA	Praca poglądowa	Starr, Phoebe. Midostaurin the First Targeted Therapy to Improve Survival in AML: Potentially Practice-Changing. <i>Am Health Drug Benefits</i> . 2016 Feb;9(Spec Issue):1-21.
41.	Stock 2009	METODYKA	Praca poglądowa	Stock W. Clinical trials in adult AML <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 2009;7:8-10
42.	Stone 2004	POPULACJA	Pacjenci z AML i MDS, poprzednio leczeni i nieleczeni (analiza łączna)	Stone, R M; De Angelo, J; Galinsky, I; Estey, E; Klimek, V; Grandin, W; Lebowhl, D; Yap, A; Cohen, P; Fox, E; Neuberg, D; Clark, J; Gilliland, D G; Griffin, J D. PKC 412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trial. <i>Ann Hematol</i> . 2004;83 Suppl 1:S89-90. doi: 10.1007/s00277-004-0850-2.
43.	Stone 2005	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni	Stone, Richard M; DeAngelo, Daniel J; Klimek, Virginia; Galinsky, Ilene; Estey, Eli; Nimer, Stephen D; Grandin, Wilson; Lebowhl, David; Wang, Yanfeng; Cohen, Pamela; Fox, Edward A; Neuberg, Donna; Clark, Jennifer; Gilliland, D Gary; Griffin, James D. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. <i>Blood</i> . 2005 Jan 1;105(1):54-60. doi: 10.1182/blood-2004-03-0891. Epub 2004 Sep 2.

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
44.	Stone 2011	INNE	Brak danych będących przedmiotem analizy, opis protokołu badania	Stone R.M.; Dohner H.; Ehninger G.; Villeneuve M.; Teasdale T.; Virkus J.D.; Bressler L.R.; Seiler M.M.; Marcucci G.; Larson R.A. CALGB 10603 (RATIFY): A randomized phase III study of induc ion (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy combined with midostaurin or placebo in treatment-naive patients with FLT3 mutated AML Journal of Clinical Oncology. 2011;29:
45.	Stone 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników będących przedmiotem analizy	Stone, Richard M; Larson, Richard A; Dohner, Hartmut. Midostaurin in FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1903. doi: 10.1056/NEJMc1711340.
46.	Stone 2017	METODYKA	Przeгляд niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Stone, Richard M. Which new agents will be incorporated into frontline therapy in acute myeloid leukemia? Best Pract Res Clin Haematol. 2017 Dec;30(4):312-316. doi: 10.1016/j.beha.2017.09.006. Epub 2017 Sep 22.
47.	Stone 2011	METODYKA	Praca poglądowa	Stone R.M. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: An Update Annals of Hematology. 2011;90:S70-S72
48.	Stone 2015	METODYKA	Praca poglądowa	Stone R.M. FLT3 inhibitors in AML Annals of Hematology. 2015;94:S101-S102
49.	Stone 2017	METODYKA	Praca poglądowa dotycząca inhibitorów FLT3	Stone R.M.; Garcia J. FLT3 inhibitors in mutant FLT3 AML Annals of Hematology. 2017;96:S36-S37
50.	Strati 2015	METODYKA/P OPULACJA	Kliniczne badanie nierandomizowane/Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni , w tym 26% pacjentów bez mutacji FLT3+ (analiza łączna)	Strati, Paolo; Kantarjian, Hagop; Ravandi, Farhad; Nazha, Aziz; Borthakur, Gautam; Daver, Naval; Kadia, Tapan; Estrov, Zeev; Garcia-Manero, Guillermo; Konopleva, Marina; Rajkhowa, Trivikram; Durand, Menda; Andreeff, Michael; Levis, Mark; Cortes, Jorge.Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Am J Hematol. 2015 Apr;90(4):276-81. doi: 10.1002/ajh.23924. Epub 2015 Mar 2.
51.	Tremblay 2017	METODYKA	Analiza kosztów efektywności	Tremblay G.; Dolph M.; Patel S.; Brandt P.; Forsythe A. Cost-effectiveness analysis of midostaurin (MIDO) with standard chemotherapy (SOC) for acute myeloid leukemia (AML) in the united kingdom (UK).Value in Health. 2017;20:A399
52.	Tvedt 2017	METODYKA	Przeгляд niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Tvedt, Tor Henrik; Nepstad, Ina; Bruserud, Oystein (2017)Antileukemic effects of midostaurin in acute myeloid leukemia - the possible importance of multikinase inhibition in leukemic as well as nonleukemic stromal cells. Expert Opin Investig Drugs. 2017 Mar;26(3):343-355. doi:10.1080/13543784.2017.1275564. Epub 2016 Dec 28.
53.	Walker 2016	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni	Walker, Alison R; Wang, Hongyan; Walsh, Katherine; Bhatnagar, Bhavana; Vasu, Sumithira; Garzon, Ramiro; Canning, Renee; Geyer, Susan; Wu, Yue-Zhong; Devine, Steven M; Klisovic, Rebecca; Blum, William; Marcucci, Guido. Midostaurin, bortezomib and MEC in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2016 Sep;57(9):2100-8. doi: 10.3109/10428194.2015.1135435. Epub 2016 Jan 19.
54.	Wiernik 2010	METODYKA	Praca poglądowa	Wiernik, Peter H. FLT3 inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia.Clin Adv Hematol Oncol. 2010 Jun;8(6):429-36, 444.
55.	Williams 2011	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni bez mutacji FLT3+ (analiza łączna)	Williams C.B.; Kambhampati S.; Ganguly S.; Aljitawi O.S.; Reyes R.; Fleming A.; Bhalla K.N.; Abhyankar S.; McGuirk J. Results of a phase I open-label study of decitabine in combination with midostaurin (PKC412) for elderly (age <U+2265> 60) newly diagnosed or relapsed/refractory adult patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118:
56.	Williams 2013	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni z różnym statusem FLT3 (analiza łączna)	Williams, Casey B; Kambhampati, Suman; Fiskus, Warren; Wick, Jo; Dutreix, Catherine; Ganguly, Siddhartha; Aljitawi, Omar; Reyes, Ruben; Fleming, Allan; Abhyankar, Sunil; Bhalla, Kapil N; McGuirk, Joseph P.Preclinical and phase I results of decitabine in combination with midostaurin (PKC412) for newly diagnosed elderly or relapsed/refractory adult patients with acute myeloid leukemia. Pharmacotherapy. 2013 Dec;33(12):1341-52. doi: 10.1002/phar.1316. Epub 2013 Jun 24.

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
57.	Wu 2016	INNE/PUNKTY KOŃCOWE	List/Brak PK będących przedmiotem analizy	Wu H.; Wang A.; Qi Z.; Li X.; Chen C.; Yu K.; Zou F.; Hu C.; Wang W.; Zhao Z.; Wu J.; Liu J.; Liu X.; Wang L.; Wang W.; Zhang S.; Stone R.M.; Galinsky I.A.; Griffin J.D.; Weinstock D.; Christodoulou A.; Wang H.; Shen Y.; Zhai Z.; Weisberg E.L.; Liu J.; Liu Q. (2016) Discovery of a highly potent FLT3 kinase inhibitor for FLT3-ITD-positive AML. <i>Leukemia</i> . 2016;30:2112-2116
58.	Yanada 2007	INTERWENCJA	Stosowanie terapii celowanej ang. targeted therapy, wyniki analizowane łącznie dla wszystkich leków tego rodzaju (brak dokładnej informacji o rodzaju i dawkowaniu leku z grupy inhibitorów FLT3)	Yanada M.; Huang X.; Garcia-Manero G.; O'Brien S.; Ravandi F.; Borthakur G.; Faderl S.; Issa J.-P.; Kantarjian H.; Estey E. Effect of haematological improvement on survival in patients given targeted therapy as initial treatment of acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome. <i>British Journal of Haematology</i> . 2007;138:555-557

Tabela 27.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczeni (przeszukanie do porównania pośredniego)

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Grosicki 2007	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Grosicki S; Holowiecki J; Robak T; Kyrzcz-Krzemien S; Giebel S; Andrzej AH; Skotnicki AS; Jedrzejczak WW; Konopka L; Kuliczkowski K; Zdziarska B; Dmoszynska A; Stella-Holowiecka B. Improved survival in elderly acute myeloid leukaemia patients given cladribine in combination with standard remission induction (da 3+7) and consolidation treatment (HD ARAC). seven year follow-up of prospective; cooperative PALG study. <i>Haematologica, the hematology journal: abstract book</i> . 2007;92:182-183
2.	Holowiecki 2004	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Holowiecki J; Grosicki S; Robak T; Krzemien S; Giebel S; Hellmann A. Addition of cladribine to the standard AML treatment improves long-term outcome in high tumor burden and older than 40 years acute myeloid leukemia patients. Five-year follow-up of the Polish Adult Leukemia Group (PALG 1999 DAC vs. DA Study). <i>Blood</i> . 2004;104:497a-498a
3.	Holowiecki 2004	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Holowiecki, J; Grosicki, S; Robak, T; Kyrzcz-Krzemien, S; Giebel, S; Hellmann, A; Skotnicki, A; Jedrzejczak, W W; Konopka, L; Kuliczkowski, K; Zdziarska, B; Dmoszynska, A; Marianska, B; Pluta, A; Zawilska, K; Komarnicki, M; Kloczko, J; Sulek, K; Haus, O; Stella-Holowiecka, B; Baran, W; Jakubas, B; Paluszewska, M; Wierzbowska, A; Kielbinski, M; Jagoda, K. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. <i>Leukemia</i> . 2004 May;18(5):989-97. doi: 10.1038/sj.leu.2403336.
4.	Holowiecki 2005	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Holowiecki J; Grosicki S; Kyrzcz-Krzemien S; Kloczko J; Sulek K; Hellmann A; Skotnicki A; Kuliczkowski K; Zawilska K; Robak T; Dmoszynska A; Warzocha K. Prospective, randomized, multicenter phase III, polish adult leukemia group (PALG) study comparing DAF (DNR+AraC+Fludarabine), DAC (DNR+AraC+Cladribine), and standard DA regimen in induction of untreated acute myeloid leukemia patients - first report. <i>Blood</i> . 2005;106:233b
5.	Holowiecki 2005	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Holowiecki J; Grosicki S; Robak T; Kyrzcz-Krzemien S; Giebel S; Hellmann A; Jedrzejczak WW; Skotnicki A; Konopka L; Kuliczkowski K; Zdziarska B. Cladribine added to the standard AML treatment improves longterm outcome in high tumor burden and older than 40 years Acute Myeloid Leukemia patients. Five-year follow-up of the DAC vs. DA study. <i>Haematologica, the hematology journal: abstract book</i> . 2005;90:335

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
6.	Holowiecki 2006	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Holowiecki J; Grosicki S; Hellmann A; Skotnicki A; Robak T; Jedrzejczak WW; Konopka L; Kuliczkowski K; Kyrzcz-Krzemien S; Stella-Holowiecka B. Improved survival in acute myeloid leukaemia patients aged over 40 given cladribine in combination with standard remission induction (DA 3+7) and consolidation treatment (HD AraC). seven year follow-up of prospective, cooperative PALG study. Blood. 2006;108:566-567
7.	Holowiecki 2009	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Holowiecki J; Grosicki S; Kyrzcz-Krzemien S; Kuliczkowski K; Skotnicki AB; Hellmann A; Robak T; Sulek K; Dmoszynska A; Kloczko J; Jedrzejczak W; Zdziarska B; Warzocha K; Zawilska K; Kielbinski M; Pia kowska-Jakubas B; Wierzbowska A; Haus O; Stella-Holowiecka B; Krawczyk-Kulis M; Wach M; Ejduk A. Addition of cladribine to the standard daunorubicine - cytarabine (DA 3+7) remission induction protocol (DAC) contrary to adjunct of fludarabine (DAF) improves the overall survival in untreated adults with acute myeloid leukemia aged up to 60 y: a multicenter, randomized, phase III PALG AML 1/2004 DAF/DAC/DA study in 673 patients. Blood. 2009;112:55
8.	Holowiecki 2009	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Holowiecki J.; Grosicki S.; Kyrzcz-Krzemien S.; Kuliczkowski K.; Skotnicki A.B.; Hellmann A.; Robak T.; Sulek K.; Dmoszynska A.; Kloczko J.; Jedrzejczak W.W.; Zdziarska B.; Warzocha K.; Zawilska K.M.; Giebel S.; Komarnicki M.; Kielbinski M.; Piatkowska-Jakubas B.; Wierzbowska A.; Haus O.; Stella-Holowiecka B.; Krawczyk-Kulis M.; Wach M.; Czerw T.; Ejduk A. Cladribine in combination with standard daunorubicine and cytarabine (DAC) as a remission induction treatment improves the overall survival in untreated adults with AML aged < 60 y contrary to combination including fludarabine (DAF): A multicenter, randomized, phase III PALG AML 1/2004 DAC/DAF/DA study in 673 patients-A final update. Blood. 2009;114:
9.	Holowiecki 2011	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Holowiecki J; Grosicki S; Giebel S; Robak T; Kyrzcz-Krzemien S; Kuliczkowski K. Addition of purine analogue either cladribine or fludarabine to induction regimen is associated with improved survival of AML patients with high-risk karyotype. . 2011;96:20
10.	Holowiecki 2012	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Holowiecki, Jerzy; Grosicki, Sebastian; Giebel, Sebastian; Robak, Tadeusz; Kyrzcz-Krzemien, Sławomira; Kuliczkowski, Kazimierz; Skotnicki, Aleksander B; Hellmann, Andrzej; Sulek, Kazimierz; Dmoszynska, Anna; Kloczko, Janusz; Jedrzejczak, Wiesław W; Zdziarska, Barbara; Warzocha, Krzysztof; Zawilska, Krystyna; Komarnicki, Mieczysław; Kielbinski, Marek; Pia kowska-Jakubas, Beata; Wierzbowska, Agnieszka; Wach, Małgorzata; Haus, Olga. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. J Clin Oncol. 2012 Jul 10;30(20):2441-8. doi: 10.1200/JCO.2011.37.1286. Epub 2012 Apr 16.
11.	Lech-Maranda 2007	METODYKA	Badanie retrospektywne oparte na danych z badań klinicznych z randomizacją (seria przypadków z badania Holowiecki 2004)	Lech-Maranda E; Seweryn M; Holowiecki J; Piatkowska-Jakubas B; Wegrzyn J; Skotnicki A; Kielbinski M; Kuliczkowski K; Paluszewska M; Jedrzejczak WW; Dutka M; Hellmann A; Flont M; Zdziarska B; Palynyczko G; Konopka L; Szpila T; Warzocha K; Gawronski K; Sulek K; Sokolowski J; Kloczko J; Gora-Tybor J; Robak T. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine has no impact on infectious complications in patients with acute myeloid leukemia. a multicenter, retrospective study by the Polish adult leukemia group. Haematologica, the hematology journal: abstract book. 2007;92:230-231
12.	Lech-Maranda 2010	METODYKA	Badanie retrospektywne oparte na danych z badań klinicznych z randomizacją (seria przypadków z badania Holowiecki 2004)	Lech-Maranda, Ewa; Seweryn, Marek; Giebel, Sebastian; Holowiecki, Jerzy; Piatkowska-Jakubas, Beata; Wegrzyn, Joanna; Skotnicki, Aleksander; Kielbinski, Marek; Kuliczkowski, Kazimierz; Paluszewska, Monika; Jedrzejczak, Wiesław Wiktor; Dutka, Magdalena; Hellmann, Andrzej; Flont, Marcin; Zdziarska, Barbara; Palynyczko, Grazyna; Konopka, Lech; Szpila, Tomasz; Gawronski, Krzysztof; Sulek, Kazimierz; Sokolowski, Jarosław; Kloczko, Janusz; Warzocha, Krzysztof; Robak, Tadeusz. Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). Int J Infect Dis. 2010 Feb;14(2):e132-40. doi: 10.1016/j.ijid.2009.02.021. Epub 2009 Jul 5.

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
13.	Libura 2015	METODYKA	Badanie retrospektywne oparte na danych z badań klinicznych z randomizacją oraz na prospektywnych badaniach obserwacyjnych	Libura M.; Giebel S.; Piatkowska-Jakubas B.; Przestrzelska Pawelczyk M.; Florek I.; Matiakowska K.; Jaźwiec B.; Borg K.; Solarska I.; Zawada M.; Czekalska S.; Libura J.; Jakóbczyk M.; Karabin K.; Całbecka M.; Gajkowska-Kulig J.; Gadomska G.; Kiebiński M.; Ejduk A.; Kata D.; Grosicki S.; Wierzbowska A.; Kyrz-Krzemień S.; Warzocha K.; Kuliczkowski K.; Skotnicki A.; Hołowiecki J.; Jedrzejczak W.W.; Haus O. Favorable outcome of patients with normal karyotype acute myeloid leukemia harboring FLT3-ITD and treated with cladribine added to daunorubicin and cytarabine induction. Acta Haematologica Polonica. 2015;46:27
14.	Libura 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne oparte na danych z badań klinicznych z randomizacją oraz na prospektywnych badaniach obserwacyjnych	Marta Libura, Sebastian Giebel, Beata Piatkowska-Jakubas, Marta Pawelczyk, Izabella Florek, Karolina Matiakowska, Bożena Jazwiec, Katarzyna Borg, Iwona Solarska, Magdalena Zawada, Sylwia Czekalska, Jolanta Libura, Małgorzata Jakóbczyk, Karolina Karabin, Monika Paluszewska, Małgorzata Całbecka, Justyna Gajkowska-Kulik, Grazyna Gadomska, Marek Kielbinski, Anna Ejduk, Dariusz Kata, Sebastian Grosicki, Agnieszka Wierzbowska, Sławomira Kyrz-Krzemień, Krzysztof Warzocha, Kazimierz Kuliczkowski, Aleksander Skotnicki, Jerzy Hołowiecki, Wiesław Wiktor Jedrzejczak and Olga Haus; Cladribine added to daunorubicin-cytarabine induction prolongs survival of FLT3-ITD+ normal karyotype AML patients; Blood 2016 127:360-362
15.	Pluta 2012	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Pluta A; Robak T; Wrzesien-Kus A; Budziszewska BK; Sulek K; Wawrzyniak E; Czemerska M; Zwolinska M; Golos A; Hołowiecka-Goral A; Kyrz-Krzemień S; Piszcz J; Kloczko J; Mordak M; Lange A; Razny M; Madry K; Wiktor-Jedrzejczak W; Grosicki S; Butrym A; Kuliczkowski K; Warzocha K; Hołowiecki J; Wierzbowska A. Daunorubicine, cytarabine and cladribine (DAC) vs daunorubicine and cytarabine (DA) induction treatment in elderly acute myeloid leukemia (AML) patients - Results of the prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). Blood. 2012;120:
16.	Pluta 2017	POPULACJA	Brak informacji o obecności i odsetku pacjentów z obecnością mutacji FLT3	Pluta, Agnieszka; Robak, Tadeusz; Wrzesien-Kus, Agata; Katarzyna Budziszewska, Bożena; Sulek, Kazimierz; Wawrzyniak, Ewa; Czemerska, Magdalena; Zwolinska, Małgorzata; Golos, Aleksandra; Hołowiecka-Goral, Aleksandra; Kyrz-Krzemień, Sławomira; Piszcz, Jarosław; Kloczko, Janusz; Mordak-Domagala, Monika; Lange, Andrzej; Razny, Małgorzata; Madry, Krzysztof; Wiktor-Jedrzejczak, Wiesław; Grosicki, Sebastian; Butrym, Aleksandra; Kuliczkowski, Kazimierz; Warzocha, Krzysztof; Hołowiecki, Jerzy; Giebel, Sebastian; Szydło, Richard; Wierzbowska, Agnieszka. Am J Hematol. 2017 Apr;92(4):359-366. doi: 10.1002/ajh.24654. Epub 2017 Feb 13.
17.	Wierzbowska 2017	METODYKA	Badanie retrospektywne oparte na danych z badań klinicznych z randomizacją	Wierzbowska A; Wawrzyniak E; Siemieniuk-Rys M; Kowalska A; Pluta A; Golos A; Robak T; Szarawarska M; Jaskowiec A; Duszenko E; Rybka J; Hołojda J; Grosicki S; Pienkowska-Grela B; Woroniecka R; Ejduk A; Watek M; Wach M; Mucha B; Skonieczka K; Czyżewska M; Jachalska A; Klonowska A; Iliszko M; Knopinska-Posłuszny W; Jarmuz-Szymczak M; Przybyłowicz-Chalecka A; Gil L; Kopacz A; Hołowiecki J; Haus O. Concomitance of monosomal karyotype with at least 5 chromosomal abnormalities is associated with dismal treatment outcome of AML patients with complex karyotype-retrospective analysis of Polish Adult Leukemia Group (PALG). Leukemia & Lymphoma. 2017;58:889-897.

ANEKS B. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH RCT (NARZĘDZIE COCHRANE)

Tabela 28.
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wsze kie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 29.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisaną jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB**ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU**

Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
- Potencjalne ryzyko sfalszowania badań;
- Inne.

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
- Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ

RATIFY

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MIDO z PLC w skojarzeniu ze standardową terapią (leczenie indukujące i konsolidujące) oraz w monoterapii (leczenie podtrzymujące) u wcześniej nieleczonych pacjentów z AML oraz obecną mutacją FLT3.

W ramach badania przeprowadzono jedną analizę pośrednią oceniającą I^o punkt końcowy, która odbyła się w maju 2012 roku, a także analizę wstępną oraz analizę finalną oceniającą I^o oraz II^o punkty końcowe.

Wstępną analizę przeprowadzono na podstawie danych zbieranych do dnia 1 kwietnia 2015 roku (*cut off*).

Finalna analiza przeżycia zostanie przeprowadzona po zakończeniu badania, gdy upłynie 10-letni okres obserwacji lub gdy odnotowane zostanie 509 zgonów.

W publikacji Stone 2017 dostępne są dane zbierane do dnia 7 marca 2016 roku, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 59 mies.

W raporcie EMA dostępne są dane zbierane do dnia 1 kwietnia 2015 roku, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 60,2 mies., a także dane dotyczące przeżycia zbierane do 5 września 2016 roku (brak inf. o medianie okresu obserwacji).

Kryteria włączenia

1) Potwierdzona diagnoza AML (>20% komórek blastycznych w szpiku wg klasyfikacji WHO) z wyjątkiem diagnozy APL; 2) Potwierdzona mutacja FLT3 (IDT lub mutacja punktowa) określona na podstawie analizy opisanej w protokole; 3) Wiek ≥ 18 lat i <60 lat; 4) Brak wcześniejszej CTH stosowanej w leczeniu białaczki lub mielodysplazji, z następującymi wyjątkami: nagła leukafereza, nagłe leczenie hiperleukocytozy hydroksymocznikiem przez ≤ 5 dni, RTH czaszkowa w przypadku leukostazy OUN (tylko jedna dawka), wspomaganie czynnikami wzrostowymi/cytokinami; 5) Bilirubina <2,5xULN; 6) Brak innych poważnych chorób współistniejących

Kryteria wykluczenia

1) Obecność komórek blastycznych pozytywnych dla AML w płynie mózgowo-rdzeniowym (u pacjentów z objawami neurologicznymi sugerującymi zajęcie OUN zaleca się wykonanie punkcji lędźwiowej); 2) AML spowodowana wcześniejszą RTH lub CTH stosowaną w przypadku leczenia innego nowotworu lub choroby; 3) Mielodysplazja w wywiadzie u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie cytotoksyczne (np. AZA, decytabina); 4) Objawowa zastoinowa niewydolność serca; 5) Ciąża i karmienie piersią

POPULACJA		DA + MIDO	DA + PLC
Liczebność grup		360	357
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		47,1 (19,0–59,8)	48,6 (18,0–60,9)
Płeć (%)	Kobiety	52%	59%
	Mężczyźni	48%	41%
Rasa (%) ^a	Biała	89%	89%
	Inna	11%	11%
Podtyp mutacji FLT3 (%) ^b	TKD	23%	23%
	ITD ^{low}	48%	48%
	ITD ^{high}	30%	30%
Zmodyfikowana klasyfikacja wg European LeukemiaNet (%) ^c	Korzystna	6%	5%
	Normalna	64%	73%
	Pośrednia II	22%	16%
	Niekorzystna	8%	6%
Status mutacji NPM1 ^d	NPM1 ^{mut}	55%	60%
	NPM1 ^{wt}	45%	40%

RATIFY			
Status NPM1/FLT3-ITD ^e	NPM1 ^{mut} /FLT3-ITD ^{low}	45%	55%
	NPM1 ^{mut} /FLT3-ITD ^{high}	50%	50%
	NPM1 ^{wt} /FLT3-ITD ^{low}	63%	37%
	NPM1 ^{wt} /FLT3-ITD ^{high}	55%	45%
Liczba białych krwinek na μ l: mediana (zakres) ^f		35 600 (600–421 800)	33 000 (800–329 800)
Liczba płytek krwi na μ l: mediana (zakres) ^g		50 000 (2 000–461 000)	50 000 (8 000–444 000)
Bezwzględna liczba neutrofilii na mm^3 : mediana (zakres) ^h		2,2 (0–55,9)	2,3 (0–55,9)
INTERWENCJA			
Schemat leczenia indukującego	DA + MIDO	DA + PLC	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> AraC: 200 mg/m^3/doba w dniach 1.–7. DNR: 60 mg/m^3/doba w dniach 1.–3. MIDO: 50 mg (2 kapsułki 25 mg)/2 razy na dobę w dniach 8.–21. 	<ul style="list-style-type: none"> AraC: 200 mg/m^3/doba w dniach 1.–7. DNR: 60 mg/m^3/doba w dniach 1.–3. PLC: 2 kapsułki/2 razy na dobę w dniach 8.–21. 	
Okres leczenia	Jeden lub dwa cykle trwające 28 dni. W 21 dniu przeprowadzano aspirację szpiku kostnego, w celu podjęcia decyzji o powtórzeniu cyklu leczenia indukującego (w przypadku braku uzyskania CR)		
Schemat leczenia konsolidującego	HD AraC + MIDO	HD AraC + PLC	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> AraC: 3000 mg/m^3 podawana przez okres 3 godzin co 12 godzin w dniach 1., 3. i 5. MIDO: 50 mg (2 kapsułki 25 mg)/2 razy na dobę w dniach 8.–21. 	<ul style="list-style-type: none"> AraC: 3000 mg/m^3 podawana przez okres 3 godzin co 12 godzin w dniach 1., 3. i 5. PLC: 2 kapsułki/2 razy na dobę w dniach 8.–21. 	
Okres leczenia	Cztery cykle trwające 28 dni		
Schemat leczenia podtrzymującego	MIDO	PLC	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> MIDO: 50 mg (2 kapsułki 25 mg)/2 razy na dobę w dniach 1.–14. każdego 28-dniowego cyklu 	<ul style="list-style-type: none"> PLC: 2 kapsułki/2 razy na dobę w dniach 1.–14. każdego 28-dniowego cyklu 	
Okres leczenia	Dwanaście cykli trwających 28 dni lub do czasu nawrotu choroby		
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji do dnia 7 marca 2016 roku wynosiła 59 miesięcy (publikacja główna do badania) Mediana okresu obserwacji do dnia 1 kwietnia 2015 roku wynosiła 60,2 mies. (raport EMA)		
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci mogli przyjmować hydroksymocznik do 5 dni przed rejestracją/randomizacją, w oczekiwaniu na wynik statusu mutacji FLT3. Pacjenci w trakcie leczenia konsolidującego otrzymywali także 0,1% deksametazon lub inny kortykosteroid w postaci roztworu do oczu (2 krople do każdego oka 4 razy na dobę począwszy od 6–12 godzin przed podaniem AraC aż do 24 godzin po ostatniej dawce AraC). Dozwolone: alloHSCT, transfuzja krwi, antybiotyki, leki przeciwwymiotne, allopurinol, steroidy w leczeniu niewydolności nerek, hormony w leczeniu stanów nie związanych z chorobą (np. insulina), steroidy w leczeniu i/lub prewencji reakcji nadwrażliwości lub odpowiedzi na transfuzję, czynniki wzrostu komórek mieloidalnych w leczeniu neutropenii u pacjentów z czynnikami prognostycznymi, przewidującymi pogorszenie stanu klinicznego 		
Cross-over	Zgodnie z protokołem <i>cross-over</i> pacjentów między badanymi grupami był niedozwolony.		
Uwagi	Pacjenci, którzy otrzymali alloHSCT nie kontynuowali leczenia, jednak wciąż objęci byli okresem obserwacji.		

RATIFY

Ze względu na zwiększenie liczebności populacji oraz wyższy niż oczekiwano odsetek wykonanych alloHSCT, liczba zdarzeń była niższa niż przewidywano. W związku z tym do protokołu wprowadzono poprawkę uznającą przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) za kluczowy II^o punkt końcowy.

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)	
Randomizacja	TAK, centralna randomizacja blokowa (wielkość bloku 6) 1:1 ze stratyfikacją ze względu na podtyp mutacji FLT3: TKD, ITD ^{low} , ITD ^{high}	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, podwójne (pacjent, badacz)	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku) ^a	
Utrata z badania n (%)	Opis w tabeli poniżej	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	niskie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	niejasne
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	niskie
	ryzyko innych błędów	niskie
Sponsor badania	Novartis	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR), • przeżycie wolne od choroby (DFS, od momentu uzyskania CR do nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • toksyczność terapii (AE, SAE), • całkowita remisja (CR, określona w protokole jako normalizacja morfologii krwi i szpiku w/lub do dnia 60 wskazująca: <5% komórek blastycznych, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, brak komórek blastycznych w krwi obwodowej; prawidłowe odtwarzanie erytrocytów, prawidłową morfologię, brak pateczek Auera), • skumulowana częstość nawrotów (CIR, od osiągnięcia remisji do nawrotu choroby) 	

RATIFY

Metody oceny stosowane w badaniu

- ocena remisji, progresji i nawrotu choroby przeprowadzona z wykorzystaniem kryteriów IWG (International Working Group) 2003
- zdarzenia niepożądane – ocena wg NCI CTCAE, wersja 3.0

alloHSCT – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych; APL – ostra białaczka promielocytowa (ang. *acute promyelocytic leukemia*); AraC – cytarabina; AZA – azacytydina; CEBP α – białko wiążące się z sekwencją CCAAT (ang. *CCAAT enhancer binding protein α*); CTH – chemioterapia; DA – daunorubicyna + cytarabina; DNR – daunorubicyna; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina; ITD^{high} – mutacja ITD z wysokim mianem zmutowanego genu; ITD^{low} – mutacja ITD z niskim mianem zmutowanego genu; MIDO – midostauryna; NCI CTCAE – kryteria oceny zdarzeń niepożądanych (*National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events*); NPM1^{mut} – mutacja genu nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1*); NPM1^{wt} – prawidłowy gen nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PLC – placebo; RTH – radioterapia; ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*);

a) Rasa zgłaszana była przez pacjentów. Nie raportowano rasy wśród pacjentów europejskich (195 w grupie DA + MIDO oraz 213 w grupie DA + PLC).

b) Do podtypów mutacji FLT3 należą mutacje punktowe w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD) oraz wewnątrzdomenowe duplikacje z wysokim (>0,7) lub niskim (0,05–0,7) mianem zmutowanego genu.

c) Dane cytogenetyczne zgodne ze zmodyfikowaną klasyfikacją European LeukemiaNet były dostępne dla 547 pacjentów (269 w grupie DA + MIDO oraz 278 w grupie DA + PLC). Nie uwzględniono danych dotyczących mutacji NPM1 oraz CEBP α . Korzystna: obecność t(8;21) oraz inv(16) lub t(16;16); normalna: obecność prawidłowego kariotypu; pośrednia II: obecność zaburzeń cytogenetycznych, które nie są sklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne; niekorzystna: obecność niekorzystnie rokujących zaburzeń cytogenetycznych.

d) Dane pochodzą z raportu EUnetHTA. Dane dotyczące statusu NPM1 były dostępne dla 563 pacjentów (294 w grupie DA + MIDO oraz 269 w grupie DA + PLC).

e) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Döhner 2017. Dane dotyczące statusu NPM1/FLT3-ITD były dostępne dla 428 pacjentów (224 w grupie DA + MIDO oraz 204 w grupie DA + PLC).

f) Dane były dostępne dla 707 pacjentów (355 w grupie DA + MIDO oraz 352 w grupie DA + PLC).

g) Dane były dostępne dla 702 pacjentów (351 w grupie DA + MIDO oraz 351 w grupie DA + PLC).

h) Dane były dostępne dla 673 pacjentów (339 w grupie DA + MIDO oraz 334 w grupie DA + PLC).

i) Oceniano 709 pacjentów (355 w grupie DA + MIDO oraz 354 w grupie DA + PLC).

Przeływ pacjentów w badaniu RATIFY	Grupa badana	Grupa kontrolna
Schemat leczenia indukującego	DA + MIDO	DA + PLC
Liczba pacjentów zrandomizowanych do grupy	360	357
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli przypisane leczenie indukujące	355/360 (99%)	354/357 (99%)
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 2. cykl przypisanego leczenia indukującego	81/355 (23%)	101/354 (29%)
Liczba pacjentów, którzy ukończyli przypisane leczenie indukujące	274/355 (77%)	264/354 (75%)
Ogółem	124/355 (35%)	144/354 (41%)
Z powodu braku uzyskania całkowitej remisji	24/355 (7%)	35/354 (10%)
Z powodu progresji choroby	7/355 (2%)	4/354 (1%)
Z powodu AE	15/355 (4%)	8/354 (2%)
Liczba pacjentów, którzy nie kontynuowali terapii	Z powodu zgonu pacjenta	11/354 (3%)
Z powodu wycofania z badania	12/355 (3%)	32/354 (9%)
Z powodu przyjęcia alternatywnego leczenia	36/355 (10%)	41/354 (12%)
Z powodu innej choroby	1/355 (<1%)	1/354 (<1%)
Z innych powodów	13/355 (4%)	12/354 (3%)
Schemat leczenia konsolidującego	HD AraC + MIDO	HD AraC + PLC
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli przypisane leczenie konsolidujące	231/355 (65%)	210/354 (59%)
Liczba pacjentów, którzy ukończyli przypisane leczenie konsolidujące	129/231 (56%)	103/210 (49%)
Ogółem	111/231 (48%)	125/210 (60%)

Przeływ pacjentów w badaniu RATIFY		Grupa badana	Grupa kontrolna
Liczba pacjentów, którzy nie kontynuowali terapii	Z powodu progresji choroby	19/231 (8%)	27/210 (13%)
	Z powodu AE	8/231 (3%)	9/210 (4%)
	Z powodu zgonu pacjenta	2/231 (1%)	7/210 (3%)
	Z powodu wycofania z badania	6/231 (3%)	7/210 (3%)
	Z powodu przyjęcia alternatywnego leczenia	69/231 (30%)	65/210 (31%)
	Z powodu innej choroby	1/231 (<1%)	1/210 (<1%)
	Z innych powodów	6/231 (3%)	9/210 (4%)
Schemat leczenia podtrzymującego		MIDO	PLC
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli przypisane leczenie podtrzymujące		120/231 (52%)	85/210 (40%)
Liczba pacjentów, którzy ukończyli przypisane leczenie podtrzymujące		69/120 (58%)	51/85 (60%)
Liczba pacjentów, którzy nie kontynuowali terapii	Ogółem	51/120 (43%)	34/85 (40%)
	Z powodu progresji choroby	32/120 (27%)	27/85 (32%)
	Z powodu AE	9/120 (8%)	5/85 (6%)
	Z powodu wycofania z badania	4/120 (3%)	1/85 (1%)
	Z powodu przyjęcia alternatywnego leczenia	4/120 (3%)	1/85 (1%)
	Z powodu innej choroby	1/120 (1%)	0/85 (0%)
	Z innych powodów	1/120 (1%)	0/85 (0%)
Liczba pacjentów, którzy przeszli HSCT		213/360 (59%)	196/357 (55%)

Tabela 30.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personel medyczny	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie
RATIFY	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: centralna randomizacja blokowa ze stratyfikacją	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja (internetowy system rejestracji pacjentów)	Zastosowano podwójne zaślepienie (pacjent, badacz) przeprowadzone w sposób poprawny	W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki	Podano pełną informację o utracie pacjentów z badania, przyczyny utraty z badania są podobne, przeprowadzono analizę wrażliwości danych uzyskanych	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób, zgodnie z protokołem	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
					do momentu otrzymania przeszczepu		

ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADANIA RATIFY

D.1. Skuteczność terapii

Tabela 31.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)

Punk końcowy	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku)						
Ogółem	360	74,7 mies. [31,5; NE]	357	25,6 mies. [18,6; 42,9]	0,78 [0,63; 0,96]	0,009
Z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloHSCt	360	NE [NE; NE]	357	NE [27,4; NE]	bd	0,08
Od momentu otrzymania alloHSCt w trakcie CR1	101	NE [69,8; NE]	81	NE [21,8; NE]	bd	0,07
Od momentu otrzymania alloHSCt poza CR1	112	14,8 mies. [9,1; 31,6]	115	14,4 mies. [10,0; 22,7]	bd	0,85
Od momentu rozpoczęcia terapii podtrzymującej ^a	105	bd	69	bd	0,96 [0,58; 1,59]	0,86
Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku)*						
Ogółem	360	74,7 mies. [31,5; NE]	357	25,6 mies. [18,6; 42,9]	0,77 [0,63; 0,95]	0,008
Z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloHSCt	360	NE [NE; NE]	357	NE [27,4; NE]	0,75 [0,54; 1,03]	0,037
Dla pacjentów, którzy otrzymali alloHSCt	214	74,7 mies. [37,3; NE]	197	35,9 mies. [22,6; NE]	0,78 [0,59; 1,03]	0,038
Dla pacjentów, którzy nie otrzymali alloHSCt	146	31,7 mies. [16,9; NE]	160	14,7 mies. [10,0; 36,9]	0,80 [0,58; 1,10]	0,082
Od momentu otrzymania alloHSCt w trakcie CR1 uzyskanej podczas leczenia indukującego	86	NE [bd]	69	NE [bd]	0,64 [0,37; 1,09]	0,049
Od momentu rozpoczęcia leczenia podtrzymującego	120	bd	85	bd	0,80 [0,50; 1,28]	bd
Od momentu rozpoczęcia leczenia podtrzymującego z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloHSCt	48	bd	24	bd	0,47 [0,23; 0,97]	bd
Mediana okresu obserwacji: bd (cut-off: 5 września 2016 roku)*						
Ogółem	360	74,7 mies. [31,5; NE]	357	25,6 mies. [18,6; 42,9]	0,79 [0,64; 0,97]	0,011

CR1 – pierwsza całkowita remisja (ang. *first complete remission*); NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

* Dane pochodzą z raportu EMA.

a) Dane z publikacji Larson 2017. Do nieplanowanej analizy post-hoc włączono 174 pacjentów, którzy osiągnęli CR do lub w 60. dniu leczenia i rozpoczęli terapię podtrzymującą.

Tabela 32.

Odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)

Czas od randomizacji	MIDO	PLC	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem				
1 rok	274/360 (76%)	243/357 (68%)	1,12 [1,02; 1,23]	NNT = 13 [7; 67]
3 lata	194/360 (54%)	168/357 (47%)	1,15 [0,99; 1,32]	0,07 [-0,005; 0,14]
5 lat	184/360 (51%)	154/357 (43%)	1,18 [1,01; 1,39]	NNT = 13 [7; 145]
Z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloHSCT				
1 rok	295/360 (82%)	250/357 (70%)	1,17 [1,08; 1,27]	NNT = 9 [6; 18]
3 lata	234/360 (65%)	207/357 (58%)	1,12 [0,998; 1,26]	0,07 [-0,001; 0,14]
5 lat	230/360 (64%)	200/357 (56%)	1,14 [1,01; 1,29]	NNT = 13 [7; 140]
Pacjenci, którzy otrzymali alloHSCT				
1 rok	180/214 (84%)	152/197 (77%)	1,09 [0,99; 1,20]	0,07 [-0,01; 0,15]
3 lata	122/214 (57%)	99/197 (50%)	1,13 [0,95; 1,36]	0,07 [-0,03; 0,16]
5 lat	111/214 (52%)	89/197 (45%)	1,15 [0,94; 1,40]	0,07 [-0,03; 0,16]
Pacjenci, którzy nie otrzymali alloHSCT				
1 rok	96/146 (66%)	86/160 (54%)	1,22 [1,02; 1,47]	NNT = 9 [5; 92]
3 lata	73/146 (50%)	67/160 (42%)	1,19 [0,94; 1,52]	0,08 [-0,03; 0,19]
5 lat	72/146 (49%)	66/160 (41%)	1,20 [0,93; 1,53]	0,08 [-0,03; 0,19]

Dane pochodzą z raportu EUnethTA 2017. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku).

Tabela 33.

Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC

Punkt końcowy	Czas od randomizacji	MIDO		PLC	
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
OS-rate (populacja ogółem)	4 lata	360	51% [bd]	357	44% [bd]
OS-rate (z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloHSCT)	4 lata	360	64% [bd]	357	56% [bd]

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (*cut-off*: 7 marca 2016 roku)

Tabela 34.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR) (dane szczegółowe)

Punkt końcowy	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku)						
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR określoną w protokole^a	360	8,2 mies. [5,4; 10,7]	357	3,0 mies. [1,9; 5,9]	0,78 [0,66; 0,93]	0,002
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR o poszerzonej definicji^b	360	11,4 mies. [8,9; 15,3]	357	6,2 mies. [4,7; 7,6]	0,73 [0,61; 0,87]	<0,001

Punkt końcowy	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku)*						
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR określoną w protokole ^a	360	8,2 mies. [5,4; 10,7]	357	3,0 mies. [1,9; 5,9]	0,78 [0,66; 0,93]	0,002
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR o poszerzonej definicji ^b	307	11,4 mies. [8,7; 15,3]	303	6,2 mies. [4,8; 7,5]	0,74 [0,62; 0,88]	bd
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR podczas leczenia indukującego ^c	307	10,2 mies. [8,1; 13,9]	303	5,6 mies. [2,9; 6,7]	0,73 [0,61; 0,87]	bd
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR podczas leczenia indukującego ^c z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloHSCT	360	8,3 mies. [5,8; 10,7]	357	2,8 mies. [1,9; 5,9]	0,81 [0,68; 0,98]	0,012
Dla pacjentów, którzy nie uzyskali CR ^d	307	8,2 mies. [5,4; 10,7]	303	3,6 mies. [0,03; 5,9]	0,78 [0,66; 0,93]	bd
Nawrót choroby – braki w ocenie ^e	307	8,2 mies. [5,4; 10,7]	303	3,0 mies. [1,9; 5,9]	0,79 [0,67; 0,94]	bd
Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku)**						
Ogółem	360	10,2 mies. [bd]	357	5,6 mies. [bd]	0,73 [0,61; 0,87]	<0,001
Z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloHSCT	360	10,1 mies. [bd]	357	5,6 mies. [bd]	0,76 [0,63; 0,92]	0,002

CR1 – pierwsza ca kowita remisja (ang. *first complete remission*); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR

* Dane pochodzą z raportu EMA.

** Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017.

a) CR osiągnięta do lub w 60. Dniu leczenia.

b) CR osiągnięta w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania terapii.

c) Bez spełnienia warunku osiągnięcia CR do lub w 60. Dniu leczenia.

d) Za datę niepowodzenia w leczeniu uznano datę od randomizacji + 1 dzień.

e) Nawrót choroby nie był uznawany, jeśli pacjent nie pojawił się na ≥ 2 następujących po sobie wizytach oceniających (ang. *where 72elapse events are not considered if observed after ≥ 2 consecutive missing assessments*).

Tabela 35.

Przeżycie wolne od choroby (DFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR) (dane szczegółowe)

Punkt końcowy	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku)						
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR określoną w protokole ^a	212	26,7 mies. [19,4; NE]	191	15,5 mies. [11,3; 23,5]	bd	0,01
Podczas 12 cykli terapii podtrzymującej z cenzurowaniem w momencie zakończenia lub zaprzestania terapii ^d	105	NE [NE; NE]	69	NE [NE; NE]	0,83 [0,48; 1,43]	0,49
Dla pacjentów, którzy ukończyli całą planowaną terapię podtrzymującą, od momentu przyjęcia ostatniej dawki leku ^d	60	NE [NE; NE]	44	NE [NE; NE]	1,43 [0,63; 3,25]	0,38
Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku)*						
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR określoną w protokole ^a	212	26,7 mies. [19,4; NE]	191	15,5 mies. [11,3; 23,5]	0,71 [0,55; 0,92]	0,005

Punkt końcowy	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR podczas leczenia indukującego ^b	bd	28,1 mies. [bd]	bd	14,1 mies. [bd]	0,66 [0,52; 0,85]	0,001
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR podczas leczenia indukującego ^b z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloHSCT	bd	20,7 mies. [bd]	bd	14,5 mies. [bd]	0,72 [0,54; 0,97]	bd
Dla pacjentów, którzy otrzymali alloHSCT w trakcie CR1 ^c	bd	bd	bd	bd	0,52 [0,32; 0,84]	bd
Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku)**						
Od momentu uzyskania CR1	360	28,1 mies. [bd]	357	14,1 mies. [bd]	0,66 [0,52; 0,85]	0,001
Od momentu uzyskania CR1 z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloHSCT	360	20,7 mies. [bd]	357	14,5 mies. [bd]	0,72 [0,54; 0,97]	0,015
Od momentu rozpoczęcia leczenia podtrzymującego z cenzurowaniem w momencie zakończenia leczenia podtrzymującego	115	NE [bd]	79	NE [bd]	0,71 [0,43; 1,18]	0,095
Od momentu zakończenia leczenia podtrzymującego	96	NE [bd]	73	NE [bd]	1,37 [0,60; 3,10]	0,775

CR1 – pierwsza całkowita remisja (ang. *first complete remission*); NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*) definiowane jako czas od momentu uzyskania CR do nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu

* Dane pochodzą z raportu EMA.

** Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017.

a) CR osiągnięta do lub w 60. dniu leczenia.
b) Bez spełnienia warunku osiągnięcia CR do lub w 60. dniu leczenia.
c) DFS oceniane po otrzymaniu alloHSCT.

d) Dane z publikacji Larson 2017. Do nieplanowanej analizy post-hoc włączono 174 pacjentów, którzy osiągnęli CR do lub w 60. dniu leczenia i rozpoczęli terapię podtrzymującą.

Tabela 36.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS-rate) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem dwóch różnych definicji całkowitej remisji (CR)

Punkt końcowy	Czas od randomizacji	MIDO		PLC	
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
EFS-rate (CR określona w protokole) ^a	4 lata	360	28% [24; 33]	357	21% [16; 25]
EFS-rate (CR o poszerzonej definicji) ^b	4 lata	360	33% [28; 38]	357	23% [19; 28]

EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku)

a) CR osiągnięta do lub w 60. dniu leczenia.
b) CR osiągnięta w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania terapii.

Tabela 37.

Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS-rate) oraz przeżyciem wolnym od choroby (DFS-rate) w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)

Czas od randomizacji/osiągnięcia CR/zakończenia etapu leczenia*	MIDO	PLC	RR [95%CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
EFS-rate ogółem				
1 rok	169/360 (47%)	118/357 (33%)	1,42 [1,18; 1,71]	NNT = 8 [5; 15]

Czas od randomizacji/ osiągnięcia CR/ zakończenia etapu leczenia*	MIDO	PLC	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
3 lata	115/360 (32%)	82/357 (23%)	1,39 [1,09; 1,77]	NNT = 12 [7; 41]
5 lat	112/360 (31%)	75/357 (21%)	1,48 [1,15; 1,91]	NNT = 10 [7; 27]
EFS-rate z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloH SCT				
1 rok	166/360 (46%)	111/357 (31%)	1,48 [1,23; 1,79]	NNT = 7 [5; 13]
3 lata	104/360 (29%)	82/357 (23%)	1,26 [0,98; 1,61]	0,06 [-0,005; 0,12]
5 lat	101/360 (28%)	75/357 (21%)	1,34 [1,03; 1,73]	NNT = 15 [8; 130]
DFS-rate od momentu uzyskania CR1				
1 rok	252/360 (70%)	193/357 (54%)	1,29 [1,15; 1,46]	NNT = 7 [5; 12]
3 lata	176/360 (49%)	136/357 (38%)	1,28 [1,08; 1,52]	NNT = 10 [6; 28]
5 lat	173/360 (48%)	129/357 (36%)	1,33 [1,12; 1,58]	NNT = 9 [6; 22]
DFS-rate od momentu uzyskania CR1 z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloH SCT				
1 rok	245/360 (68%)	189/357 (53%)	1,29 [1,14; 1,45]	NNT = 7 [5; 13]
3 lata	158/360 (44%)	139/357 (39%)	1,13 [0,95; 1,34]	0,05 [-0,02; 0,12]
5 lat	158/360 (44%)	132/357 (37%)	1,19 [0,99; 1,42]	0,07 [-0,003; 0,14]
DFS-rate od momentu rozpoczęcia leczenia podtrzymującego z cenzurowaniem w momencie zakończenia leczenia podtrzymującego				
6 mies.	91/115 (79%)	59/79 (75%)	1,06 [0,90; 1,24]	0,04 [-0,08; 0,17]
10 mies.	83/115 (72%)	53/79 (67%)	1,08 [0,89; 1,30]	0,05 [-0,08; 0,18]
DFS-rate od momentu zakończenia leczenia podtrzymującego				
1 rok ^a	74/96 (77%)	66/73 (91%)	0,85 [0,75; 0,97]	NNH = 7 [4; 39]
3 lata	72/96 (75%)	58/73 (80%)	0,94 [0,80; 1,11]	-0,04 [-0,17; 0,08]
5 lat	72/96 (75%)	53/73 (72%)	1,03 [0,86; 1,24]	0,02 [-0,11; 0,16]

CR1 – pierwsza ca kowita remisja (ang. *first complete remission*); DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*) definiowane jako czas od momentu uzyskania CR do nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku).

* W zależności od punktu końcowego określonego w szarych wierszach.

a) Zgodnie z publikacją Larson 2017, gdzie do nieplanowanej analizy post-hoc włączono 174 pacjentów, którzy osiągnęli CR do lub w 60. dniu leczenia i rozpoczęli terapię podtrzymującą, odsetki pacjentów z DFS-rate 1 rok od momentu zakończenia leczenia podtrzymującego wynosiły 75% vs 91% dla MIDO vs PLC.

Tabela 38.

Uzyskanie remisji choroby w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC z uwzględnieniem różnych definicji całkowitej remisji (CR) oraz faz leczenia (dane szczegółowe)

Punkt końcowy	MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR w trakcie leczenia indukującego^a				
CR ogółem*	234/360 (65%)	207/357 (58%)	1,12 [0,998; 1,26]	0,07 [-0,001; 0,14] ^b
CR do końca 1. cyklu leczenia indukującego*	186/355 (52%)	154/354 (43%)	1,20 [1,03; 1,41]	NNT = 12 [7; 64]
CR do końca 2. cyklu leczenia indukującego*	48/81 (59%)	53/101 (52%)	1,13 [0,87; 1,46]	0,07 [-0,08; 0,21]

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (*cut-off*: 7 marca 2016 roku), chyba że zaznaczono inaczej. Wyniki dla CR ogółem oraz brak CR raportowano w przeliczeniu na liczbę pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych ramion w badaniu, natomiast wyniki dla CR w poszczególnych okresach leczenia raportowano w przeliczeniu na liczbę pacjentów, którzy otrzymali/zaprzestali terapię w analizowanym okresie czasu.

* Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku).

a) Bez spełnienia warunku osiągnięcia CR do lub w 60. dniu leczenia.

b) Wartość p raportowana w publikacji 0,027.

Tabela 39.

Skumulowana częstość nawrotów (CIR, ang. *cumulative incidence of relapse*) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC

Uwzględniając przebycie alloHSCT	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR określoną w protokole^a						
TAK	212	NE [NE; NE]	191	NE [NE; NE]	0,87 [0,63; 1,19]	0,34
NIE	212	NE [NE; 27,3]	191	37,1 [NE; 15,5]	0,77 [0,58; 1,03]	0,08
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR w trakcie leczenia indukującego^b						
TAK	234	NE [NE; NE]	207	NE [NE; NE]	0,81 [0,60; 1,10]	0,18
NIE	234	NE [NE; 37,2]	207	29,0 [NE; 14,6]	0,72 [0,55; 0,94]	0,02

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*) Dane pochodzą z publikacji Stone 2017b (analiza post-hoc)

a) CR osiągnięta do lub w 60. dniu leczenia.

b) Bez spełnienia warunku osiągnięcia CR do lub w 60. dniu leczenia.

D.2. Ekspozycja na leczenie

W trakcie analizy wyników (*cut-off*: 7 marca 2016 roku) żaden pacjent nie otrzymywał już leczenia. Leczenie MIDO zostało zakończone przez ostatniego pacjenta w sierpniu 2013 roku. Mediana czasu trwania leczenia w grupie DA + MIDO wyniosła 3 miesiące. U 21% osób z grupy badanej oraz 15% chorych z grupy kontrolnej czas trwania leczenia wynosił co najmniej 12 miesięcy.

Tabela 40.

Pacjenci biorący udział w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC

Kontynuowanie terapii	Leczenie indukujące		Leczenie konsolidujące		Leczenie podtrzymujące	
	DA + MIDO	DA + PLC	HD AraC + MIDO	HD AraC + PLC	MIDO	PLC
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli przypisanego leczenia	5/360 (1%)	3/357 (1%)	124/355 (35%)	144/354 (41%)	111/231 (48%)	125/210 (60%)
Pacjenci którzy otrzymali przypisane leczenie	355/360 (99%)	354/357 (99%)	231/355 (65%)	210/354 (59%)	120/231 (52%)	85/210 (40%)
Pacjenci, którzy otrzymali 2. cykl przypisanego leczenia^a	81/355 (23%)	101/354 (29%)	ND	ND	ND	ND
Pacjenci, którzy ukończyli przypisane leczenie	274/355 (77%)	264/354 (75%)	129/231 (56%)	103/210 (49%)	69/120 (58%)	51/85 (60%)

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (*cut-off*: 7 marca 2016 roku).

a) Dotyczy tylko leczenia indukującego.

Tabela 41.
Ekspozycja na leczenie w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC

Etap badania	MIDO			PLC		
	N	Mediana (zakres)	Średnia	N	Mediana (zakres)	Średnia
Dane z raportu EUnetHTA 2017^a						
Ogółem	355	42 dni (bd)	136 dni	bd	bd	bd
Leczenie indukujące	355	14 dni (bd)	14 dni	bd	bd	bd
Leczenie konsolidujące*	231	56 dni (bd)	41 dni	bd	bd	bd
Leczenie podtrzymujące**	120	336 dni (bd)	262 dni	bd	bd	bd
Dane z raportu EMA^b						
Ogółem	355	42 dni (2–576)	bd	354	34 dni (1–465)	bd
Leczenie podtrzymujące**	120	11 mies. (16–520 dni)	bd	85	11 mies. (22–381 dni)	bd

* Grupa badana: HD AraC + MIDO, grupa kontrolna: HD AraC + PLC.

** Grupa badana: MIDO, grupa kontrolna: PLC.

a) Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku).

b) Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku).

Tabela 42.
Odsetki pacjentów, którzy otrzymali alloHSCT w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC

Pacjenci, którzy otrzymali alloHSCT	MIDO	PLC	Wartość p
Ogółem	213/360 (59%)	196/357 (55%)	0,26
W trakcie CR1	101/360 (28%)	81/357 (23%)	0,10

CR1 – pierwsza ca kowita remisja (ang. *first complete remission*)

Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (*cut-off*: 7 marca 2016 roku).

D.3. Bezpieczeństwo terapii

Tabela 43.
Czas powrotu bezwzględnej liczby neutrofilii oraz płytek krwi do określonych wartości w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC*

Parametr	MIDO	PLC
Czas powrotu bezwzględnej liczby neutrofilii do wartości >500/μl	26 dni (IQR: 24–30)	26 dni (IQR: 22–31)
Czas powrotu liczby płytek krwi do wartości >100 000/μl	21 dni (IQR: 19–23)	21 dni (IQR: 19–24)

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

* Dotyczy tylko pacjentów którzy uzyskali CR określoną w protokole.

D.3.1. Ogółem

Ze względu na rozbieżności prezentowano dane pochodzące z różnych źródeł (EMA, EuNetHTA, clinicaltrials.gov).

Tabela 44.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)

Przyczyna zaprzestania terapii	Leczenie indukujące				Leczenie konsolidujące				Leczenie podtrzymujące			
	DA + MIDO	DA + PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]	HD AraC + MIDO	HD AraC + PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Monoterapia MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Dane z raportu clinicaltrials.gov^a												
SAE ogółem^b	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
Dane z raportu EMA^c												
AE ogółem	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
AE 3–4. stopnia	344/345 (100%)	329/329 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	-0,003 [-0,01; 0,01]	225/227 (99%)	204/205 (100%)	1,00 [0,98; 1,01]	-0,004 [-0,02; 0,01]	50/120 (42%)	40/85 (47%)	0,89 [0,65; 1,21]	-0,05 [-0,19; 0,08]
SAE 3–4. stopnia	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	14/120 (12%)	9/85 (11%)	1,10 [0,50; 2,43]	0,01 [-0,08; 0,10]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
Zgony w trakcie leczenia ogółem^e	14/345 (4%)	11/329 (3%)	1,21 [0,56; 2,63]	0,01 [-0,02; 0,04]	1/227 (<1%)	9/205 (4%)	0,10 [0,01; 0,79]	NNT = 26 [15; 99]	0/120 (0%)	1/85 (1%)	0,24 [0,01; 5,75]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zgony (podejrzewany związek z leczeniem)^g	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
Zgony w ciągu 30 dni od momentu otrzymania alloHSCT	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
Zgony w ciągu 100 dni od momentu otrzymania alloHSCT	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND

Przyczyna zaprzestania terapii	Leczenie indukujące				Leczenie konsolidujące				Leczenie podtrzymujące			
	DA + MIDO	DA + PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]	HD AraC + MIDO	HD AraC + PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Monoterapia MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Dodatkowa lub przedłużona hospitalizacja w trakcie 1. cyklu	184/345 (53%)	166/329 (50%)	1,06 [0,91; 1,22]	0,03 [-0,05; 0,10]	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
Dodatkowa lub przedłużona hospitalizacja w trakcie 2. cyklu	46/81 (57%)	45/101 (45%)	1,27 [0,95; 1,70]	0,12 [-0,02; 0,27]	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
Dane z raportu EUnetHTA 2017ⁱ												
AE 3–4. stopnia	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	49/120 (41%)	40/85 (47%)	0,87 [0,64; 1,19]	-0,06 [-0,20; 0,08]
SAE 3–4. stopnia	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	16/120 (13%) ^j	10/85 (12%) ^j	1,13 [0,54; 2,37]	0,02 [-0,08; 0,11]
AE 3–4. stopnia (podejrzewany związek z leczeniem)^k	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	NR	NR	ND	ND
AE 3–4. stopnia prowadzące do wycofania zgody przez pacjenta	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	4/120 (3%)	4/85 (5%)	0,71 [0,18; 2,75]	-0,01 [-0,07; 0,04]
AE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND

NR – nie odnotowano (ang. *not reported*);

a) Dane pochodzą z raportu clinicaltrials.gov (NCT00651251). Do analizy bezpieczeństwa włączono 709 pacjentów. Brak danych o okresie obserwacji.

b) Dotyczy tylko leczenia indukującego oraz konsolidującego.

c) Dane pochodzą z raportu EMA. Do analizy bezpieczeństwa włączono 680 pacjentów. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku).

d) U 2 pacjentów przyczyną zaprzestania terapii było zakażenie.

e) Wyniki spójne z raportem EUnetHTA 2017. Doda kowa informacja z raportu EUnetHTA 2017: 3 zgony spowodowane były progresją choroby (1 zgon w grupie badanej oraz 2 zgony w grupie kontrolnej), przyczyną pozostałych zgonów były głównie infekcje.

f) U 6 pacjentów z grupy badanej oraz 8 pacjentów z grupy kontrolnej przyczyną zgonu było zakażenie (grupa badana: posocznica u 4 pacjentów, infekcyjne zapalenie okrężnicy oraz wstrząs septyczny – każdy u 1 pacjenta, grupa kontrolna: posocznica u 6 pacjentów, infekcyjne zapalenie okrężnicy oraz wstrząs septyczny – każdy u 1 pacjenta).

g) Zgony, co do których istnieje podejrzenie, że są związane ze stosowanym leczeniem (ang. *on-treatment deaths suspected to be related to study drug*).

h) Wyniki spójne z raportem EUnetHTA 2017. Dodatkowa informacja z raportu EUnetHTA 2017: Przyczyny zgonów: posocznica u 2 pacjentów oraz niewydolność wielonarządowa, infekcyjne zapalenie okrężnicy, ostra niewydolność oddechowa, zapalenie okrężnicy, zawał mięśnia sercowego, posocznica neutropeniczna, krwotok płucny i wstrząs septyczny – każdy u 1 pacjenta.

i) Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017. Do analizy bezpieczeństwa włączono 680 pacjentów. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; *cut-off*: 1 kwietnia 2015 roku). W tabeli przedstawiono jedynie dane nie ujęte w raporcie EMA lub różniące się wynikami.

j) W opisie podano odsetki 12% oraz 11% odpowiednio dla grupy badanej oraz kontrolnej.

k) AE, co do których istnieje podejrzenie, że są związane ze stosowanym leczeniem (ang. *AEs suspected to be related to treatment*).

D.3.2. Poszczególne zdarzenia

Ze względu na rozbieżności prezentowano dane pochodzące z różnych źródeł (EMA, EuNetHTA).

Tabela 45.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) 3–4. stopnia w badaniu RATIFY (n/N (%)) raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie badanej dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)

Punkt końcowy	Ogółem				Leczenie podtrzymujące			
	MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	Monoterapia MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Gorączka neutropeniczna	53/345 (15%)	53/335 (16%)	0,97 [0,68; 1,38]	-0,005 [-0,06; 0,05]	bd*	bd*	ND	ND
Zmniejszenie liczby neutrofilów	29/345 (8%)	33/335 (10%)	0,85 [0,53; 1,37]	-0,01 [-0,06; 0,03]	3/120 (3%)	1/85 (1%)	2,13 [0,22; 20,08]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zakażenie związane z urządzeniem medycznym	23/345 (7%)	12/335 (4%)	1,86 [0,94; 3,68]	0,03 [-0,002; 0,06]	bd	bd	ND	ND
Zmniejszenie liczby płytek krwi	23/345 (7%)	28/335 (8%)	0,80 [0,47; 1,36]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0/120 (0%)	2/85 (2%)	0,14 [0,01; 2,92]	-0,02 [-0,06; 0,01]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	23/345 (7%)	23/335 (7%)	0,97 [0,56; 1,70]	-0,002 [-0,04; 0,04]	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND
Posocznica	16/345 (5%)	14/335 (4%)	1,11 [0,55; 2,24]	0,005 [-0,03; 0,04]	bd	bd	ND	ND
Obniżenie stężenia hemoglobiny	12/345 (3%)	9/335 (3%)	1,29 [0,55; 3,03]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND
Niedociśnienie	12/345 (3%)	1/335 (<1%)	11,65 [1,52; 89,12]	NNH = 31 [19; 86]	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND
Zakażenie z neutropenią	12/345 (3%)	6/335 (2%)	1,94 [0,74; 5,11]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	bd	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc	11/345 (3%)	8/335 (2%)	1,34 [0,54; 3,28]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	1/85 (1%)	ND	ND
Złuszczające zapalenie skóry	10/345 (3%)	1/335 (<1%)	9,71 [1,25; 75,44]	NNH = 38 [22; 135]	bd	bd	ND	ND
Posocznica neutropeniczna	10/345 (3%)	1/335 (<1%)	9,71 [1,25; 75,44]	NNH = 38 [22; 135]	bd	bd	ND	ND
Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej	9/345 (3%)	1/335 (<1%)	8,74 [1,11; 68,60]	NNH = 43 [24; 188]	1/120 (1%)	0/85 (0%)	2,13 [0,09; 51,72]	0,01 [-0,02; 0,03]
Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	8/345 (2%)	3/335 (1%)	2,59 [0,69; 9,68]	0,01 [-0,005; 0,03]	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND
Hipokaliemia	8/345 (2%)	3/335 (1%)	2,59 [0,69; 9,68]	0,01 [-0,005; 0,03]	bd	bd	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Leczenie podtrzymujące			
	MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	Monoterapia MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zakażenie	8/345 (2%)	3/335 (1%)	2,59 [0,69; 9,68]	0,01 [-0,005; 0,03]	1/120 (1%)	0/85 (0%)	2,13 [0,09; 51,72]	0,01 [-0,02; 0,03]
Leukopenia	8/345 (2%)	7/335 (2%)	1,11 [0,41; 3,03]	0,002 [-0,02; 0,02]	1/120 (1%)	0/85 (0%)	2,13 [0,09; 51,72]	0,01 [-0,02; 0,03]
Niewydolność nerek	8/345 (2%)	2/335 (1%)	3,88 [0,83; 18,16]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd	bd	ND	ND
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	7/345 (2%)	3/335 (1%)	2,27 [0,59; 8,69]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	bd	ND	ND
Zapalenie okrężnicy	7/345 (2%)	9/335 (3%)	0,76 [0,28; 2,00]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND
Hipoksja	7/345 (2%)	0/335 (0%)	14,57 [0,84; 254,04]	NNH = 49 [27; 227]	bd	bd	ND	ND

Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017. Do analizy bezpieczeństwa włączono 680 pacjentów. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku).

* W dokumencie źródłowym puste pole.

Tabela 46.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) 3–4. stopnia w badaniu RATIFY (n/N (%)) raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie badanej dla porównania MIDO vs PLC (dane szczegółowe)

Punkt końcowy	Ogółem				Leczenie podtrzymujące			
	MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	Monoterapia MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Gorączka neutropeniczna	54/345 (16%)	53/335 (16%)	0,99 [0,70; 1,40]	-0,002 [-0,06; 0,05]	bd	bd	ND	ND
Zmniejszenie liczby neutrofilów	28/345 (8%)	33/335 (10%)	0,82 [0,51; 1,33]	-0,02 [-0,06; 0,03]	3/120 (3%)	1/85 (1%)	2,13 [0,22; 20,08]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	24/345 (7%)	28/335 (8%)	0,83 [0,49; 1,41]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0/120 (0%)	2/85 (2%)	0,14 [0,01; 2,92]	-0,02 [-0,06; 0,01]
Obniżenie stężenia hemoglobiny	12/345 (3%)	9/335 (3%)	1,29 [0,55; 3,03]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND
Złuszczające zapalenie skóry	10/345 (3%)	1/335 (<1%)	9,71 [1,25; 75,44]	NNH = 38 [22; 135]	bd	bd	ND	ND
Zakażenie związane z urządzeniem medycznym	23/345 (7%)	13/335 (4%)	1,72 [0,89; 3,33]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd	bd	ND	ND
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	23/345 (7%)	23/335 (7%)	0,97 [0,56; 1,70]	-0,002 [-0,04; 0,04]	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND
Posocznica	16/345 (5%)	14/335 (4%)	1,11 [0,55; 2,24]	0,005 [-0,03; 0,04]	bd	bd	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc	11/345 (3%)	8/335 (2%)	1,34 [0,54; 3,28]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	bd	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Leczenie podtrzymujące			
	MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	Monoterapia MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Niedociśnienie	10/345 (3%)	1/335 (<1%)	9,71 [1,25; 75,44]	NNH = 38 [22; 135]	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND
Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej	9/345 (3%)	1/335 (<1%)	8,74 [1,11; 68,60]	NNH = 43 [24; 188]	1/120 (1%)	0/85 (0%)	2,13 [0,09; 51,72]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zakażenie z neutropenią	9/345 (3%)	6/335 (2%)	1,46 [0,52; 4,05]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	bd	ND	ND
Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	8/345 (2%)	3/335 (1%)	2,59 [0,69; 9,68]	0,01 [-0,005; 0,03]	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND
Zakażenie	8/345 (2%)	3/335 (1%)	2,59 [0,69; 9,68]	0,01 [-0,005; 0,03]	1/120 (1%)	0/85 (0%)	2,13 [0,09; 51,72]	0,01 [-0,02; 0,03]
Leukopenia	8/345 (2%)	7/335 (2%)	1,11 [0,41; 3,03]	0,002 [-0,02; 0,02]	1/120 (1%)	0/85 (0%)	2,13 [0,09; 51,72]	0,01 [-0,02; 0,03]
Posocznica neutropeniczna	8/345 (2%)	1/335 (<1%)	7,77 [0,98; 61,77]	NNH = 49 [26; 304]	bd	bd	ND	ND
Niewydolność nerek	8/345 (2%)	2/335 (1%)	3,88 [0,83; 18,16]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd	bd	ND	ND
Zapalenie okrężnicy	7/345 (2%)	9/335 (3%)	0,76 [0,28; 2,00]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND

Dane pochodzą z raportu EMA. Do analizy bezpieczeństwa włączono 680 pacjentów. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku).
W tabeli przedstawiono najpierw przewidywane AE, a następnie nieprzewidywane AE, uszeregowane malejąco wg częstości występowania.

D.4. Analiza w podgrupach w zależności od obecności mutacji NPM1

D.4.1. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite różniło się istotnie statystycznie pomiędzy podgrupami analizowanymi w zależności od statusu NPM1/FLT3-ITD ($p = 0,001$).

Tabela 47.

Przeżycie całkowite (OS) badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC oraz dla populacji w badaniu ogółem (analiza w podgrupach w zależności od statusu NPM1/FLT3-ITD)

Podgrupa	DA + MIDO		DA + PLC		Wartość p	Populacja ogółem	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)		N	Mediana (zakres)
Ogółem							
NPM1 ^{mut} /FLT3-ITD ^{low}	38	bd	47	bd	NS	85	NR (bd)
NPM1 ^{mut} /FLT3-ITD ^{high}	79	bd	80	bd	NS	159	27 mies. (bd)
NPM1 ^{wt} /FLT3-ITD ^{low}	47	bd	28	bd	NS	75	20 mies. (bd)
NPM1 ^{wt} /FLT3-ITD ^{high}	60	26 mies. (bd)	49	14 mies. (bd)	0,025	109	17 mies. (bd)
Z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloH SCT							
NPM1 ^{mut} /FLT3-ITD ^{low}	38	NE (bd)	47	NE (bd)	0,038	85	bd
NPM1 ^{mut} /FLT3-ITD ^{high}	79	NE (bd)	80	18 mies. (bd)	0,032	159	bd
NPM1 ^{wt} /FLT3-ITD ^{low}	47	bd	28	bd	NS	75	bd
NPM1 ^{wt} /FLT3-ITD ^{high}	60	19 mies. (bd)	49	17 mies. (bd)	0,2	109	bd

ITD^{high} – mutacja ITD z wysokim mianem zmutowanego genu ($\geq 0,5$); ITD^{low} – mutacja ITD z niskim mianem zmutowanego genu ($< 0,5$); NPM1^{mut} – mutacja genu nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1*); NPM1^{wt} – prawidłowy gen nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1*); NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Döhner 2017. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 59 mies. (42–81). Dane dotyczące statusu NPM1/FLT3-ITD dostępne były dla 428 pacjentów.

Tabela 48.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od statusu NPM1)

Podgrupa	N	HR [95%CI]
NPM1 ^{mut}	324	0,72 [0,52; 1,01]
NPM1 ^{wt}	239	0,74 [0,54; 1,03]

NPM1^{mut} – mutacja genu nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1*); NPM1^{wt} – prawidłowy gen nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1*);

Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81). Dane dotyczące statusu NPM1 dostępne były dla 563 pacjentów.

D.4.2. Progresa choroby

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) różniło się istotnie statystycznie pomiędzy podgrupami analizowanymi w zależności od statusu NPM1/FLT3-ITD ($p = 0,001$).

Tabela 49.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC oraz dla populacji w badaniu ogółem (analiza w podgrupach w zależności od statusu NPM1/FLT3-ITD)

Podgrupa	DA + MIDO		DA + PLC		Wartość p	Populacja ogółem	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)		N	Mediana (zakres)
NPM1^{mut}/FLT3-ITD^{low}	38	bd	47	bd	NS	85	16 mies. (bd)
NPM1^{mut}/FLT3-ITD^{high}	79	bd	80	bd	NS	159	8 mies. (bd)
NPM1^{wt}/FLT3-ITD^{low}	47	bd	28	bd	NS	75	4 mies. (bd)
NPM1^{wt}/FLT3-ITD^{high}	60	8 mies. (bd)	49	3 mies. (bd)	0,016	109	4 mies. (bd)

EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR określonej w protokole; ITD^{high} – mutacja ITD z wysokim mianem zmutowanego genu ($\geq 0,5$); ITD^{low} – mutacja ITD z niskim mianem zmutowanego genu ($< 0,5$); NPM1^{mut} – mutacja genu nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1*); NPM1^{wt} – prawidłowy gen nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1*);

Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Döhner 2017. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 59 mies. (42–81). Dane dotyczące statusu NPM1/FLT3-ITD dostępne były dla 428 pacjentów.

Tabela 50.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania MIDO vs PLC (analiza w podgrupach w zależności od statusu NPM1)

Podgrupa	N	HR [95%CI]
NPM1^{mut}	324	0,73 [0,56; 0,96]
NPM1^{wt}	239	0,72 [0,53; 0,96]

EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR określonej w protokole; NPM1^{mut} – mutacja genu nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1*); NPM1^{wt} – prawidłowy gen nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1*);

Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81). Dane dotyczące statusu NPM1 dostępne były dla 563 pacjentów.

ANEKS E. SCHEMAT DA Z KLADRYBINĄ

W niniejszym rozdziale ujęto dodatkowo analizę dwóch badań dla schematów DAC vs DA stosowanych w ramach terapii indukującej zidentyfikowanych w ramach przeszukania systematycznego. Odnalezione w ramach tego samego przeszukania badanie Pluta 2017⁴, ze względu na odmienne dawkowanie DNR oraz AraC w porównaniu z badaniami Hołowiecki 2004, Hołowiecki 2012 oraz badaniem RATIFY – zostało wykluczone z niniejszej analizy dodatkowej.

Tabela 51.
Publikacje dla kladrybiny

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Hołowiecki 2004			
1.	Hołowiecki 2004a	Publikacja pełnotekstowa	[42]
2.	Hołowiecki 2004b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[43]
3.	Hołowiecki 2006	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[44]
4.	Grosicki 2007	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[45]
5.	Hołowiecki 2005a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[46]
Hołowiecki 2012			
6.	Hołowiecki 2012	Publikacja pełnotekstowa	[47]
7.	Hołowiecki 2005b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[48]
8.	Hołowiecki 2008	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[49]
9.	Hołowiecki 2009	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[50]
10.	Hołowiecki 2011	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[51]

E.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Hołowiecki 2004
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy w układzie grup równoległych. Badanie kliniczne porównujące skuteczność schematu DAC w porównaniu do DA u nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML. Mediana okresu obserwacji w grupie DAC oraz DA wynosiła ogółem 18 mies.^a</p>
Kryteria włączenia
<p>1) Zdiagnozowane AML wg klasyfikacji FAB (dopuszczalne występowanie w przeszłości zespołu mielodysplastycznego); 2) Oznaczenie immunofenotypów; 3) Wiek: 16–60 lat; 4) Uzyskanie świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu; 5) Pobranie próbek krwi do badań cytogenetycznych oraz biologii molekularnej</p>

⁴ Pluta, Agnieszka; Robak, Tadeusz; Wrzesien-Kus, Agata; Katarzyna Budziszewska, Bożena; Sulek, Kazimierz; Wawrzyniak, Ewa; Czemerska, Magdalena; Zwolinska, Malgorzata; Golos, Aleksandra; Hołowiecka-Goral, Aleksandra; Kyrz-Krzemien, Slawomira; Piszcz, Jaroslaw; Kloczko, Janusz; Mordak-Domagala, Monika; Lange, Andrzej; Razny, Malgorzata; Madry, Krzysztof; Wiktor-Jedrzejczak, Wieslaw; Grosicki, Sebastian; Butrym, Aleksandra; Kuliczowski, Kazimierz; Warzocha, Krzysztof; Hołowiecki, Jerzy; Giebel, Sebastian; Szydio, Richard; Wierzbowska, Agnieszka. Am J Hematol. 2017 Apr;92(4):359-366. doi: 10.1002/ajh.24654. Epub 2017 Feb 13.

Hołowiecki 2004		
Kryteria wykluczenia		
1) Podtyp M3 w klasyfikacji FAB z rearanżacją PML/RAR- α i/lub t(15;17); 2) Niski stan sprawności (<40% wg skali Karnofsky'ego); 3) Uprzednio stosowana chemioterapia lub radioterapia bez względu na powód; 4) Poważne zaburzenia czynności narządów; 5) Cięża		
POPULACJA	DAC	DA
Liczebność grup	200	200
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	44 (16–60)	46 (17–60)
Płeć (%)	Kobiety	51%
	Mężczyźni	49%
Rasa (%)	Biała	100% ^b
	Inna	0%
WBC w momencie diagnozy ($\times 10^9/L$; mediana (zakres))	18,5 (0,7–438,5)	23,6 (0,8–500)
Zespół mielodysplastyczny w wywiadzie (%)	15%	14%
Hepatomegalia (%)	24%	28%
Splenomegalia (%)	22%	25%
Limfadenopatia (%)	28%	28%
Podtyp mutacji FLT3 (%)	TKD	bd
	ITD	bd
Mutacja NPM1 (%)	bd	bd
Klasyfikacja FAB (%)	M0	4%
	M1	25%
	M2	28%
	M4	34%
	M5	7%
	M6	3%
	M7	1%
Kariotyp ^c (%)	Korzystny	8%
	Pośredni	41%
	Niekorzystny	13%
	Nieokreślony	39%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia indukującego	DAC, CLAG ^d	DA, CLAG ^d
Dawkowanie	DAC: • DNR: 60 mg/m ² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • AraC: 200 mg/m ² c.i./dobę (1–7. dzień cyklu) • CL: 5 mg/m ² /dobę (1–5. dzień cyklu) CLAG ^d :	DA: • DNR: 60 mg/m ² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • AraC: 200 mg/m ² c.i./dobę (1–7. dzień cyklu) CLAG ^d :

Hołowiecki 2004		
	<ul style="list-style-type: none"> • CL: 5 mg/m² i.v./dobę (1–5. dzień cyklu) • HD AraC: 2 g/m² i.v./dobę (1–5. dzień cyklu) • G-CSF: 5 µg/kg/dobę (0–5. dzień cyklu) 	<ul style="list-style-type: none"> • CL: 5 mg/m² i.v./dobę (1–5. dzień cyklu) • HD AraC: 2 g/m² i.v./dobę (1–5. dzień cyklu) • G-CSF: 5 µg/kg/dobę (0–5. dzień cyklu)
Okres leczenia	1 lub 2 cykle	1 lub 2 cykle
Schemat leczenia konsolidującego	HAM, HD AraC + CL	HAM, HD AraC
Dawkowanie	<p>HAM (1. cykl leczenia konsolidującego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • HD AraC: 1,5 g/m² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • MIT: 10 mg/m²/dobę (3–5. dzień cyklu) <p>HD AraC + CL (2. cykl leczenia konsolidującego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • HD AraC: 2 g/m² i.v. co 12h (1., 3., 5. dzień cyklu) • CL: 5 mg/m² i.v./dobę (1., 3., 5. dzień cyklu) 	<p>HAM (1. cykl leczenia konsolidującego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • HD AraC: 1,5 g/m² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • MIT: 10 mg/m²/dobę (3–5. dzień cyklu) <p>HD AraC (2. cykl leczenia konsolidującego):</p> <p>2 g/m² i.v. co 12h (1., 3., 5. dzień cyklu)</p>
Okres leczenia	bd	bd
Dalsze leczenie	DAC zamiennie z 6-tioguanina + AraC + CL, alloHSCT lub autoHSCT^e	DA zamiennie z 6-tioguanina + AraC, alloHSCT lub autoHSCT^e
Dawkowanie	<p>DAC oraz 6-tioguanina + AraC + CL (na zmianę co 2. mies.):^e</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR: 45 mg/m² i.v./dobę (1. dzień cyklu) • AraC: 100 mg/m² s.c. co 12h (1–5. dzień cyklu) • 6-tioguanina: 100 mg/m² p.o./dobę (1–5. dzień cyklu) • CL: 5 mg/m² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu, ty ko podczas pierwszych 4 mies. leczenia) 	<p>DA oraz 6-tioguanina + AraC (na zmianę co 2. mies.):^e</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR: 45 mg/m² i.v./dobę (1. dzień cyklu) • AraC: 100 mg/m² s.c. co 12h (1–5. dzień cyklu) • 6-tioguanina: 100 mg/m² p.o./dobę (1–5. dzień cyklu)
Okres leczenia	2 lata	2 lata
Okres obserwacji	Mediana: 18 mies. ^a	
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> • Antybiotyki • Wspomagające metody leczenia (transfuzja PRBC, transfuzja płytek krwi) • G-CSF (dla pacjentów >50 roku życia bez ekspresji odpowiednich receptorów powierzchniowych CD114 na białkach blastycznych lub w przypadku ciężkich zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych lub przedłużonego odzyskiwania granulocytów) 	
Cross-over	Brak	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Odsetek pacjentów z całkowitą remisją (CR) po 1. cyklu leczenia indukującego	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna 1:1, ze stratyfikacją ze względu na wiek (<40 vs ≥40 lat), ośrodki badawcze oraz podtypy FAB	
Ukrycie kodu randomizacji	Bd	
Zaslepienie	Bd	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: ITT	

Hołowiecki 2004

Utrata z badania n (%)	Przeptyw pacjentów w badaniu opisano w tabeli poniżej (Tabela 52) Żaden pacjent nie został wycofany z badania, nie podano informacji o zaprzestaniu terapii	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	NIE, brak informacji o zaprzestaniu terapii, schemat przepływu pacjentów w badaniu przedstawiony w publikacji zawiera dane rozbieżne z tekstem oraz tabelą zamieszczoną w publikacji	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niejasne
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niejasne
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
Sponsor badania	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	ryzyko innych błędów	Niskie
	Komitet Badań Naukowych (częściowe wsparcie przez grant)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja (CR) po 1. cyklu leczenia indukującego oraz ogółem po leczeniu indukującym definiowana jako poziom ANC $\geq 1,8 \times 10^9/L$, PLT $\geq 100 \times 10^9/L$, $< 5\%$ blastów w szpiku kostnym, nieobecne blasty w krwi obwodowej, brak chorób pozaszpikowych oraz poziom hemoglobiny (Hb) $\geq 6,8$ mmol/l przed rozpoczęciem terapii konsolidującej, • Przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu, • Przeżycie wolne od białaczki (LFS) definiowane jako czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu w czasie CR, • Toksyczność hematologiczna oraz niehematologiczna 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Toksyczność terapii (kryteria WHO) 	

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); alloHSCt – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); ANC – całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych/całkowita liczba neutrofilów (ang. *all neutrophil count*); AraC – cytarabina (ang. *cytarabine*); autoHSCt – autogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); c.i. – ciągły wlew (ang. *continuous infusion*); CL – kładrybina (ang. *cladribine*); CLAG – kładrybina + cytarabina + G-CSF; CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*); DA – daunorubicyna + cytarabina; DAC – daunorubicyna + cytarabina + kładrybina; DNR – daunorubicyna (ang. *daunorubicin*); G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor*); FAB – klasyfikacja Francusko-Amerykańsko-Brytyjska (ang. *French-American-British criteria*); FLT3 – mutacje w genie FLT3 (locus 13q12) kodującym receptorową kinazę tyrozynową FLT3 (ang. *fms-like tyrosine kinase 3*); FLT3 ITD/TKD – stała aktywacja receptora FLT3, której przyczyną jest wewnątrz tandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*); HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina (ang. *high dose cytarabine*); i.v. – podanie dożylnie (ang. *intravenous*); MIT – mitoksantron; PRBC – koncentrat obwodowych krwinek czerwonych (ang. *peripheral red blood cells concentrate*); (PLT – płytki krwi (trombocyty); PML – gen białaczki promielocytowej (ang. *promyelocytic leukemia*); RAR- α – receptor kwasu retinowego alfa (ang. *retinoic acid receptor alpha*); p.o. – podanie doustne (ang. *per os*); s.c. – podanie przezskórnym (ang. *subcutaneously*)

a) Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 1,5 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

b) W badaniu brali udział pacjenci z ośrodków hematologicznych w Polsce. Założono, że populacja polska to w 100% rasa biała.

c) Sklasyfikowany według kryteriów Southwest Oncology Group (SWOG).

d) Schemat CLAG otrzymywali pacjenci, którzy nie uzyskali remisji po 1. cyklu przypisanego leczenia indukującego oraz pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji po 2. cyklu przypisanego leczenia indukującego. Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą remisję po terapii CLAG byli następnie włączeni do leczenia konsolidującego, natomiast pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji po terapii CLAG byli wykluczani z dalszych etapów badania (otrzymywali alternatywną terapię).

e) Schemat leczenia podtrzymującego był zależny od statusu cytogenetycznego oraz biologicznej charakterystyki pacjenta. Pacjenci z korzystnym karyotypem (t(8;21) oraz inv/del16) oraz pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów do otrzymania przeszczepu komórek krwiotwórczych (HSCT) przez 2 lata otrzymywali terapię DA na przemian co 2. mies. z terapią 6-tioguanina + AraC. Pacjenci z ramienia DAC dodatkowo przez pierwsze 4 mies. leczenia podtrzymującego otrzymywali CL. Wszyscy pozostali pacjenci posiadający odpowiedniego dawcę otrzymywali alloHSCt podczas pierwszej całkowitej remisji, natomiast pacjenci nie posiadający dawcy otrzymywali autoHSCt.

Hołowiecki 2012

Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy w układzie grup równoległych.
Badanie kliniczne porównujące skuteczność schematu DAC oraz schematu DAF* w porównaniu do DA u nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML.

Mediana okresu obserwacji w grupie DAC oraz DA wynosiła ogółem 32,4 mies.^a

Kryteria włączenia

1) Zdiagnozowane AML wg klasyfikacji WHO (dopuszczalne występowanie w przeszłości zespołu mielodysplastycznego); 2) Oznaczenie immunofenotypów; 3) Wiek: 16–60 lat; 4) Pobranie próbek krwi do badań cytogenetycznych oraz biologii molekularnej

Kryteria wykluczenia

1) APL z rearanżacją PML/RAR- α i/lub t(15,17); 2) Niski stan sprawności (<40% wg skali Karnofsky'ego); 3) Uprzednio stosowana chemioterapia lub radioterapia bez względu na powód; 4) Poważne zaburzenia czynności narządów; 5) Cięża

POPULACJA*		DAC	DA
Liczebność grup		222	211
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		48 (18–60)	47 (18–60)
Płeć (%)	Kobiety	50%	51%
	Mężczyźni	50%	50%
Rasa (%)	Biała	100% ^b	100% ^b
	Inna	0%	0%
WBC w momencie diagnozy (x10⁹/L; mediana (zakres))		13,5 (0,78–338)	14,4 (0,2–292)
Zespół mielodysplastyczny w wywiadzie (%)		13%	14%
Hepatomegalia (%)		15%	15%
Splenomegalia (%)		31%	21%
Limfadenopatia (%)		23%	16%
Podtyp mutacji FLT3 (%)	TKD	bd	bd
	ITD	bd	bd
Mutacja NPM1 (%)		bd	bd
Klasyfikacja FAB (%)	M0	6%	6%
	M1	21%	23%
	M2	36%	36%
	M4	26%	24%
	M5	7%	9%
	M6	3%	3%
	M7	1%	1%
Kariotyp^c (%)	Korzystny	8%	7%
	Pośredni	52%	50%
	Niekorzystny	16%	16%
	Nieokreślony	24%	27%

Hołowiecki 2012		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia indukującego	DAC	DA
Dawkowanie	DAC: • DNR: 60 mg/m ² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • AraC: 200 mg/m ² c.i./dobę (1–7. dzień cyklu) • CL: 5 mg/m ² /dobę (1–5. dzień cyklu)	DA: • DNR: 60 mg/m ² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • AraC: 200 mg/m ² c.i./dobę (1–7. dzień cyklu)
Okres leczenia	1 lub 2 cykle	1 lub 2 cykle
Schemat leczenia konsolidującego	HAM, HD AraC	HAM, HD AraC
Dawkowanie	HAM (1. cykl leczenia konsolidującego): • HD AraC: 1,5 g/m ² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • MIT: 10 mg/m ² i.v. /dobę (3–5. dzień cyklu) HD AraC (2. cykl leczenia konsolidującego): 2 g/m ² i.v. co 12h (1., 3., 5. dzień cyklu)	HAM (1. cykl leczenia konsolidującego): • HD AraC: 1,5 g/m ² i.v./dobę (1–3 dzień cyklu) • MIT: 10 mg/m ² i.v./dobę (3–5 dzień cyklu) HD AraC (2. cykl leczenia konsolidującego): 2 g/m ² i.v. co 12h (1, 3, 5 dzień cyklu)
Okres leczenia	2 cykle	2 cykle
Dalsze leczenie	DA zamiennie z 6-tioguanina + AraC, alloHSCT lub autoHSCT ^d	DA zamiennie z 6-tioguanina + AraC, alloHSCT lub autoHSCT ^d
Dawkowanie	DA oraz 6-tioguanina + AraC (na zmianę co 2. mies.): ^d • DNR: 45 mg/m ² i.v./dobę (1. dzień cyklu) • AraC: 100 mg/m ² s.c. co 12h (1–5. dzień cyklu) • 6-tioguanina: 100 mg/m ² p.o./dobę (1–5. dzień cyklu)	DA oraz 6-tioguanina + AraC (na zmianę co 2. mies.): ^d • DNR: 45 mg/m ² i.v./dobę (1. dzień cyklu) • AraC: 100 mg/m ² s.c. co 12h (1–5. dzień cyklu) • 6-tioguanina: 100 mg/m ² p.o./dobę (1–5. dzień cyklu)
Okres leczenia	2 lata	2 lata
Okres obserwacji	Mediana: 32,4 mies. ^a	
Kointerwencje	• Wspomagające metody leczenia • G-CSF (dla pacjentów >50 roku życia bez ekspresji odpowiednich receptorów powierzchniowych CD114 na białkach blastycznych)	
Cross-over	Brak	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna 1:1:1, ze stratyfikacją wykonaną za pomocą techniki minimalizacji ze względu na wiek (<40 vs ≥40 roku życia) oraz ośrodki badawcze	
Ukrycie kodu randomizacji	Bd	
Zaślepienie	Bd	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: ITT	

Hołowiecki 2012		
Utrata z badania n (%)	Przeływ pacjentów w badaniu opisano w tabeli poniżej (Tabela 53) Nie podano informacji o utracie z badania i zaprzestaniu terapii	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	NIE, brak informacji o utracie z badania i zaprzestaniu terapii	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niejasne
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niejasne
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	ryzyko innych błędów	Niskie
Sponsor badania	Komitet Badań Naukowych (częściowe wsparcie przez grant)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu, • Przeżycie wolne od białaczki (LFS) definiowane jako czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu w czasie CR, • Całkowita remisja (CR) po 1. cyklu leczenia indukującego oraz ogółem po leczeniu indukującym definiowana jako poziom ANC $\geq 0,5 \times 10^9/L$, PLT $\geq 50 \times 10^9/L$ oraz brak konieczności transfuzji płytek krwi, • Zgon z powodu hipoplazji, • Oporność na chemioterapię, • Toksyczność terapii (AE), • Czas hospitalizacji, • Konieczność transfuzji krwi, • Konieczność przyjmowania antybiotyków, • Konieczność regeneracji hematologicznej 	
Metody oceny stosowane w badaniu	• Toksyczność terapii (kryteria WHO)	

* Pacjentów w badaniu Hołowiecki 2012 zrandomizowano do trzech grup leczenia indukującego: DAC, DAF oraz DA, jednakże zgodnie z założeniem niniejszej analizy dla porównania z badaniem Hołowiecki 2004 uwzględniono i zaprezentowano dane jedynie dla dwóch grup badania Hołowiecki 2012 (DAC oraz DA).

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); alloHSCT – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); ANC – całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych/całkowita liczba neutrofilów (ang. *all neutrophil count*); APL – ostra białaczka promielocytowa (ang. *acute promyelocytic leukemia*); AraC – cytarabina (ang. *cytarabine*); autoHSCT – autogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); c.i. – ciągły wlew (ang. *continuous infusion*); CL – kładrybina (ang. *cladribine*); CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*); DA – daunorubicyna + cytarabina; DAC – daunorubicyna + cytarabina + kładrybina; DAF – daunorubicyna + cytarabina + fludarabina; DNR – daunorubicyna (ang. *daunorubicin*); G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor*); FLT3 – mutacje w genie FLT3 (locus 13q12) kodującym receptorową kinazę tyrozynową FLT3 (ang. *fms-like tyrosine kinase 3*); FLT3 ITD/TKD – stała aktywacja receptora FLT3, której przyczyną jest wewnętrzna duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*); HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina (ang. *high dose cytarabine*); i.v. – podanie dożylnie (ang. *intravenous*); MIT – mitoksantron; PLT – płytki krwi (trombocyty); PML – gen białaczki promielocytowej (ang. *promyelocytic leukemia*); RAR- α – receptor kwasu retinowego alfa (ang. *retinoic acid receptor alpha*); p.o. – podanie doustne (ang. *per os*); s.c. – podanie przezskórnymie (ang. *subcutaneously*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

a) Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 2,7 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>). W innym fragmencie publikacji raportowano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2,8 roku.

b) W badaniu brali udział pacjenci z ośrodków hematologicznych w Polsce. Założono, że populacja polska to w 100% rasa biała.

c) Sklasyfikowany według kryteriów Southwest Oncology Group (SWOG).

d) Schemat leczenia podtrzymującego był zależny od statusu cytogenetycznego oraz biologicznej charakterystyki pacjenta. Pacjenci z korzystnym kariotypem (t(8;21) oraz inv/del16) oraz pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów do otrzymania przeszczepu komórek krwiotwórczych (HSCT) przez 2 lata otrzymywali terapię DA na przemian co 2. mies. z terapią 6-tioguanina + AraC. Wszyscy pozostali pacjenci posiadający odpowiedniego dawcę otrzymywali alloHSCT podczas pierwszej całkowitej remisji, natomiast pacjenci nie posiadający dawcy otrzymywali autoHSCT.

Tabela 52.
Przeływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2004

Przeływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2004	Grupa badana	Grupa kontrolna
Schemat leczenia indukującego	DAC	DA
Liczba pacjentów zrandomizowanych do grupy	200	200
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 1. cykl przypisanego leczenia indukującego	200/200 (100%)	200/200 (100%)
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 2. cykl przypisanego leczenia indukującego (z powodu uzyskania PR po 1. cyklu)	58/200 (29%)	58/200 (29%)
Liczba pacjentów, którzy otrzymali CLAG w II linii leczenia indukującego ^a	11/200 (6%)	28/200 (14%)
Pacjenci wykluczeni z badania z powodu braku CR po terapii CLAG ^b	10/200 (5%)	16/200 (8%)
Wycofanie z badania	0/200 (0%)	0/200 (0%)
Wczesne zgony, które wystąpiły przed oceną statusu remisji choroby	31/200 (16%)	28/200 (14%)
Zgony z powodu powikłań uznanych za związane z leczeniem	31/200 (16%)	28/200 (14%)
Schemat leczenia konsolidującego	HAM, HD AraC + CL	HAM, HD AraC
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 1. cykl przypisanego leczenia konsolidującego	144/200 (72%)	136/200 (68%)
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 2. cykl przypisanego leczenia konsolidującego	121/144 (84%)	110/136 (81%)
Schemat leczenia podtrzymującego	DAC zamiennie z 6-tioguanina + AraC + CL lub HSCT	DA zamiennie z 6-tioguanina + AraC lub HSCT
Liczba pacjentów, którzy otrzymali przypisane leczenie podtrzymujące	53/121 (44%)	38/110 (35%)
Liczba pacjentów, którzy przeszli HSCT	68/121 (56%)	72/110 (65%)

AraC – cytarabina (ang. *cytarabine*); Bd – brak danych; CL – kładrybina (ang. *cladribine*); CR – ca kowita remisja (ang. *complete remission*); DA – daunorubicyna + cytarabina; DAC – daunorubicyna + cytarabina + kładrybina; HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina (ang. *high dose cytarabine*); HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) Schemat przeływu pacjentów w badaniu przedstawiony w publikacji zawiera dane rozbieżne z tekstem oraz tabelą zamieszczoną w publikacji.

a) Schemat CLAG w II linii leczenia indukującego otrzymywali pacjenci, którzy nie uzyskali remisji (NR) po 1. cyklu przypisanego leczenia oraz pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji (PR/NR) po 2. cyklu przypisanego leczenia.

b) Pacjenci, którzy uzyskali CR po terapii CLAG byli następnie włączeni do leczenia konsolidującego, natomiast pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji (PR/NR) po terapii CLAG byli wykluczani z dalszych etapów badania (otrzymywali alternatywną terapię).

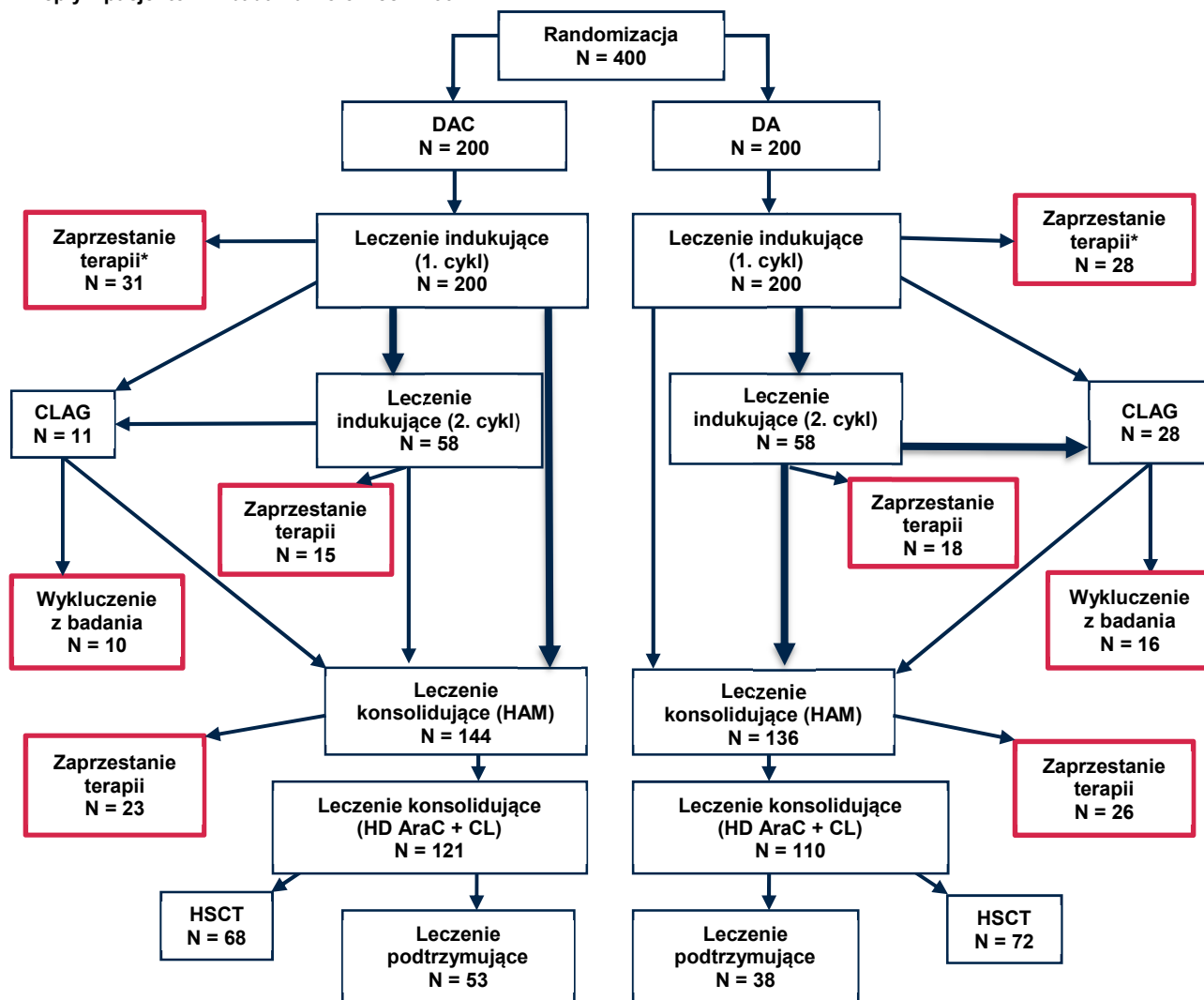
Tabela 53.
Przeływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2012

Przeływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2012	Grupa badana	Grupa kontrolna
Schemat leczenia indukującego	DAC	DA
Liczba pacjentów zrandomizowanych do grupy	222	211
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli przypisane leczenie indukujące	222/222 (100%)	211/211 (100%)
Wczesny zgon z powodu powikłań związanych z leczeniem ^a	24/222 (11%)	22/211 (10%)
Schemat leczenia konsolidującego	HAM, HD AraC	HAM, HD AraC
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 1. cykl przypisanego leczenia konsolidującego	150/222 (68%)	118/211 (56%)

Przeływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2012	Grupa badana	Grupa kontrolna
Liczba pacjentów, którzy przeszli alloHSCT po zakończeniu 1. cyklu przypisanego leczenia konsolidującego	4/222 (2%)	4/211 (2%)
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 2. cykl przypisanego leczenia konsolidującego	146/150 (97%)	114/118 (97%)
Schemat leczenia podtrzymującego	DA zamiennie z 6-tioguanina + AraC lub HSCT	DA zamiennie z 6-tioguanina + AraC lub HSCT
Liczba pacjentów, którzy otrzymali przypisane leczenie podtrzymujące	82/146 (56%)	65/114 (57%)
Liczba pacjentów, którzy przeszli HSCT	64/146 (44%)	49/114 (43%)

alloHSCT – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); AraC – cytarabina (ang. *cytarabine*); CL – kladrybina (ang. *cladribine*); Bd – brak danych; DA – daunorubicyna + cytarabina; DAC – daunorubicyna + cytarabina + kladrybina; HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina (ang. *high dose cytarabine*); HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*)
a) Zgon z powodu hipoplazji.

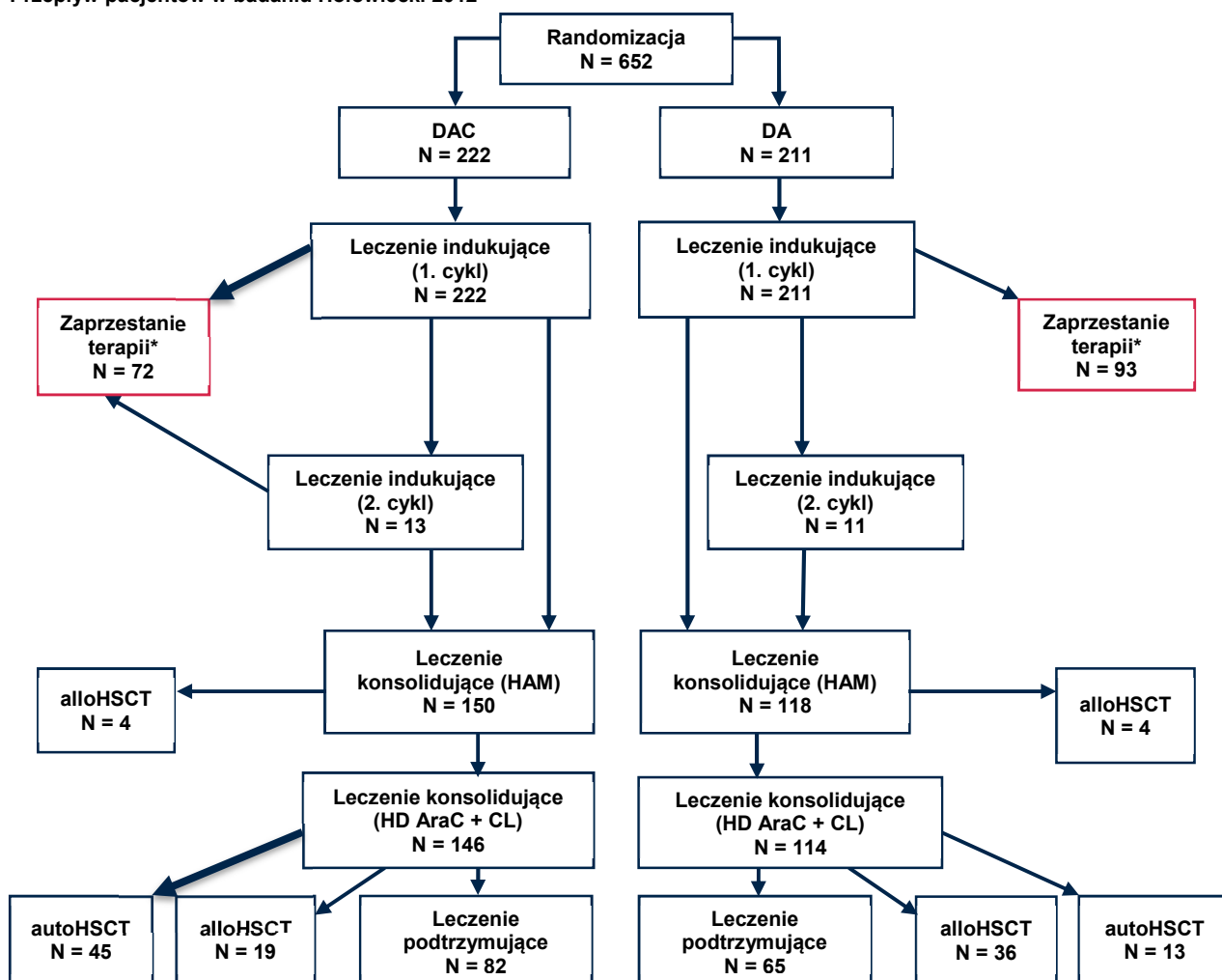
Rysunek 8.
Przeływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2004



CL – kładrybina (ang. *cladribine*); CLAG – kładrybina + cytarabina + G-CSF; DA – daunorubicyna + cytarabina; DAC – daunorubicyna + cytarabina + kładrybina; G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor*); HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina (ang. *high dose cytarabine*); HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*)

* Wczesny zgon z powodu powikłań związanych z leczeniem, który wystąpił przed oceną statusu remisji.

Rysunek 9. Przepływ pacjentów w badaniu Hołowiecki 2012



alloHSCT – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); autoHSCT – autogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); CL – kladrybina (ang. *cladribine*); DA – daunorubicyna + cytarabina; DAC – daunorubicyna + cytarabina + kladrybina; DAF – daunorubicyna + cytarabina + fludarabina; HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina (ang. *high dose cytarabine*)

Do badania zrandomizowano 652 pacjentów. Nie przedstawiono wyników dla 219 pacjentów przypisanych do schematu leczenia DAF, który nie był przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy.

* W tym wczesny zgon z powodu powikłań związanych z leczeniem, który wystąpił przed oceną statusu remisji dotyczył odpowiednio 24 pacjentów w grupie badanej oraz 22 pacjentów w grupie kontrolnej.

Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie
Hołowiecki 2012	Uzasadnienie Podano informację o randomizacji (centralna) ze stratyfikacją	Niskie Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup:	Niejasne Nie podano informacji o zaślepieniu	Niejasne Nie podano informacji o zaślepieniu	Niejasne Nie podano informacji o utracie pacjentów z badania oraz zaprzestaniu terapii	Niskie Wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w	Niskie Badanie wolne od innych błędów systematycznych	

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	ją wykonaną za pomocą techniki minimalizacji	randomizacja centralna				poprawny sposób		
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niskie	
Hołowiecki 2004	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji (centralna) ze stratyfikacją	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: randomizacja centralna	Nie podano informacji o zaślepieniu	Nie podano informacji o zaślepieniu	Niewystarczająco dokładne raportowanie utraty z badania, nie podano informacji o zaprzestaniu terapii, schemat przepływu pacjentów w badaniu przedstawiony w publikacji zawiera dane rozbieżne z tekstem oraz tabelą zamieszczoną w publikacji	Wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

E.2. Porównanie badania RATIFY z badaniami dla kładrybiny

W celu porównania badania RATIFY z badaniami dla kładrybiny przeprowadzono analizę homogeniczności odnalezionych doniesień naukowych. Homogeniczność badań oceniono w obszarze metodyki, populacji docelowej, dawkowania, jak również sprawdzono zgodność definicji analizowanych punktów końcowych.

Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Tylko w badaniu RATIFY zastosowano podwójne zaślepienie. Wszystkie prace przeprowadzono na próbach o znacznej liczebności (≥ 200 pacjentów w ramieniu). Wszystkie badania były ukierunkowane na detekcję różnic między lekami badanymi a kontrolą (*superiority*). W badaniu RATIFY skuteczność oceniano zgodnie z intencją leczenia, natomiast bezpieczeństwo zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia, polegającą na uwzględnianiu wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Z kolei w badaniach Hołowiecki 2004 oraz Hołowiecki 2012 zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo oceniano zgodnie z intencją leczenia (Tabela 55).

Do wszystkich badań włączono dorosłych pacjentów z potwierdzoną diagnozą AML. Status cytogenetyczny pacjentów włączonych do badania RATIFY określono zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją European LeukemiaNet (korzystny u 6% vs 5% pacjentów), natomiast w pozostałych badaniach kariotyp pacjentów był klasyfikowany według kryteriów SWOG (korzystny u 8% vs 14% oraz 8% vs 7% odpowiednio w badaniach Hołowiecki 2004 oraz Hołowiecki 2012). **Co istotne, w badaniu RATIFY 100% populacji stanowili pacjenci z mutacją FLT3, której przyczyną była wewnątrzrandemowa duplikacja z wysokim lub niskim mianem zmutowanego genu (ITD_{high} 30% populacji, ITD_{low} 48% populacji) lub mutacja punktowa w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD 23% populacji). W badaniach Hołowiecki 2004 oraz Hołowiecki 2012 obecność mutacji FLT3 nie stanowiła kryterium włączenia, a w badaniach nie raportowano statusu tej mutacji.** W badaniu RATIFY odnotowano ponadto obecność mutacji NPM1 u >50% populacji (Tabela 56).

W badaniu RATIFY porównywanymi schematami leczenia były DA + MIDO vs DA + PLC, natomiast w badaniach Hołowiecki 2004 oraz Hołowiecki 2012 porównywano DAC vs DA. We wszystkich badaniach pacjenci otrzymali 1 lub 2 cykle leczenia indukującego, w zależności od statusu remisji po 1. cyklu leczenia. Następnie pacjenci w badaniu RATIFY otrzymali 4 cykle jednakowej terapii konsolidującej oraz 12 cykli leczenia podtrzymującego, z kolei pacjenci w badaniach Hołowiecki 2004 oraz Hołowiecki 2012 otrzymali 2 cykle leczenia konsolidującego, składającego się z 2 różnych terapii (po 1 cyklu każda) oraz następujące po nim leczenie podtrzymujące, składające się z 2 terapii podawanych zamiennie co 2 mies. przez okres 2 lat. Analizowane badania były zgodne w obszarze dawkowania leków w okresie indukcji. W leczeniu podtrzymującym pacjenci z badania RATIFY otrzymywali cytarabinę w większej dawce w porównaniu do pozostałych badań (3 g/m² na dobę przez 4 kolejne cykle vs 1,5 g oraz 2 g/m² na dobę odpowiednio w 1. oraz 2. cyklu; Tabela 57).

W badaniach RATIFY oraz Hołowiecki 2012 pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite, natomiast w badaniu Hołowiecki 2004 odsetek pacjentów z całkowitą remisją (CR) po 1. cyklu leczenia indukującego. We wszystkich badaniach oceniano ponadto przeżycie wolne od progresji, raportowane w badaniu RATIFY jako przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS), natomiast w pozostałych badaniach jako przeżycie wolne od białaczki (LFS; Tabela 58).

We wszystkich badaniach kluczowym punktem końcowym była całkowita remisja, od której zależna była dalsza ścieżka leczenia pacjenta. W badaniu RATIFY, w celu podjęcia decyzji o powtórzeniu cyklu leczenia indukującego, aspirację szpiku kostnego wykonano w 21. dniu po podaniu 1. cyklu leczenia indukującego. Z kolei w pozostałych badaniach biopsja szpiku kostnego została przeprowadzona w późniejszym okresie od zakończenia 1. cyklu indukcji, tzn. w momencie gdy pacjent uzyskał wartości morfologii krwi obwodowej wymagane dla osiągnięcia CR (nie później niż w 50. dniu od rozpoczęcia leczenia) lub też w czasie ponownego pojawienia się blastów we krwi obwodowej lub jeśli nie doszło do regeneracji (ang. *haematopoietic recovery*) do 40. dnia od rozpoczęcia leczenia. W efekcie 2. cykl leczenia indukującego otrzymało 23–29% chorych z badań RATIFY i Hołowiecki 2004 oraz 5% chorych z badania Hołowiecki 2012. W badaniu Hołowiecki 2004 do ścieżki leczenia indukującego dodatkowo włączono terapię CLAG, przypisaną dla pacjentów, którzy nie uzyskali remisji po 1. cyklu leczenia

indukującego lub tych, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji po 2. cyklu leczenia indukującego. Pacjentom, którzy uzyskali CR po 1. lub 2. cyklu leczenia indukującego (lub ponadto po terapii CLAG w badaniu Hołowiecki 2004) podawano leczenie konsolidujące. W badaniu RATIFY pacjenci, którzy pozostawali w remisji po leczeniu konsolidującym rozpoczynali leczenie podtrzymujące, z kolei w badaniach Hołowiecki 2004 oraz Hołowiecki 2012 terapię podtrzymującą otrzymywali pacjenci z korzystnym kariotypem (t(8;21) oraz inv/del16) oraz pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów do otrzymania HSCT. Analizowane badania były do siebie zbliżone pod względem odsetka pacjentów, którzy rozpoczynali leczenie konsolidujące oraz podtrzymujące (odpowiednio 56–72% oraz 35–57% chorych; Tabela 58, Tabela 59).

Analiza wykazała, że wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej uzyskane w badaniach Hołowiecki 2004 oraz Hołowiecki 2012 są gorsze niż wyniki raportowane w badaniu RATIFY, a także innych badaniach przeprowadzonych w populacji dorosłych pacjentów z AML leczonych DA. Co więcej, w badaniu Hołowiecki 2004 niższy odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 3 latach od randomizacji, w porównaniu z innymi badaniami, widoczny jest także w grupie pacjentów leczonych kładrybiną w skojarzeniu ze standardową terapią (Tabela 60).

Przeprowadzona analiza homogeniczności wykazała, że badania różnią się pomiędzy sobą odnośnie do populacji, stosowanych schematów i okresu leczenia oraz czasu, w którym dokonywano oceny statusu remisji choroby, jak również wynikami dotyczącymi przeżycia pacjentów w grupie kontrolnej. W odniesieniu do populacji docelowej badania Hołowiecki 2004 oraz Hołowiecki 2012 nie spełniały kryteriów włączenia do analizy klinicznej – udokumentowanej obecności mutacji genu FLT3.

Tabela 55.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

Badanie	Porównanie	Faza	Metodyka		Liczba pacjentów	Testowana hipoteza	Analiza wyników	
			RCT	Z			Sk	Bp
RATIFY	DA + MIDO vs DA + PLC	III	TAK	TAK	360 vs 357	Superiority	ITT	mITT ^a
Hołowiecki 2004	DAC vs DA	III	TAK	NIE	200 vs 200	Superiority	ITT	ITT
Hołowiecki 2012	DAC vs DA	III	TAK	NIE	222 vs 211	Superiority	ITT	ITT

Z – podwójne zaślepienie; Sk – analiza skuteczności; Bp – analiza bezpieczeństwa
a) Pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

Tabela 56.
Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Mediana wieku [lata]	Odsetek mężczyzn	Status cytogenetyczny ^a	Status mutacji FLT3 (%)			Status mutacji NPM1	
					TKD	ITD ^{low}	ITD ^{high}	NPM1 ^{mut}	NPM1 ^w _t
RATIFY	DA + MIDO vs DA + PLC	47 vs 49	48% vs 41%	Korzystny: 6% vs 5% Normalny: 64% vs 73% Pośredni II: 22% vs 16% Niekorzystny: 8% vs 6%	23% vs 23%	48% vs 48%	30% vs 30%	55% vs 60%	45% vs 40%
Hołowiecki 2004	DAC vs DA	44 vs 46	49% vs 48%	Korzystny: 8% vs 14% Pośredni: 41% vs 38% Niekorzystny: 13% vs 10% Nieokreślony: 39% vs 39%	bd	bd	bd	bd	bd
Hołowiecki 2012	DAC vs DA	48 vs 47	50% vs 50%	Korzystny: 8% vs 7% Pośredni: 52% vs 50% Niekorzystny: 16% vs 16% Nieokreślony: 24% vs 27%	bd	bd	bd	bd	bd

FLT3 ITD/TKD – stała aktywacja receptora FLT3, której przyczyną jest wewnątrzrandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*); ITD^{high} – mutacja ITD z wysokim mianem zmutowanego genu (>0,7); ITD^{low} – mutacja ITD z niskim mianem zmutowanego genu (0,05–0,7)

a) W badaniu RATIFY status cytogenetyczny określono zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją European LeukemiaNet (dane dostępne dla 547 pacjentów); nie uwzględniono danych dotyczących mutacji NPM1 oraz CEBPα; status korzystny: obecność t(8;21) oraz inv(16) lub t(16;16); normalny: obecność prawidłowego kariotypu; pośredni II: obecność zaburzeń cytogenetycznych, które nie są sklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne; niekorzystny: obecność niekorzystnie rokujących zaburzeń cytogenetycznych. W badaniach Hołowiecki 2004 oraz Hołowiecki 2012 status cytogenetyczny określono zgodnie z kryteriami Sou hwest Oncology Group (SWOG).

Tabela 57.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie dawkowania leków

Badanie	Schemat leczenia	Dawkowanie	Okres leczenia
Leczenie indukcyjne			
RATIFY	DA + MIDO vs DA + PLC	<ul style="list-style-type: none"> • DNR: 60 mg/m³/doba w dniach 1.–3. • AraC: 200 mg/m³/doba w dniach 1.–7. • MIDO: 50 mg (2 kapsułki 25 mg)/2 razy na dobę w dniach 8.–21. • PLC: 2 kapsułki/2 razy na dobę w dniach 8.–21. 	1 lub 2 cykle
Hołowiecki 2004	DAC vs DA, CLAG ^a	<ul style="list-style-type: none"> • DNR: 60 mg/m² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • AraC: 200 mg/m² c.i./dobę (1–7. dzień cyklu) • CL: 5 mg/m²/dobę (1–5. dzień cyklu) CLAG: <ul style="list-style-type: none"> • CL: 5 mg/m² i.v./dobę (1–5. dzień cyklu); • HD AraC: 2 g/m² i.v./dobę (1–5. dzień cyklu); • G-CSF: 5 µg/kg/dobę (0–5. dzień cyklu) 	1 lub 2 cykle
Hołowiecki 2012	DAC vs DA	<ul style="list-style-type: none"> • DNR: 60 mg/m² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • AraC: 200 mg/m² c.i./dobę (1–7. dzień cyklu) • CL: 5 mg/m²/dobę (1–5. dzień cyklu) 	1 lub 2 cykle

Badanie	Schemat leczenia	Dawkowanie	Okres leczenia
Leczenie konsolidujące			
RATIFY	HD AraC + MIDO vs HD AraC + PLC	<ul style="list-style-type: none"> • HD AraC: 3000 mg/m³ podawana przez okres 3 godzin co 12 godzin w dniach 1., 3. i 5. • MIDO: 50 mg (2 kapsułki 25 mg)/2 razy na dobę w dniach 8.–21. • PLC: 2 kapsułki/2 razy na dobę w dniach 8.–21. 	4 cykle
Hołowiec ki 2004	HAM, następnie HD AraC + CL vs HAM, następnie HD AraC ^b	1. cykl (HAM): <ul style="list-style-type: none"> • HD AraC: 1,5 g/m² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • MIT: 10 mg/m²/dobę (3–5. dzień cyklu) 2. cykl: <ul style="list-style-type: none"> • HD AraC: 2 g/m² i.v. co 12h (1., 3., 5. dzień cyklu) • CL: 5 mg/m² i.v./dobę (1., 3., 5. dzień cyklu) 	2 cykle
Hołowiec ki 2012	HAM, następnie HD AraC ^c	1. cykl (HAM): <ul style="list-style-type: none"> • HD AraC: 1,5 g/m² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu) • MIT: 10 mg/m²/dobę (3–5. dzień cyklu) 2. cykl: <ul style="list-style-type: none"> • HD AraC 2 g/m² i.v. co 12h (1., 3., 5. dzień cyklu) 	2 cykle
Leczenie podtrzymujące			
RATIFY	MIDO vs PLC	<ul style="list-style-type: none"> • MIDO: 50 mg (2 kapsułki 25 mg)/2 razy na dobę w dniach 1.–14. każdego 28-dniowego cyklu • PLC: 2 kapsułki/2 razy na dobę w dniach 1.–14. każdego 28-dniowego cyklu 	12 cykli lub do czasu nawrotu choroby
Hołowiec ki 2004	DAC zamiennie co 2 mies. z 6-tioguanina + AraC + CL vs DA zamiennie co 2 mies. z 6-tioguanina + AraC	<ul style="list-style-type: none"> • DNR: 45 mg/m² i.v./dobę (1. dzień cyklu) • AraC: 100 mg/m² s.c. co 12h (1–5. dzień cyklu) • 6-tioguanina: 100 mg/m² p.o./dobę (1–5. dzień cyklu) • CL: 5 mg/m² i.v./dobę (1–3. dzień cyklu, tylko podczas pierwszych 4 mies. leczenia) 	2 lata
Hołowiec ki 2012	DA zamiennie co 2 mies. z 6-tioguanina + AraC	<ul style="list-style-type: none"> • DNR: 45 mg/m² i.v./dobę (1. dzień cyklu) • AraC: 100 mg/m² s.c. co 12h (1–5. dzień cyklu) • 6-tioguanina: 100 mg/m² p.o./dobę (1–5. dzień cyklu) 	2 lata

CLAG – kładrybina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF); HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron
 a) Schemat CLAG otrzymywali pacjenci, którzy nie uzyskali remisji po 1. cyklu przypisanego leczenia indukującego oraz pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji po 2. cyklu przypisanego leczenia indukującego. Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą remisję po terapii CLAG byli następnie włączeni do leczenia konsolidującego, natomiast pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji po terapii CLAG byli wykluczani z dalszych etapów badania (otrzymywali alternatywną terapię).

b) Pacjenci otrzymywali HAM w 1. cyklu leczenia konsolidującego, a następnie HD AraC + CL lub HD AraC w zależności od ramienia w 2. cyklu leczenia konsolidującego.

c) Pacjenci otrzymywali HAM w 1. cyklu leczenia konsolidującego, a następnie HD AraC w 2. cyklu leczenia konsolidującego.

Tabela 58.
Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badania	I° punkt końcowy	Definicja		
		Przeżycie całkowite (OS)	Przeżycie wolne od progresji (EFS, DFS lub LFS)	Całkowita remisja (CR)
RATIFY	Przeżycie całkowite (OS)	Czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR Przeżycie wolne od choroby (DFS): czas od momentu uzyskania CR do nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu)	Normalizacja morfologii krwi i szpiku zgodnie z protokołem osiągnięta do lub w 60. dniu leczenia, wskazująca: <5% komórek blastycznych, bezwzględną liczbę neutrofilii $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$, liczbę płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, brak komórek blastycznych w krwi obwodowej; prawidłowe odwarzanie erytrocytów, prawidłową morfologię, brak pałeczek Auera. Poszerzona definicja CR dopuszczała osiągnięcie normalizacji morfologii krwi i szpiku w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania terapii.
Hołowiecki 2004	Odsetek pacjentów z całkowitą remisją (CR) po 1. cyklu leczenia indukującego	Czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu	Przeżycie wolne od białaczki (LFS): czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu w czasie CR	Całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,8 \times 10^9/\text{L}$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$, <5% blastów w szpiku kostnym, nieobecne blasty w krwi obwodowej, brak chorób pozaszpikowych oraz poziom hemoglobiny (Hb) $\geq 6,8 \text{ mmol/l}$ przed rozpoczęciem terapii konsolidującej.
Hołowiecki 2012	Przeżycie całkowite (OS)	Czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu	Przeżycie wolne od białaczki (LFS): czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu w czasie CR	Całkowita liczba neutrofilów $\geq 0,5 \times 10^9/\text{L}$, liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ oraz brak konieczności transfuzji płytek krwi.

Tabela 59.
Decyzja o dalszym leczeniu oraz przepływ pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badania	Decyzja o dalszym leczeniu			Przepływ pacjentów w badaniu		
	Po 1. cyklu leczenia indukującego	Po zakończeniu leczenia indukującego	Po zakończeniu leczenia konsolidującego	Odsetek pacjentów, którzy otrzymali 2. cykl leczenia indukującego	Odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie konsolidujące	Odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące
RATIFY	Aspirację szpiku kostnego wykonano w 21. dniu po podaniu 1. cyklu leczenia indukującego. W przypadku potwierdzonej obecności istotnej klinicznie choroby resztkowej, pacjentom podawano 2. cykl leczenia indukującego.	Pacjentom, którzy uzyskali CR po 1. lub 2. cyklu leczenia indukującego podawano leczenie konsolidujące.	Pacjenci, którzy pozostawali w remisji po leczeniu konsolidującym rozpoczęli leczenie podtrzymujące.	23% vs 29%	65% vs 59%	52% vs 40%

Badania	Decyzja o dalszym leczeniu			Przebieg pacjentów w badaniu		
	Po 1. cyklu leczenia indukującego	Po zakończeniu leczenia indukującego	Po zakończeniu leczenia konsolidującego	Odsetek pacjentów, którzy otrzymali 2. cykl leczenia indukującego	Odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie konsolidujące	Odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące
Hołowiecki 2004	<p>Aspirację szpiku kostnego wykonano po podaniu 1. cyklu leczenia indukującego, gdy pacjent uzyskał wartości morfologii krwi obwodowej wymagane dla osiągnięcia CR, jednak nie później niż w 50. dniu od rozpoczęcia leczenia. Biopsja była przeprowadzana wcześniej, jeśli blasty utrzymywały się lub pojawiały ponownie we krwi obwodowej lub gdy nie doszło do regeneracji (ang. <i>haematopoietic recovery</i>) do 40. dnia. Pacjentom, u których w wyniku biopsji potwierdzono obecność choroby resztkowej, podawano 2. cykl leczenia indukującego.</p>	<p>Pacjenci, którzy nie uzyskali remisji po 1. cyklu przypisanego leczenia indukującego oraz pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji po 2. cyklu przypisanego leczenia indukującego otrzymywali terapię CLAG. Pacjenci, którzy uzyskali CR po terapii CLAG byli następnie włączeni do leczenia konsolidującego, natomiast pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji po terapii CLAG byli wykluczani z dalszych etapów badania (otrzymywali alternatywną terapię). Pacjentom, którzy uzyskali CR po 1. lub 2. cyklu leczenia indukującego lub po terapii CLAG podawano leczenie konsolidujące.</p>	<p>Otrzymanie leczenia podtrzymującego było zależne od statusu cytogenetycznego oraz biologicznej charakterystyki pacjenta. Terapię podtrzymującą otrzymywali pacjenci z korzystnym kariotypem (t(8;21) oraz inv/del16) oraz pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów do otrzymania przeszczepu komórek krwiotwórczych (HSCT).</p>	29% vs 29%	72% vs 68%	44% vs 35%

Badania	Decyzja o dalszym leczeniu			Przebieg pacjentów w badaniu		
	Po 1. cyklu leczenia indukującego	Po zakończeniu leczenia indukującego	Po zakończeniu leczenia konsolidującego	Odsetek pacjentów, którzy otrzymali 2. cykl leczenia indukującego	Odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie konsolidujące	Odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące
Hołowiecki 2012	Aspirację szpiku kostnego wykonano po podaniu 1. cyklu leczenia indukującego, gdy pacjent uzyskał wartości morfologii krwi obwodowej wymagane dla osiągnięcia CR, jednak nie później niż w 50. dniu od rozpoczęcia leczenia. Biopsja była przeprowadzana wcześniej, jeśli blasty utrzymywały się lub pojawiały ponownie we krwi obwodowej lub gdy nie odnotowano odzyskania do 40. dnia. Pacjentom, u których w wyn ku biopsji potwierdzono obecność choroby resztkowej, podawano 2. cykl leczenia indukującego.	Pacjentom, którzy uzyskali CR po 1. lub 2. cyklu leczenia indukującego lub po terapii CLAG podawano leczenie konsolidujące.	Otrzymanie leczenia podtrzymującego było zależne od statusu cytogenetycznego oraz biologicznej charakterystyki pacjenta. Terapię podtrzymującą otrzymywali pacjenci z korzystnym kariotypem (t(8;21) oraz inv/del16) oraz pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów do otrzymania przeszczepu komórek krwiotwórczych (HSCT).	5% ^a	68% vs 56%	56% vs 57%

CLAG – kladrybina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)

a) Dotyczy całej populacji w badaniu, niezależnie od ramienia, w tym grupy DAF, wykluczonej z niniejszej analizy. Brak danych dla poszczególnych analizowanych ramion.

Tabela 60.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie wyników

Badanie	Ramię	N	CR po leczeniu indukującym	CR po 1. cyklu leczenia indukującego	Wczesny zgon	Choroba oporna	OS-rate 3 lata
Badania włączone do analizy homogeniczności							
RATIFY	DA + MIDO	360	65%	52%	4% ^a	35% ^b	54%
	DA + PLC	357	58%	43%	6% ^a	42% ^b	47%
Hołowiecki 2004	DAC	200	72%	64%	16%	13% ^c	34% ^d
	DA	200	69%	47%	14%	17% ^c	31% ^d
Hołowiecki 2012	DAC	222	68%	62%	11%	21%	45% ^d
	DA	211	56%	51%	10%	34%	33% ^d

Badanie	Ramię	N	CR po leczeniu indukującym	CR po 1. cyklu leczenia indukującego	Wczesny zgon	Choroba oporna	OS-rate 3 lata
Inne badania dla DA*							
Petersdorf 2009	DA	300	69%	50%	1%	29%	55%
Ohtake 2011	DA	525	78%	61%	2%	20%	48%
Burnett 2011	DA	240	83%	NA	6%	11%	41% ^d

NA – nie dotyczy (ang. *not applicable*)

* Wyniki dla ramienia DA z wybranych badań przeprowadzonych w populacji dorosłych pacjentów z AML zebrane na podstawie publikacji Appelbaum 2012 [35].

a) Zgon ogółem w trakcie leczenia.

a) Brak CR po leczeniu indukującym.

b) Brak remisji lub częściowa remisja po leczeniu indukującym.

c) Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym po 3 latach od randomizacji.

d) Wynik OS-rate po 5 latach od randomizacji.

E.3. Wyniki badań

E.3.1. Wyniki badania Hołowiecki 2004

Informacje przedstawione w publikacji głównej wskazują, że do badania zrandomizowano 400 pacjentów, których następnie przydzielono do grupy badanej (200 pacjentów) lub grupy kontrolnej (200 pacjentów). W wynikach dostępnych dla 5-letniego okresu obserwacji liczba zrandomizowanych pacjentów wynosiła 445 pacjentów (randomizacja 1:1). W wynikach dla 7-letniego okresu obserwacji, w zależności od publikacji podana liczba pacjentów wynosiła 400 lub 445. W niniejszej analizie dla badania Hołowiecki 2004 przyjęto liczbę zrandomizowanych pacjentów równą 400, zgodnie z główną publikacją.

E.3.1.1 Przeżycie całkowite

Tabela 61.

Odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Mediana okresu obserwacji	Czas od randomizacji	DAC	DA	RR [95%CI]	RD [95% CI]	Wartość p
38,4 mies.*	5 lat	62/200 (31%)	50/200 (25%)	1,24 [0,90; 1,70]	0,06 [-0,03; 0,15]	0,42
60 mies.**	7 lat	59/200 (30%)	48/200 (24%)	1,23 [0,89; 1,70]	0,05 [-0,03; 0,14]	NS

* Dane pochodzą z publikacji Hołowiecki 2004b oraz Hołowiecki 2005. Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 3,2 lata, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

** Dane pochodzą z publikacji Hołowiecki 2006 oraz Grosicki 2007. Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 5 lat, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

Tabela 62.

Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu Hołowiecki 2004 dla porównania DAC vs DA

Czas od randomizacji	DAC		DA		Wartość p
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	
3 lata	200	34% [bd]	200	31% [bd]	NS

Mediana okresu obserwacji: 18 mies. Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 1,5 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

E.3.1.2 Progresja choroby

Tabela 63.

Przeżycie wolne od białaczki (LFS) w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Mediana okresu obserwacji	Czas od uzyskania CR	Punkt końcowy	DAC	DA	RR [95%CI]	RD [95% CI]	Wartość p
38,4 mies.*	5 lat	LFS ogółem	64/200 (32%)	58/200 (29%)	1,10 [0,82; 1,48]	0,03 [-0,06; 0,12]	0,38
60 mies.**	7 lat	LFS ogółem	60/200 (30%)	56/200 (28%)	1,07 [0,79; 1,46]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS

LFS – przeżycie wolne od białaczki (ang. *leukemia free survival*) definiowane jako czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu* Dane pochodzą z publikacji Hołowiecki 2004b oraz Hołowiecki 2005. Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 3,2 lata, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).** Dane pochodzą z publikacji Hołowiecki 2006 oraz Grosicki 2007. Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 5 lat, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

Tabela 64.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od białaczki (LFS) w badaniu Hołowiecki 2004 dla porównania DAC vs DA

Czas od uzyskania CR	Punkt końcowy	DAC		DA		Wartość p
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	
3 lata	LFS ogółem	144	43% [38; 48]	140	34% [28; 40]	NS
3 lata	LFS z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloHSCT	bd	43% [bd]	bd	37% [bd]	bd

LFS – przeżycie wolne od białaczki (ang. *leukemia free survival*) definiowane jako czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu
Mediana okresu obserwacji: 18 mies.Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 1,5 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

E.3.1.3 Remisja choroby

Tabela 65.

Uzyskanie remisji choroby w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Punkt końcowy	DAC	DA	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
CR po leczeniu indukującym	144/200 (72%)	138/200 (69%)	1,04 [0,92; 1,18]	0,03 [-0,06; 0,12]
PR po 1. cyklu leczeniu indukującym*	32/200 (16%) ^a	58/200 (29%)	0,55 [0,38; 0,81]	NNT = 8 [5; 21]
NR po 1. cyklu leczeniu indukującym*	9/200 (5%)	20/200 (10%)	0,45 [0,21; 0,96]	NNT = 19 [10; 225]
CR po 1. cyklu leczenia indukującego	127/200 (64%) ^b	94/200 (47%)	1,35 [1,13; 1,62]	NNT = 7 [4; 15] ^c
CR po 2. cyklu leczenia indukującego	15/58 (26%)	32/58 (55%)	0,47 [0,29; 0,77]	NNH = 3 [2; 8]
PR/NR po 2. cyklu leczenia indukującego*	2/58 (3%)	8/58 (14%)	0,25 [0,06; 1,13]	NNT = 10 [5; 329]
CR po otrzymaniu CLAG w II linii leczenia indukującego ^d	1/11 (9%)	12/28 (43%)	ND	ND

Punkt końcowy	DAC	DA	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
PR/NR po otrzymaniu CLAG w II linii leczenia indukującego^d	10/11 (91%)	16/28 (57%)	ND	ND

CLAG – kładrybina + cytarabina + G-CSF; G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); NR – brak remisji (ang. *no remission*); PR – częściowa remisja (ang. *partial remission*)

Mediana okresu obserwacji: 18 mies.

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 1,5 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

* Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

a) Na schemacie w publikacji źródłowej podano inną liczbę, tj. 58 pacjentów.

b) Na schemacie w publikacji źródłowej podano inną liczbę, tj. 128 pacjentów.

c) Wartość p raportowana w publikacji 0,0009.

d) Schemat CLAG w II linii leczenia indukującego otrzymywali pacjenci, którzy nie uzyskali remisji (NR) po 1. cyklu przypisanego leczenia oraz pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji (PR/NR) po 2. cyklu przypisanego leczenia. Pacjenci, którzy uzyskali CR po terapii CLAG byli następnie włączeni do leczenia konsolidującego, natomiast pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji (PR/NR) po terapii CLAG byli wykluczani z dalszych etapów badania (otrzymywali alternatywną terapię).

e) Wyniki dla PR/NR po leczeniu indukującym raportowane w publikacji są rozbieżne z raportowanymi wynikami dla PR i NR po 1. cyklu leczenia indukującego oraz PR/NR po 2. cyklu leczenia indukującego (zamieszczonymi w powyższych wierszach tabeli).

Tabela 66.

Czas do uzyskania remisji choroby, czas hospitalizacji oraz czas do nawrotu choroby w badaniu Hołowiecki 2004 dla porównania DAC vs DA

Punkt końcowy	DAC		DA		Wartość p
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	
Czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania CR po 1. cyklu leczenia indukującego	127	40 dni (18–50)	94	37 dni (20–50)	NS
Czas od rozpoczęcia leczenia indukującego do rozpoczęcia leczenia konsolidującego u pacjentów, którzy uzyskali CR po 1. cyklu leczenia indukującego	127	48 dni (27–84)	94	45 dni (25–98)	NS
Czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania CR po 2. cyklu leczenia indukującego	15	44 dni (18–50)	32	41,5 dni (20–50)	NS
Czas od rozpoczęcia 1. cyklu do rozpoczęcia 2. cyklu leczenia indukującego	15	45 dni (19–51)	32	42,5 dni (21–51)	NS
Czas hospitalizacji w trakcie leczenia indukującego	200	33 dni (20–111)	200	40 dni (15–90)	0,002
Czas do nawrotu choroby (ang. <i>time to relapse</i>)	200	NE (bd)	200	689 dni (25–922)	bd

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

Mediana okresu obserwacji: 18 mies.

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 1,5 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

E.3.1.4 Ekspozycja na leczenie

Tabela 67.

Pacjenci biorący udział w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Kontynuowanie terapii	Leczenie indukujące		Leczenie konsolidujące		Leczenie podtrzymujące	
	DAC	DA	HAM* HD AraC + CL**	HAM* HD AraC**	DA ± 6-tioguanina + CL	DA ± 6-tioguanina
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli przypisanego leczenia	0/200 (0%)	0/200 (0%)	56/200 (28%)	64/200 (32%)	68/121 (56%) ^c	72/110 (65%) ^c
Pacjenci, którzy otrzymali 1. cykl przypisanego leczenia	200/200 (100%)	200/200 (100%)	144/200 (72%)	136/200 (68%)	53/121 (44%) ^d	38/110 (35%) ^d
Pacjenci, którzy otrzymali 2. cykl przypisanego leczenia	58/200 (29%)	58/200 (29%)	121/144 (84%)	110/136 (81%)	ND	ND

Kontynuowanie terapii	Leczenie indukujące		Leczenie konsolidujące		Leczenie podtrzymujące	
	DAC	DA	HAM* HD AraC + CL**	HAM* HD AraC**	DA ± 6-tioguanina + CL	DA ± 6-tioguanina
Pacjenci, którzy otrzymali CLAG w II linii leczenia^a	11/200 (6%)	28/200 (14%)	ND	ND	ND	ND
Pacjenci wykluczeni z badania^b	10/200 (5%)	16/200 (8%)	ND	ND	ND	ND

CLAG – kładrybina + cytarabina + G-CSF; G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron

Mediana okresu obserwacji: 18 mies.

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 1,5 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

* Pierwszy cykl leczenia konsolidującego.

** Drugi cykl leczenia konsolidującego.

a) Dotyczy tylko leczenia indukującego. Schemat CLAG w II linii leczenia otrzymywali pacjenci, którzy nie uzyskali remisji (NR) po 1. cyklu przypisanego leczenia oraz pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji (PR/NR) po 2. cyklu przypisanego leczenia.

b) Dotyczy tylko leczenia indukującego. Pacjenci, którzy uzyskali CR po terapii CLAG byli następnie włączeni do leczenia konsolidującego, natomiast pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję lub nie uzyskali remisji (PR/NR) po terapii CLAG byli wykluczani z dalszych etapów badania (otrzymywali alternatywną terapię).

c) Pacjenci, którzy otrzymali HSCT.

d) W publikacji Grosicki 2007 podano inne odsetki pacjentów, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące, odpowiednio dla grupy badanej 69%, dla grupy kontrolnej 65%.

Tabela 68.

Odsetki pacjentów, którzy otrzymali HSCT w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Pacjenci, którzy otrzymali HSCT	DAC	DA
HSCT ogółem	68/200 (34%)	72/200 (36%)
autoHSCT	43/200 (22%)*	46/200 (23%)*
alloHSCT	25/200 (13%)*	28/200 (14%)*

Mediana okresu obserwacji: 18 mies.

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 1,5 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

* W publikacji Grosicki 2007 podano inne odsetki pacjentów, którzy otrzymali autoHSCT oraz alloHSCT, odpowiednio dla grupy badanej 17% i 14%, dla grupy kontrolnej 21% i 14%.

E.3.1.5 Utrata z badania

Tabela 69.

Utrata z badania Hołowiecki (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Punkt końcowy	DAC	DA	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Wycofanie z badania	0/200 (0%)	0/200 (0%)	ND	ND

Mediana okresu obserwacji: 18 mies.

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 1,5 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

E.3.1.6 Zdarzenia niepożądane

Tabela 70.

Liczba zgonów w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Punkt końcowy	DAC	DA	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zgony ogółem^a	31/200 (16%)	28/200 (14%)	1,11 [0,69; 1,77]	0,01 [-0,05; 0,08]
Zgony z powodu powikłań uznanych za związane z leczeniem	31/200 (16%)	28/200 (14%)	1,11 [0,69; 1,77]	0,01 [-0,05; 0,08]

Mediana okresu obserwacji: 18 mies.

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 1,5 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

a) Wczesne zgony, które wystąpiły przed oceną statusu remisji choroby.

Tabela 71.

Zdarzenia niepożądane (AE) 3–4. stopnia* w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Punkt końcowy	DAC	DA	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Hematologiczne				
Granulocytopenia	200/200 (100%)	200/200 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
Trombocytopenia	200/200 (100%)	200/200 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
Niehematologiczne				
Ogółem	78/200 (39%)	68/200 (34%)	1,15 [0,88; 1,49]	0,05 [-0,04; 0,14]
Bakteryjne	29/78 (37%)	29/68 (43%)	0,87 [0,58; 1,30]	-0,05 [-0,21; 0,10]
Grzybicze	6/78 (8%)	7/68 (10%)	0,75 [0,26; 2,12]	-0,03 [-0,12; 0,07]
Mieszane	4/78 (5%)	5/68 (8%)	0,70 [0,20; 2,49]	-0,02 [-0,10; 0,06]
Zakażenia				
Ujemny wynik posiewu	39/78 (50%)	27/68 (39%)	1,26 [0,87; 1,82]	0,10 [-0,06; 0,26]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	28/37 (75%)	22/27 (82%)	0,93 [0,72; 1,20]	-0,06 [-0,26; 0,14]
Posocznica^b	9/36 (25%)	5/28 (18%)	1,40 [0,53; 3,71]	0,07 [-0,13; 0,27]
Krwawienia	8/200 (4%)	8/200 (4%)	1,00 [0,38; 2,61]	0,00 [-0,04; 0,04]
Zapalenie błon śluzowych	24/200 (12%)	16/200 (8%)	1,50 [0,82; 2,74]	0,04 [-0,02; 0,10]
Wymioty	14/200 (7%)	28/200 (14%)	0,50 [0,27; 0,92]	NNT = 15 [8; 97]
Biegunka	18/200 (9%)	14/200 (7%)	1,29 [0,66; 2,51]	0,02 [-0,03; 0,07]
Niewydolność wątroby	10/200 (5%)	12/200 (6%)	0,83 [0,37; 1,88]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Niewydolność serca	4/200 (2%)	6/200 (3%)	0,67 [0,19; 2,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Niewydolność nerek	0/200 (0%)	2/200 (1%)	0,20 [0,01; 4,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Polineuropatia	0/200 (0%)	2/200 (1%)	0,20 [0,01; 4,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Łysienie	106/200 (53%)	94/200 (47%)	1,13 [0,93; 1,37]	0,06 [-0,04; 0,16]

Mediana okresu obserwacji: 18 mies.

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 1,5 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>).

* Nie dotyczy zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym oraz posocznicy.

a) Wczesne zgony, które wystąpiły przed oceną statusu remisji choroby.

b) W publikacji definiowane jako uogólnione objawy septyczne (ang. *generalized septic symptoms*).

E.3.2. Wyniki badania Hołowiecki 2012

E.3.2.1 Przeżycie całkowite

Tabela 72.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Hołowiecki 2012 dla porównania DAC vs DA

Mediana okresu obserwacji	DAC		DA		DAC vs DA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
34 mies.	222	24 mies. [bd]	211	14 mies. [bd]	bd	0,02

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 2,7 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>). W innym fragmencie publikacji raportowano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2,8 roku.

Tabela 73.

Odsetki pacjentów pozostających przy życiu w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Czas od randomizacji	DAC	DA	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	Wartość p
3 lata	102/222 (46%)	65/211 (31%)	1,49 [1,16; 1,91]	7 [5; 17]	0,02

Mediana okresu obserwacji: 34 mies. (najdłuższy okres obserwacji 5 lat).

Dane pochodzą z publikacji Hołowiecki 2009. W publikacji podano inną liczbę pacjentów niż w publikacji głównej, odpowiednio 223 pacjentów w grupie badanej oraz 210 pacjentów w grupie kontrolnej. W obliczeniach przyjęto liczbę pacjentów zgodnie z publikacją główną.

Tabela 74.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w badaniu Hołowiecki 2012 dla porównania DAC vs DA

Czas od randomizacji	Punkt końcowy	DAC			DA			Wartość p
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	±SE	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	±SE	
3 lata	OS ogółem	222	45% [bd]	4	211	33% [bd]	4	0,02
3 lata	OS z cenzurowaniem w momencie otrzymania alloH SCT	222	32% [bd]	3	211	24% [bd]	3	0,04

Mediana okresu obserwacji: 32,4 mies. (0–61,2).

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 2,7 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>). W innym fragmencie publikacji raportowano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2,8 roku.

E.3.2.2 Progresja choroby

Tabela 75.

Przeżycie wolne od białaczki (LFS) w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Czas od uzyskania CR	DAC	DA	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
2 lata	bd (47%)	bd (39%)	ND	ND	NS

LFS – przeżycie wolne od białaczki (ang. *leukemia free survival*) definiowane jako czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu. Mediana okresu obserwacji: 34 mies. (najdłuższy okres obserwacji 5 lat).

Dane pochodzą z publikacji Hołowiecki 2009.

Tabela 76.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od białaczki (LFS) w badaniu Hołowiecki 2004 dla porównania DAC vs DA

Czas od uzyskania CR	DAC			DA			Wartość p
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	±SE	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	±SE	
3 lata	124	45% [bd]	5	95	37% [bd]	6	0,54

LFS – przeżycie wolne od białaczki (ang. *leukemia free survival*) definiowane jako czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu. Mediana okresu obserwacji: 32,4 mies. (0–61,2). Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 2,7 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>). W innym fragmencie publikacji raportowano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2,8 roku.

E.3.2.3 Remisja choroby

Tabela 77.

Uzyskanie remisji choroby w badaniu Hołowiecki 2004 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Punkt końcowy	DAC	DA	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
Po 1. cyklu leczenia indukującego					
CR	138/222 (62%)	107/211 (51%)	1,23 [1,04; 1,45]	NNT = 9 [5; 47]	0,02

Punkt końcowy	DAC	DA	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
PR*	13/222 (6%)	11/211 (5%)	1,12 [0,51; 2,45]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd
RD*	47/222 (21%)	71/211 (34%)	0,63 [0,46; 0,86]	NNT = 9 [5; 25]	0,004
Po 1. i 2. cyklu leczenia indukującego					
CR	150/222 (68%)	118/211 (56%)	1,21 [1,04; 1,40]	NNT = 9 [5; 40]	0,01
PR*	1/222 (1%)	0/211 (0%)	2,85 [0,12; 69,62]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
RD*	47/222 (21%)	71/211 (34%)	0,63 [0,46; 0,86]	NNT = 9 [5; 25]	0,004

CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*); PR – częściowa remisja (ang. *partial remission*); RD – choroba oporna (ang. *resistant disease*). Mediana okresu obserwacji: 32,4 mies. (0–61,2). Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 2,7 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>). W innym fragmencie publikacji raportowano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2,8 roku.

* Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 78.
Czas hospitalizacji w badaniu Hołowiecki 2012 dla porównania DAC vs DA

Punkt końcowy	DAC		DA	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Czas hospitalizacji	222	33 dni (18–111)	211	34 dni (12–111)

Mediana okresu obserwacji: 32,4 mies. (0–61,2).

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 2,7 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>). W innym fragmencie publikacji raportowano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2,8 roku.

E.3.2.4 Ekspozycja na leczenie

Tabela 79.
Pacjenci biorący udział w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Kontynuowanie terapii	Leczenie indukujące		Leczenie konsolidujące		Leczenie podtrzymujące	
	DAC	DA	HAM* HD AraC**	HAM* HD AraC**	DA±6-tiog uanina	DA±6-tiog uanina
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli przepisane go leczenia	0/222 (0%)	0/211 (0%)	72/222 (32%)	93/211 (44%)	64/146 (44%)	49/114 (43%)
Pacjenci którzy otrzymali 1. cykl przepisane go leczenia	222/222 (100%)	211/211 (100%)	150/222 (68%)	118/211 (56%)	82/146 (56%)	65/114 (57%)
Pacjenci, którzy otrzymali 2. cykl przepisane go leczenia	bd	bd	146/150 (97%)	114/118 (97%)	ND	ND

HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron

Mediana okresu obserwacji: 32,4 mies. (0–61,2). Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 2,7 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>). W innym fragmencie publikacji raportowano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2,8 roku.

* Pierwszy cykl leczenia konsolidującego.

** Drugi cykl leczenia konsolidującego.

Tabela 80.
Odsetki pacjentów, którzy otrzymali HSCT w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Pacjenci, którzy otrzymali HSCT		DAC	DA
Ogółem		49/222 (22%)	40/211 (19%)
alloHSCT	Po zakończeniu 1. cyklu leczenia konsolidującego	4/222 (2%)	4/211 (2%)
	Po zakończeniu 2. cyklu leczenia konsolidującego	45/222 (20%)	36/211 (17%)

Pacjenci, którzy otrzymali HSCT	DAC	DA
autoHSCT	19/222 (9%)	13/211 (6%)

Mediana okresu obserwacji: 32,4 mies. (0–61,2).

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 2,7 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>). W innym fragmencie publikacji raportowano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2,8 roku.

E.3.2.5 Utrata z badania

W badaniu Hołowiecki 2012 nie raportowano wyników odnośnie do utraty pacjentów z badania.

E.3.2.6 Zdarzenia niepożądane

Tabela 81.

Liczba zgonów w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Punkt końcowy	DAC	DA	RR [95% CI]	RD [95% CI]	Wartość p
Zgony z powodu hipoplazji po 1. cyklu leczenia indukującego	24/222 (11%)	22/211 (10%)	1,04 [0,60; 1,79]	0,004 [-0,05; 0,06]	0,9
Zgony z powodu hipoplazji po 1. i 2. cyklu leczenia indukującego	24/222 (11%)	22/211 (10%)	1,04 [0,60; 1,79]	0,004 [-0,05; 0,06]	0,9

Mediana okresu obserwacji: 32,4 mies. (0–61,2).

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 2,7 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>). W innym fragmencie publikacji raportowano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2,8 roku.

Tabela 82.

Zdarzenia niepożądane (AE) w badaniu Hołowiecki 2012 (n/N (%)) dla porównania DAC vs DA

Punkt końcowy	DAC	DA	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Hematologiczne 4. stopnia				
Neutropenia	222/222 (100%)	211/211 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
Trombocytopenia	222/222 (100%)	211/211 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
Agranulocytoza ^a	222/222 (100%)	211/211 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
Niehematologiczne 3–4. stopnia				
Infekcje	109/222 (49%)	116/211 (55%)	0,89 [0,75; 1,07]	-0,06 [-0,15; 0,04]
Krwawienia	9/222 (4%)	8/211 (4%)	1,07 [0,42; 2,72]	0,003 [-0,03; 0,04]
Zapalenie błon śluzowych	64/222 (29%)	49/211 (23%)	1,24 [0,90; 1,71]	0,06 [-0,03; 0,14]
Wymioty	42/222 (19%)	38/211 (18%)	1,05 [0,71; 1,56]	0,01 [-0,06; 0,08]
Biegunka	36/222 (16%)	34/211 (16%)	1,01 [0,66; 1,55]	0,001 [-0,07; 0,07]
Niewydolność wątroby	27/222 (12%)	19/211 (9%)	1,35 [0,77; 2,35]	0,03 [-0,03; 0,09]
Niewydolność serca	9/222 (4%)	4/211 (2%)	2,14 [0,67; 6,84]	0,02 [-0,01; 0,05]
Niewydolność nerek	4/222 (2%)	6/211 (3%)	0,63 [0,18; 2,21]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Polineuropatia	4/222 (2%)	4/211 (2%)	0,95 [0,24; 3,75]	-0,001 [-0,03; 0,02]
Łysienie	173/222 (78%)	173/211 (82%)	0,95 [0,86; 1,04]	-0,04 [-0,12; 0,03]

Mediana okresu obserwacji: 32,4 mies. (0–61,2).

Mediana okresu obserwacji raportowana w badaniu wynosiła 2,7 roku, przeliczono na miesiące przy użyciu kalkulatora jednostek (<https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>). W innym fragmencie publikacji raportowano medianę okresu obserwacji wynoszącą 2,8 roku.

a) Dane pochodzą z publikacji Hołowiecki 2009. Mediana okresu obserwacji: 34 mies. (najdłuższy okres obserwacji 5 lat). W publikacji podano inną liczbę pacjentów niż w publikacji głównej, odpowiednio 223 pacjentów w grupie badanej oraz 210 pacjentów w grupie kontrolnej. W obliczeniach przyjęto liczbę pacjentów zgodnie z publikacją główną.