



IGNORANTIA NOCET

Mylotarg[®] (gemtuzumab ozogamycyny) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:



Przygotowano dla:
Pfizer Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 05.03.2020 r.

Osoby do kontaktu:



W dniu 05.03.2020 r. analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w

[REDACTED]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opis opracowań wtórnych; • Opis badań pierwotnych włączonych do analizy; • Opis punktów końcowych; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opis ograniczeń, podsumowań i dyskusji.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz głównych; • Kontrola obliczeń.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz dodatkowych; • Przeprowadzanie selekcji badań.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzanie selekcji badań; • Opis opracowań wtórnych; • Opis badań pierwotnych włączonych do analizy; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opis zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych.

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	23
3.1. Źródła danych	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań	24
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Strategia wyszukiwania	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	26
3.6. Badania włączone	29
3.6.1. Opracowania wtórne	31
3.6.2. Badania pierwotne	32
3.6.3. Dodatkowe publikacje	47
3.7. Ekstrakcja danych	47
3.8. Ocena jakości informacji	49
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	51
3.10. Ocena skuteczności GO + AraC + DNR vs AraC + DNR na podstawie badania randomizowanego.....	55
3.10.1. Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń	56

3.10.2. Przeżycie całkowite	73
3.10.3. Odpowiedź na leczenie	82
3.10.4. Przeżycie wolne od nawrotów choroby	89
3.10.5. Minimalna choroba resztkowa	97
3.11. Ocena bezpieczeństwa GO + AraC + DNR vs AraC + DNR na podstawie badania randomizowanego	99
3.11.1. Zgony	101
3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem	107
3.11.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem	109
3.11.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	111
3.11.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	118
3.11.6. Parametry dotyczące oceny hematologicznej	142
3.11.7. Hospitalizacje	150
3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	151
3.12.1. PSUR	151
3.12.2. EMA AR 2018	152
3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	153
3.13.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA	153
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	155
3.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	166

3.13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	167
4. Ograniczenia.....	168
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	171
6. Dyskusja	179
7. Załączniki	191
7.1. Ocena zasadności porównania pośredniego GO + AraC + DNR vs CLA + AraC + DNR.....	191
7.1.1. Strategia wyszukiwania oraz selekcja odnalezionych badań	191
7.1.2. Badania pierwotne, ocena homogeniczności.....	195
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	204
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	206
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	207
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	210
7.2. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	211
7.3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	214
7.3.1. ALFA-0701	214
7.4. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	222
7.5. Skale oceny jakości badań.....	226
7.6. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	231
7.7. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</i>	232
8. Spis tabel	234

9. Spis rysunków	238
10. Bibliografia.....	239

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	ang. <i>anti-drug antibodies</i> – przeciwciała przeciwlkowe
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza zasadowa
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APL	ang. <i>acute promyelocytic leukemia</i> – ostra białaczka promielocytowa
AraC	cytarabina
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AT	ang. <i>as-treated population</i> – populacja leczona; wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku
b/d	brak danych
CD	ang. <i>clusters of differentiation</i> – antygeny różnicowania
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CLA	ang. <i>cladribine</i> – kladrybina
CR	ang. <i>complete remission</i> – całkowita remisja
CRp	ang. <i>complete remission with incomplete platelet recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi
DFS	ang. <i>disease-free survival</i> – czas przeżycia wolny od choroby
DNR	daunorubicyna
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń
ELISA	ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> – test immunoenzymatyczny
ELN	ang. <i>European LeukemiaNet</i> – Europejska Sieć Białaczkowa
.	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
G-CSF	ang. <i>granulocyte-colony stimulating factors</i> – czynniki wzrostu kolonii granulocytów
GGN	górna granica normy
GO	gemtuzumab ozogamycyny
HiDAC	ang. <i>high-dose cytarabine</i> – duże dawki cytarabiny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IDA	idarubicyna
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	łac. <i>in venam</i> – dożylnie
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LFS	ang. <i>leukemia-free survival</i> – przeżycie wolne od białaczki
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – minimalna choroba resztkowa
mRNA	ang. <i>messenger ribonucleic acid</i> – matrycowy kwas rybonukleinowy
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka
n/d	nie dotyczy
NE	ang. <i>not estimable</i> – wartość niemożliwa do oszacowania
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NR	ang. <i>not reached</i> – nie osiągnięto
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
qPCR	ang. <i>real-time quantitative polymerase chain reaction</i> – łańcuchowa reakcja polimerazy z analizą ilościową w czasie rzeczywistym
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RFS	ang. <i>relapse-free survival</i> – przeżycie wolne od nawrotów choroby
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RSI	ang. <i>reference safety information</i> – referencyjne informacje dotyczące bezpieczeństwa
SOS	ang. <i>sinusoidal obstruction syndrome</i> – zespół niewydolności zatokowej wątroby
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TLS	ang. <i>tumour lysis syndrome</i> – zespół rozpadu guza
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VOD	ang. <i>veno-occlusive disease</i> – choroba wenookluzyjna wątroby
WBC	ang. <i>white blood cells</i> – liczba białych krwinek
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Mylotarg® (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) z ekspresją antygenu CD33 (ang. *clusters of differentiation* – antygeny różnicowania) *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukemia*), wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Komparatorami dla wnioskowanej interwencji, zdefiniowanymi w ramach *Analizy problemu decyzyjnego Mylotarg®* są **cytarabina i daunorubicyna** stosowane w indukcji w schemacie 7 + 3 oraz terapia oparta na zastosowaniu powyższego schematu **AraC + DNR oraz kladrybiny**. **Terapie stosowane w ramach leczenia konsolidującego są zróżnicowane, obejmują one najczęściej leczenie oparte na stosowaniu AraC w dawkach wyższych niż w indukcji, razem z kontynuacją DNR, a także zastosowaniu HiDAC z lub bez mitoksantronu.**

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego Mylotarg®*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych (*Ashaye 2019, Loke 2015, Hills 2014, Li 2014* oraz *Khafan-Dabaja 2013*) spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Do analizy klinicznej włączono także jedno badanie pierwotne, które umożliwiło wykonanie bezpośredniego porównania wnioskowanej interwencji z jednym ze zdefiniowanych komparatorów, tj. schematem AraC + DNR (7 + 3). W związku z powyższym, zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* w niniejszej analizie, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Zidentyfikowane randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie ALFA-0701 (publikacje *Castaigne 2012, Lambert 2019, Lambert 2014*, dokument EMA¹ AR 2018, *Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Mylotarg®* oraz dane od Zamawiającego) miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii GO + AraC + DNR względem terapii AraC + DNR stosowanych zgodnie z *ChPL Mylotarg®*. W badaniu tym brali udział wcześniej nieleczeni chorzy na AML *de novo* w wieku 50-70 lat².

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących skuteczności praktycznej analizowanej interwencji.

W analizie uwzględniono także dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj. *ChPL Mylotarg®*, FDA³ *Mylotarg® label* oraz dane dla GO zamieszczone w bazach ADRReports oraz WHO UMC⁴. Ponadto, w celu przedstawienia stosunku korzyści do ryzyka leku Mylotarg® wykorzystano informacje zawarte w dokumencie PSUR (okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa) dostarczonym przez Zamawiającego oraz w dokumencie EMA AR 2018.

¹ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

² wyższy wiek chorych biorących udział w badaniu względem wieku populacji docelowej (≥15 lat) nie stanowi poważnego ograniczenia analizy, gdyż starsi chorzy stanowią reprezentatywną grupę osób z AML *de novo*

³ ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

⁴ ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków; WHO UMC, ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Skuteczność kliniczna

AML jest szybko postępującą chorobą, o wysokim wskaźniku nawrotów choroby, która nieleczona prowadzi do zgonu. Wyniki dotyczące skuteczności GO dodanego do schematu AraC + DNR uzyskane na podstawie badania ALFA-0701 wskazują na znaczną poprawę wyników leczenia u chorych z populacji docelowej. W związku z powyższym należy uznać, iż lek Mylotarg® rozszerza możliwości terapii chorych na AML, stanowiąc odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne w tej populacji chorych.

Na podstawie badania ALFA-0701 wykazano skuteczność GO dodanego do schematu standardowej terapii indukującej 7 + 3 względem terapii AraC + DNR w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego w badaniu, tj. **oceny przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń** (EFS, ang. *event-free survival*). W populacji ITT⁵ oraz mITT⁶ mediana EFS w grupie badanej była znamienne statystycznie dłuższa niż w grupie kontrolnej. Ponadto, wynik ten można uznać za istotny klinicznie. Ocena **częstości występowania niekorzystnych zdarzeń** ogółem również wykazała, iż obserwowano je znamienne statystycznie rzadziej w grupie GO + AraC + DNR niż w grupie AraC + DNR. Niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji. Podobne do przedstawionych powyżej wyniki uzyskano dla większości analizowanych podgrup wyodrębnionych m.in. ze względu na obecność mutacji genu FLT3-ITD, NPM1, ryzyko choroby, genotyp czy wiek, w tym dla chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Nie wykazano również, aby niska ekspresja antygenu CD33 (<30% blastów) miała wpływ na uzyskanie korzystnych wyników dla EFS podczas terapii z zastosowaniem leku Mylotarg®. Ocena zdarzeń analizowanych odrębnie w ramach EFS, takich jak: niepowodzenie leczenia indukującego, nawrót choroby lub zgon nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami, jednak występowały one u zbliżonego lub mniejszego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej (analiza dla populacji ITT i mITT)⁷. W badaniu ALFA-0701 zaobserwowano także, iż **prawdopodobieństwo 2- lub 3-letniego EFS** było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

⁵ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

⁶ ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

⁷ wyniki te przedstawiono w celu uwzględnienia wymagań formalnych AOTMiT, niemniej jednak należy mieć na uwadze, iż w kontekście oceny EFS, sumaryczny wynik dla niekorzystnych zdarzeń ogółem jest najbardziej istotny, a wyników dla oceny EFS ogółem i dla oceny poszczególnych niekorzystnych zdarzeń nie należy interpretować rozłącznie

Terapia GO wpłynęła także na istotne statystycznie wydłużenie **czasu przeżycia całkowitego** (OS, ang. *overall survival*) w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną w populacji ITT (data odcięcia: 1 sierpnia 2011 r.), w tym u chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym, w wieku <60 lat, z mutacją genu NPM1 oraz FLT3-ITD, a także z niekorzystnym genotypem. Ostateczna analiza, dla daty odcięcia 30 kwietnia 2013 r. w populacji mITT również wykazała, że mediana OS była dłuższa w grupie badanej niż kontrolnej, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Biorąc pod uwagę, iż badanie ALFA-0701 zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między grupami w odniesieniu do EFS (punktu końcowego uznanego przez EMA za klinicznie znaczący w analizowanej populacji), to stosunkowo niewielka liczba chorych włączonych do badania prawdopodobnie nie była wystarczająca do wykazania korzyści dotyczących OS. W badaniu wykazano także, iż **częstość występowania zgonów** ocenianych w ramach OS była wyższa w grupie kontrolnej niż badanej. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. W grupie chorych stosujących GO odnotowano także wyższe **prawdopodobieństwo 2- lub 3-letniego OS** w porównaniu z grupą AraC + DNR.

Całkowitą **odpowiedź na leczenie**, całkowitą remisję (CR, ang. *complete remission*), czy CR z niepełną regeneracją hematologiczną (CRp, ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*) obserwowano częściej w grupie GO + AraC + DNR niż w grupie AraC + DNR. Różnice między grupami w populacji ogółem nie były znamienne statystycznie, poza oceną CRp w populacji mITT, która występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Zaobserwowano także zbliżony odsetek chorych w obu grupach, u których wystąpił zgon przed lub w trakcie indukcji

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

Podczas terapii GO dodanego do schematu standardowej chemioterapii indukującej zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie mediany **czasu przeżycia wolnego od nawrotów choroby** (RFS, ang. *relapse-free survival*) w porównaniu z leczeniem AraC + DNR, zarówno w populacji ogółem, jak i w większości analizowanych podgrup, w tym m.in. u chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym oraz niezależnie od obecności mutacji genu FLT3-ITD, czy NPM1. W grupie chorych stosujących lek Mylotarg®, nie odnotowano także różnic w RFS u chorych w CR i CRp. Również **częstość występowania nawrotu choroby oraz zgonu przed nawrotem choroby łącznie** była znamienne statystycznie wyższa w grupie kontrolnej niż badanej zarówno w populacji ogółem, jak i w większości analizowanych podgrup. Odrębna analiza częstości występowania nawrotu choroby oraz zgonu przed nawrotem choroby w populacji ITT również wykazała znamienne statystycznie przewagę terapii GO nad grupą kontrolną. W przypadku analizy dla populacji mITT, analizowany odrębnie nawrót choroby również odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej, a niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji. W badaniu wykazano także, że **prawdopodobieństwo 2-letniego RFS** było wyższe w grupie GO + AraC + DNR niż w grupie AraC + DNR zarówno dla populacji ogółem, jak i większości podgrup wyodrębnionych ze względu na typ mutacji, ryzyko cytogenetyczne, genotyp czy wiek. W porównaniu z grupą kontrolną, w populacji mITT, u chorych poddanych terapii lekiem Mylotarg® odnotowano 47-procentową (48-procentową w populacji ITT) redukcję ryzyka wystąpienia nawrotów.

Analiza częstości występowania **minimalnej choroby resztkowej** (MRD, ang. *minimal residual disease*) u chorych na AML z nadekspresją genu WT1 lub mutacją genu NPM1 wykazała, że terapia GO nie miała wpływu na uzyskanie ujemnego wyniku w teście na obecność MRD w przypadku chorych z nadekspresją genu WT1. Odsetek chorych z ujemnym wynikiem po zakończeniu leczenia indukującego i po całkowitym zakończeniu terapii był zbliżony w grupie chorych stosujących GO i w grupie kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Jak wskazują autorzy publikacji, prawdopodobną przyczyną uzyskanych wyników była niska wrażliwość markera WT1, dla którego mediana redukcji MRD w czasie od postawienia diagnozy do uzyskania remisji wynosiła w próbkach 1 log. Z kolei, u chorych z mutacją genu NPM1 znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano ujemny wynik MRD zarówno po zakończeniu leczenia indukującego, jak i całej terapii.

Bezpieczeństwo

Zastosowanie terapii, która skutecznie zredukuje występujące objawy AML oraz której stosowanie nie będzie obciążone ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych może korzystnie wpłynąć na poprawę jakości życia chorych. Na podstawie badania ALFA-0701 wykazano, iż lek Mylotarg® cechuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, a występujące działania niepożądane są w większości możliwe do opanowania za pomocą odpowiednich środków zapobiegawczych lub wdrożenia zalecanego postępowania medycznego.

Porównanie terapii GO + AraC + DNR względem leczenia AraC + DNR na podstawie badania ALFA-0701 wykazało, że **zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu** w czasie trwania CR lub CRp odnotowano znamienne statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*) prowadzące do zgonu ogółem (w tym związane z badanym lekiem), a także zgony w czasie 30 lub 60 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne oraz ryzyko choroby według ELN⁸ również nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny zgonów w czasie 30 lub 60 dni od rozpoczęcia leczenia.

Ciężkie TEAE związane z badanym lekiem również odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Najczęściej obserwowano zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem. W przypadku tych dwóch ostatnich kategorii oraz małopłytkowości zaobserwowano, iż występowały one znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Także ciężkie TEAE związane z badanym lekiem dotyczące zdarzeń zebranych na podstawie elektronicznych kart chorego, obejmujących istotne zakażenia, krwotok, chorobę wenookluzyjną wątroby (VOD, ang. *veno-occlusive disease*) i inne zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do stałego zaprzestania przyjmowania badanych leków odnotowano

⁸ ang. *European LeukemiaNet* – Europejska Sieć Białaczkowa

u wyższego odsetka chorych z grupy stosującej GO w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

TEAE związane z badanym lekiem ogółem, prowadzące do stałego zaprzestania stosowania GO i/lub chemioterapii, czy zakażenia o 3./4. stopniu nasilenia lub zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia związane z badanym lekiem obserwowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie kontrolnej niż badanej.

Ciężkie TEAE ogółem zaobserwowano ogółem u wyższego odsetka chorych w grupie przyjmującej GO w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice między grupami były istotne statystycznie. Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej niż kontrolnej zaobserwowano także w przypadku wystąpienia posocznicy, zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem, ostrej białaczki szpikowej, małopłytkowości, krwotoku, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem oraz VOD. Co istotne, analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ryzyko według ELN wykazała, iż w grupie korzystnego ryzyka ciężkie TEAE odnotowano u niższego odsetka chorych leczonych GO niż w grupie kontrolnej (57,7% vs 63,0%). Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Jedynie w przypadku chorych z podgrupy pośredniego ryzyka różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem oraz małopłytkowość odnotowano znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej jedynie w przypadku chorych z podgrupy pośredniego i złego/niekorzystnego ryzyka wg ELN. Znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano także w przypadku oceny ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem, jednakże tylko w podgrupie chorych z pośrednim ryzykiem wg ELN.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. TEAE prowadzące do stałego zaprzestania stosowania GO i/lub chemioterapii odnotowano ogółem u wyższego odsetka chorych z grupy GO + AraC + DNR w porównaniu z grupą AraC + DNR. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3 .) i VOD wystąpiły ogółem u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W przypadku krwotoków ogółem różnice między grupami były znamienne statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Krwotoki o 3. stopniu nasilenia również wystąpiły znamienne statystycznie częściej w grupie

badanej niż kontrolnej, czego nie zaobserwowano jednak w przypadku krwotoków o 4. i 5. stopniu nasilenia. Spośród pozostałych TEAE, do zdarzeń, dla których odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej niż kontrolnej zaliczono ból o dowolnym i 3. stopniu nasilenia, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej o dowolnym stopniu nasilenia, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej o dowolnym i 3./4. stopniu nasilenia oraz toksyczność związaną z błoną śluzową o dowolnym stopniu nasilenia [REDACTED]

Utrzymującą się **małopłytkowość** obserwowano w badaniu *ALFA-0701* znamienne statystycznie rzadziej w grupie kontrolnej niż badanej ogółem (niezależnie od cyklu leczenia) oraz prawie w każdym z cykli leczenia. Odsetek chorych, u których odnotowano wzrost liczby płytek krwi do 50 000 lub 100 000/mm³ był zbliżony w obu grupach. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do 50 000 lub 100 000/mm³ była dłuższa w grupie badanej niż kontrolnej zarówno w czasie leczenia indukcyjnego, jak i podczas każdego z cykli leczenia konsolidującego. W badaniu *ALFA-0701* odnotowano istotnie statystycznie dłuższy czas trwania **neutropenii** indukowanej leczeniem w grupie badanej niż w grupie kontrolnej jedynie po pierwszym i drugim cyklu leczenia konsolidującego, podczas gdy czas indukowanej przez leczenie małopłytkowości był znamienne statystycznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej po wszystkich trzech kursach chemioterapii.

Po każdym cyklu leczenia (leczenia indukującego oraz po obu cyklach leczenia konsolidującego) mediana liczby wykonanych **transfuzji** płytek krwi była w badaniu *ALFA-0701* istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej niż kontrolnej. Z kolei, w przypadku oceny liczby wykonanych transfuzji krwinek czerwonych, jedynie po pierwszym cyklu leczenia konsolidującego odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść grupy kontrolnej.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na podstawie informacji przedstawionych w *ChPL Mylotarg®* i dokumencie *FDA Mylotarg® label* stwierdzono, że stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny może wiązać się z ryzykiem wystąpienia hepatotoksyczności (w tym VOD), reakcji związanych z infuzją, zespołem rozpadu guza, krwotoku, czy zahamowaniem czynności szpiku kostnego. W powyższych dokumentach wskazano na konieczność monitorowania chorych pod kątem wystąpienia powyższych zdarzeń i w razie potrzeby przerwania lub zaprzestania stosowania GO.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w *ChPL Mylotarg®*, dokumencie FDA oraz na stronach ADRReports i WHO UMC jest zbieżny z wynikami z badań klinicznych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania leku były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.



W dokumencie *EMA AR 2018* także oceniono **stosunek korzyści do ryzyka leku Mylotarg®**, **który uznano za korzystny w analizowanym wskazaniu**. Wnioski płynące z przedstawionych dowodów naukowych świadczą o skuteczności klinicznej GO we wnioskowanej populacji chorych. Zidentyfikowane zagrożenia (obecnie rozpoznane i potencjalne) oraz brakujące informacje związane z terapią GO w większości zostały zawarte w obowiązującym *ChPL Mylotarg®*. Ponadto nie zalecono dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka, gdyż uznano, iż nie są one obecnie wymagane.

WNIOSKI

Ostra białaczka szpikowa jest szybko postępującą chorobą, której obraz kliniczny zależy m.in. od profilu cytogenetycznego i wieku chorych. U chorych na AML obserwuje się objawy powodujące ograniczenie ich sprawności i obniżenie jakości życia, takie jak zmęczenie, osłabienie, duszność, utratę pamięci, krwawienia i częste infekcje. W ciągu ostatnich

dziesięcioleci wprowadzono niewiele nowych opcji terapeutycznych, które mogłyby wpłynąć na poprawę stanu chorych, jednak oczekiwany czas przeżycia osób z AML nadal pozostaje na niskim poziomie, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej populacji. W tym kontekście szczególne znaczenie mają nowe terapie, ukierunkowane molekularnie, takie jak gemtuzumab ozogamycyny, który umożliwia leczenie celowane, ukierunkowane na komórki nowotworowe wykazujące ekspresję antygenu CD33.

Produkt leczniczy Mylotarg® jest lekiem od niedawna wprowadzonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej, jednak uzyskał już trzy pozytywne decyzje refundacyjne we wnioskowanym wskazaniu. HAS określił, iż rzeczywistą korzyść kliniczną płynącą ze stosowania GO można określić jako ważną. Dokumenty opublikowane przez NICE i SMC w 2018 r. wskazują, iż zasadnym jest stosowanie GO w we wnioskowanej populacji pod warunkiem jej ograniczenia do chorych z korzystnym, pośrednim lub nieznanym ryzykiem cytogenetycznym (warunek ten jest zgodny z uwzględnionym w niniejszym raporcie w opisie *Programu lekowego*).

Przedstawione w niniejszym raporcie dane potwierdzają **skuteczność terapii gemtuzumabem ozogamycyny dodanej do standardowego schematu AraC + DNR w odniesieniu do wydłużenia EFS, RFS⁹ i poprawy większości drugorzędowych punktów końcowych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii**. Biorąc pod uwagę, iż GO stanowi terapię dodaną do schematu 7 + 3, nie można oczekiwać, iż podczas stosowania produktu leczniczego Mylotarg® obserwowana będzie porównywalna lub mniejsza liczba działań niepożądanych niż podczas stosowania wyłącznie leczenia opartego na AraC + DNR. Jak w przypadku każdej terapii, podczas leczenia GO także można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych charakterystycznych dla tego produktu leczniczego. Warty podkreślenia jest fakt, iż zgodnie z *ChPL Mylotarg®*, można go stosować wyłącznie u chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej. Ponadto, należy odnieść profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii do znaczących klinicznie korzyści w zakresie skuteczności, które jednoznacznie wskazują, że stosunek korzyści do ryzyka GO jest korzystny.

⁹ w odniesieniu do EFS i RFS różnice między grupami nadal pozostały znamienne statystycznie po tym jak dane dla chorych, którzy otrzymali HSCT w czasie trwania CR lub CRp zostały ocenzone w okresie uzyskania przeszczepu

Podsumowując, dodanie do standardowej terapii AraC + DNR leku Mylotarg® umożliwi chorym uzyskanie dłuższego czasu, zanim ich jakość życia ulegnie pogorszeniu z powodu pojawienia się objawów choroby lub działań niepożądanych związanych z chemioterapią. W związku z powyższym, należy uznać za zasadne stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg® w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną w terapii chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Mylotarg® (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) z ekspresją antygenu CD33 (ang. *clusters of differentiation* – antygeny różnicowania) *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukemia*) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Komparatorami dla GO, zdefiniowanymi w ramach *Analizy problemu decyzyjnego Mylotarg®* są **cytarabina i daunorubicyna** stosowane w indukcji w schemacie 7 + 3 oraz terapia oparta na zastosowaniu powyższego schematu **AraC + DNR oraz kladrybiny** (CLA, ang. *cladribine*). **Terapie stosowane w ramach leczenia konsolidującego są zróżnicowane, obejmują one najczęściej leczenie oparte na stosowaniu AraC w dawkach wyższych niż w indukcji, razem z kontynuacją DNR, a także zastosowaniu HiDAC** (ang. *high-dose cytarabine* – duże dawki cytarabiny) **z lub bez mitoksantronu**. Brak pełnej spójności w zakresie terapii wymienianych w ramach leczenia konsolidującego może stanowić niewielkie ograniczenie analizy, jednak nie powinien być traktowany jako znaczący wyznacznik jakości opracowania.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. [Higgins 2011].*

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

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;

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

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa gemtuzumabu ozogamycyny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC (ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)¹⁰, FDA oraz URPLWMI PB.

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

¹⁰ informacje na stronie internetowej ADRReports i WHO UMC dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Z kolei badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996], a ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011].

W załączniku 7.5 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na ostrą białaczkę szpikową) oraz interwencji badanej (gemtuzumab ozogamycyny). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti (ang. *title*) – tytuł, ot (ang. *original title*) – tytuł oryginalny, ab (ang. *abstract*) – abstrakt, kw (ang. *keywords*) – słowa kluczowe, a w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej i/lub nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla gemtuzumabu ozogamycyny w leczeniu AML, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 <i>de novo</i>, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.</p> <p>Komentarz: Zgodnie z opisem proponowanego <i>Programu lekowego</i>, do terapii GO włączani będą chorzy [redacted]¹¹⁾.</p>	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy na APL, chorzy wcześniej leczeni.
Interwencja	Gemtuzumab ozogamycyny stosowany w skojarzeniu z AraC i DNR zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Mylotarg®</i> tj. w dawce 3 mg/m ² pc./dawkę w dniach 1., 4. i 7. w ramach terapii	Inna niż wymieniona, np. GO stosowany w monoterapii, w innych dawkach/schematach terapeutycznych.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>indukującej oraz dniu 1. w ramach leczenia konsolidującego (w I i II cyklu).</p> <p>Komentarz: Zgodnie z <i>ChPL Mylotarg®</i> lek ten należy stosować wyłącznie u chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej.</p>	
Komparatory ¹²	<p><u>Indukcja:</u> Cytarabina i daunorubicyna stosowane w schemacie 7 + 3 (AraC (200 mg/m² i.v. (fac. <i>in venam</i> – dożylnie) przez 7 dni) + DNR (60 mg/m² i.v. w dniu 1., 2., 3.)). Cytarabina i daunorubicyna stosowane zgodnie z powyższym schematem razem z kladrybiną (5 mg/m² przez 5/7 dni).</p> <p><u>Konsolidacja</u> Jedna z poniżej wymienionych terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabina (1000 mg/m² i.v. co 12 godzin w dniach 1.-4.) i daunorubicyna (60 mg/m² i.v. w dniu 1. (I cykl) lub 1. i 2. (II cykl)); • HiDAC (1-3 g/m² co 12 godzin przez 3 dni); • HiDAC (3 g/m² co 12 godzin przez 3 dni) i mitoksantron (10 mg/m² przez 3 dni). <p>Szczegółowy opis komparatorów opisano w <i>Analizie problemu decyzyjnego Mylotarg®</i>, stanowiącej integralną część raportu.</p> <p>Komentarz: Ze względu na brak spójności w terapiach stosowanych w ramach konsolidacji wskazanych w wytycznych ██████████ dopuszczono możliwość włączenia badań, w których chorym podawano nie w pełni spójne z wymienionymi powyżej schematy leczenia stosowane w ramach konsolidacji.</p>	Niezgodny z założonymi.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	n/d (nie dotyczy)
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu; EFS, ang. <i>event-free survival</i>); • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • odpowiedź na leczenie (m.in. remisja, nawrót choroby, obecność choroby resztkowej); • jakość życia związana ze zdrowiem; 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.

¹² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹³).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

¹³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 205 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

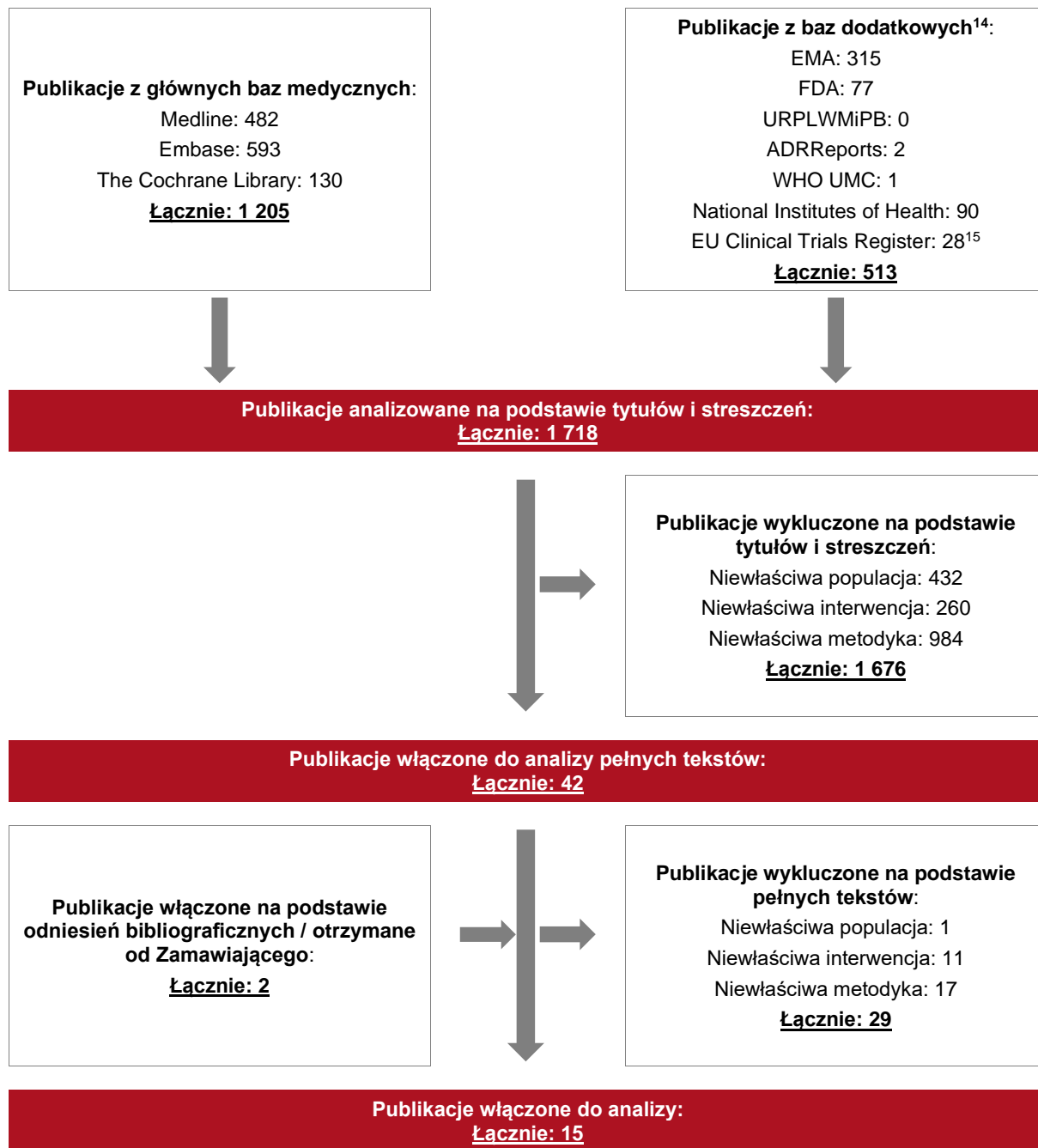
Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 77 publikacji (37 dla zapytań dot. nazwy handlowej oraz 40 dla substancji czynnej);
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 315 publikacji (59 dla zapytań dot. nazwy handlowej oraz 256 dla substancji czynnej);
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy (jeden rekord dla nazwy handlowej, drugi dla substancji czynnej);
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 15 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA [Moher 2009, PRISMA] (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.4.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



¹⁴ w przypadku baz EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWMiPB zastosowano odrębne zapytania dla nazwy handlowej i substancji czynnej, ze względu na najbardziej wiarygodną liczbę trafień dla tak zastosowanej strategii; na niniejszym schemacie przedstawiono sumę trafień dla obu zapytań

¹⁵ odnaleziono rekordy z rejestrów badań klinicznych przedstawiono w załączniku 7.1

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (*Ashaye 2019, Loke 2015, Hills 2014, Li 2014* oraz *Kharfan-Dabaja 2013*), które spełniały kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem większości odnalezionych przeglądów była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania gemtuzumabu ozogamycyny w ramach terapii skojarzonej ze standardowo stosowaną chemioterapią indukującą u dorosłych chorych na AML. Uwzględniono w nich zarówno badania, w których GO stosowany był w schemacie terapeutycznym zgodnym z *ChPL Mylotarg®* (badanie *ALFA-0701*), jak i dotyczące GO stosowanego w odmiennych dawkach lub schematach terapeutycznych niż wskazane w niniejszym raporcie.

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz w publikacjach *Ashaye 2019* oraz *Li 2014* wykazano, że dodanie GO do schematu AraC + DNR wiąże się z istotną statystycznie poprawą w odniesieniu do OS i RFS (ang. *relapse-free survival* – przeżycie wolne od nawrotów choroby) w porównaniu z większością analizowanych komparatorów. Podobne wyniki zaobserwowano w publikacji *Hills 2014*, w której podkreślono, iż w przypadku OS korzyści z zastosowania GO były szczególnie widoczne w podgrupach chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. W pozostałych publikacjach także wykazano, że ocena ryzyka cytogenetycznego stanowi ważny czynnik prognostyczny dla skuteczności GO. Ocena CR (ang. *complete remission* – całkowita remisja) nie wykazała znamienych różnic podczas zastosowania terapii GO w porównaniu z jej brakiem. W publikacji *Kharfan-Dabaja 2013* odnotowano jednocześnie poprawę w odniesieniu do EFS podczas stosowania terapii opartych na GO, jednakże w przeciwieństwie do wyżej wymienionych publikacji, nie zaobserwowano wpływu na OS. Podobnie w metaanalizie *Loke 2015*, w której poprawa wyniku dotycząca OS nie była widoczna w populacji ogółem, a tylko u chorych z korzystnym ryzykiem cytogenetycznym.

GO charakteryzował akceptowalny profil bezpieczeństwa. W grupie chorych stosujących produkt leczniczy Mylotarg® zaobserwowano wyższą względem grup kontrolnych częstość występowania zdarzeń niepożądanych takich jak krwotoki o ≥ 3 . stopniu nasilenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe czy zaburzenia wątroby. Należy jednak podkreślić, iż zdarzenia te są

znane, charakterystyczne dla terapii GO i występowały rzadziej, gdy GO był stosowany w dawce 3 mg/m² niż 6 mg/m².

Należy podkreślić, że we włączonych przeglądach systematycznych dane dla badania *ALFA-0701* przedstawiono jedynie na podstawie publikacji *Castaigne 2012*, nie uwzględniając najnowszych wyników z publikacji *Lambert 2019*, które przedstawiono natomiast w niniejszej analizie.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w załączniku, w rozdziale 7.4 i 7.1.

3.6.2. Badania pierwotne

W toku przeszukiwania baz medycznych zidentyfikowano jedno badanie pierwotne – *ALFA-0701*, które umożliwiło wykonanie bezpośredniego porównania wnioskowanej interwencji z jednym ze zdefiniowanych komparatorów, tj. schematem AraC + DNR (7 + 3). W związku z powyższym uznano, iż spełnione zostały warunki dotyczące prawidłowego przeprowadzenia przeglądu systematycznego opisane w *Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań*. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono natomiast badań pierwotnych umożliwiających bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z drugim ze zdefiniowanych komparatorów, tj. schematem CLA + AraC + DNR. Mimo, że niniejsza analiza spełnia wszystkie wymagania wskazane w powyżej wspomnianym *Rozporządzeniu*, w ramach jej uzupełnienia, w załączniku 7.1 przedstawiono informacje dotyczące oceny możliwości wykonania porównania pośredniego wnioskowanej interwencji ze schematem opartym na kladrybinie. Na podstawie przeprowadzonej we wskazanym załączniku analizy homogeniczności badania *ALFA-0701* względem zidentyfikowanych badań dla kladrybiny potwierdzono, iż nie jest zasadnym wykonanie porównania pośredniego GO + AraC + DNR vs CLA + AraC + DNR.

Badanie *ALFA-0701*

Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie *ALFA-0701* (publikacje *Castaigne 2012*, *Lambert 2014*, *Lambert 2019*, dane od Zamawiającego) miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa GO + AraC + DNR względem terapii AraC + DNR stosowanych zgodnie z *ChPL Mylotarg®*. Wyniki do badania uzupełniono na podstawie publikacji *Lambert*

2014 (dane dot. minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease* – minimalna choroba resztkowa), dokumentu *EMA AR 2018* oraz *ChPL Mylotarg®*).

W badaniu *ALFA-0701* brali udział wcześniej nieleczeni chorzy na AML *de novo* w wieku 50-70 lat. Mimo, że wnioskowana populacja obejmuje chorych w wieku 15 lat i starszych, można stwierdzić, iż uwzględnienie w analizie badania przeprowadzonego w starszej populacji nie stanowi poważnego ograniczenia, gdyż stanowią oni reprezentatywną grupę chorych na AML *de novo*. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *Analizie problemu decyzyjnego Mylotarg®*, mediana wieku rozpoznania AML wynosi 67 lat, a częstość występowania choroby zwiększa się z wiekiem. Ponadto, jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2018*, wiele badań (w tym metaanaliz, badań prospektywnych, czy ankietowych) potwierdza podobieństwo w przebiegu choroby i odpowiedzi na terapie stosowane w AML, niezależne od zastosowania ich u młodzieży, młodych osób dorosłych, czy osób starszych. Zjawisko to zdaje się mieć odzwierciedlenie w praktyce klinicznej, gdyż wytyczne wskazują, iż w młodszych grupach chorych zalecane są schematy terapeutyczne analogiczne do stosowanych w populacji <60. r.ż. (w wytycznych klinicznych zastosowane kryterium dotyczące doboru terapii w zależności od wieku odnosi się do podziału na chorych w wieku poniżej lub powyżej 60 lat, natomiast nie do podgrup dorosłych i dzieci) [*Analiza problemu decyzyjnego Mylotarg®, EMA AR 2018*].

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących skuteczności praktycznej analizowanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonego badania. Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.3.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
ALFA-0701	RCT ¹⁶ , otwarte, III fazy, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia)	Dla daty odcięcia 1.08.2011 r.: mediana 14,8 mies. (IQR ¹⁷ : 9,3; 23,8) ogółem oraz 20,0 mies. (IQR: 14,5; 30,5) w przypadku żywych chorych. Dla daty odcięcia 30.04.2013 r. (końcowa analiza OS): mediana 47,6 mies. w grupie badanej oraz 41,0 mies. w grupie kontrolnej. Data odcięcia dla danych zbieranych retrospektywnie (np. dot.	Wcześniej nieleczeni chorzy na AML <i>de novo</i> w wieku 50-70 lat.	Grupa badana (GO + AraC + DNR): N ¹⁹ =139 (populacja ITT ²⁰) / N=135 (populacja mITT ²¹) Grupa kontrolna (AraC + DNR): N=139 (populacja ITT) / N=136 (populacja mITT)	GO + AraC + DNR <u>Indukcja I</u> <ul style="list-style-type: none"> GO: 2-godzinny ciągły dożylny wlew, 3 mg/m² (maksymalna dawka 5 mg), w dniach 1., 4., 7.; AraC: ciągły dożylny wlew, 200 mg/m² przez 7 dni; DNR: dożylnie, 60 mg/m²/dobę, w dniach 1., 2. i 3. <u>Leczenie konsolidujące</u> (u chorych, którzy uzyskali CR lub CRp) 2 cykle leczenia: <ul style="list-style-type: none"> GO²²: 2-godzinny ciągły dożylny wlew, 3 mg/m² w dniu 1. 	AraC + DNR <u>Indukcja I</u> <ul style="list-style-type: none"> AraC: ciągły dożylny wlew, 200 mg/m² przez 7 dni; DNR: dożylnie, 60 mg/m²/dobę, w dniach 1., 2. i 3. <u>Indukcja II</u> (u chorych, u których wykryto >10% przetrwałych blastów w dniu 15.): <ul style="list-style-type: none"> AraC: dożylny, 2-godzinny wlew, 1 000 mg/m²/12 godzin, przez 3 dni;

¹⁶ ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne


¹⁷ ang. *interquartile range* – rozstęp międzykwartyłowy

¹⁹ liczba chorych w grupie


²⁰ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

²¹ ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

²² w grudniu 2009 r. do protokołu wniesiono poprawki, według których GO nie powinien być stosowany w czasie leczenia konsolidacyjnego u chorych z liczbą płytek krwi <100 x 10⁹/l utrzymującą się przez 45 dni od rozpoczęcia chemioterapii

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			<p>bezpieczeństwa): 1.11.2013 r. Mediana czasu trwania badania dla populacji AT¹⁸: w grupie badanej 12,14 (zakres: 0,6; 22,1) tyg., a w grupie kontrolnej 11,71 (zakres: 0,3; 19,0) tyg.</p>			<ul style="list-style-type: none"> AraC: ciągły dożylny wlew, 1 000 mg/m²/12 godzin w dniach 1.-4.; DNR: dożylnie, 60 mg/m² w dniu 1. (pierwszy cykl) lub 1. i 2. (drugi cykl). 	<ul style="list-style-type: none"> ²³ <u>Leczenie konsolidujące</u> (u chorych, którzy uzyskali CR lub CRp): 2 cykle leczenia: <ul style="list-style-type: none"> AraC: ciągły dożylny wlew, 1 000 mg/m²/12 godzin w dniach 1.-4.; DNR: dożylnie, 60 mg/m² w dniu 1. (pierwszy cykl) lub 1. i 2. (drugi cykl).
						<p>Uwagi</p> <ul style="list-style-type: none"> podanie leków było poprzedzone premedykacją; chemioterapia ratunkowa: jako alternatywna opcja dla chorych, którzy nie otrzymali drugiego cyklu leczenia indukującego, a którzy nie uzyskali CR po indukcji oferowana była chemioterapia ratunkowa z zastosowaniem idarubicyny (IDA), AraC i czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, ang. <i>granulocyte-colony stimulating factors</i>); chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie indukcyjne (tj. z zastosowaniem 2 cykli leczenia indukującego lub chemioterapii ratunkowej), zostali 	

¹⁸ ang. *as-treated population* – populacja leczona; wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku

²³ ; według publikacji *Castaigne 2012* dawka ta wynosiła 60 mg/m²/dobę w dzień 1. i 2, według publikacji *Lambert 2018* i fig. 4. w publikacji *EMA AR 2018* wynosiła ona 35 mg/m²/dobę przez okres 2 dni, natomiast według tekstu ze s. 87 *EMA AR 2018* było to 35 mg/m²/dobę stosowane przez 3 dni

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>wyłączeni z badania i poddani innej terapii, zgodnie z opinią lekarza;</p> <ul style="list-style-type: none"> zgodnie z protokołem, chorym, którzy osiągnęli CR można było zaoferować allo-HSCT²⁴. Zalecano 2-miesięczną przerwę między podaniem ostatniej dawki GO a wykonaniem przeszczepu. 	

²⁴ ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

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

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń	ALFA-0701*	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> stanowiła ocena EFS.</p> <p>EFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia indukującego (niepowodzenia w uzyskaniu CR lub CRp (ang. <i>complete remission with incomplete platelet recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi)), nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze.</p> <p>Oceny dokonywano w czasie leczenia lub 45 dni po leczeniu (indukcyjnym lub konsolidującym).</p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania niekorzystnych zdarzeń, czas przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń oraz prawdopodobieństwo EFS.</p>	Im niższa częstość występowania niekorzystnych zdarzeń, im dłuższy czas oraz wyższe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Według FDA, EFS może być rozpatrywany jako surogatowy punkt końcowy lub może reprezentować bezpośrednie korzyści kliniczne w zależności od analizowanego schorzenia, kontekstu zastosowania EFS, wielkości efektu, dostępności terapii i stosunku korzyści do ryzyka [FDA 2018].</p> <p>Jak wskazano w EMA AR 2018, zastosowanie EFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu ALFA-0701 jest zasadne i stanowi klinicznie znaczący punkt końcowy.</p> <p>Zgodnie z ChPL Mylotarg® oraz dokumentem EMA AR 2018, poprawę EFS o około 6 mies. oraz redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia o około 30% u chorych stosujących GO można uznać za znamienne klinicznie.</p>
Przeżycie całkowite	ALFA-0701*	<p>Ocena OS stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>OS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.</p> <p>Oceny dokonywano w czasie leczenia lub 45 dni po leczeniu (indukcyjnym lub konsolidującym).</p>	Im niższa częstość zgonów oraz im dłuższy czas i wyższe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, tym	OS jest standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów. Jest to najbardziej klinicznie istotny punkt końcowy, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. Ponadto,

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu oceniano częstość występowania zgonów, czas przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwo OS.</p> <p>Na podstawie dokumentu <i>EMA AR 2018</i> oceniano m.in. częstość występowania zgonu w aplazji z nieblastycznym obrazem szpiku, który definiowano jako zgon, który wystąpił w czasie ≥ 7 dni od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem (co stwierdzono w czasie 7 dni od wystąpienia zgonu) bez oznak przetrwałej białaczki. Z kolei, zgon po dniu 15. z nieokreślonej przyczyny definiowano jako zgon, który wystąpił w czasie ≥ 7 dni od zakończenia leczenia indukującego z brakiem blastów we krwi, ale niedostępnymi wynikami badania szpiku.</p>	skuteczniejsze leczenie.	<p>zgon jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem (ang. <i>unbiased</i>) [Medeiros 2018]. Jednakże zastosowanie OS także może być ograniczone charakterystyką chorych i metodyką badania, co może wpłynąć na interpretację wyników. AML występuje częściej u osób starszych, przez co wyniki badań przeprowadzonych w tej grupie chorych, z zastosowaniem OS jako punktu końcowego, mogą zostać obciążone błędem wynikającym z możliwości wystąpienia zgonu z innych przyczyn niż AML (starszych chorych charakteryzuje wyższa śmiertelność). Ponadto, wynik OS może nie być bezpośrednio związany z zastosowaniem badanej terapii, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą stosować różne schematy terapeutyczne w ramach leczenia ratunkowego (lub przeszczep allogeniczny) inne niż badana interwencja, które mogą wpływać na uzyskane wyniki [Estey 2016, Medeiros 2018]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie u chorych z analizowanej populacji.</p>
Odpowiedź na leczenie	ALFA-0701*	Ocena odpowiedzi na leczenie (CR z/bez CRp) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi na	Odpowiedź na leczenie (oceniana jako CR, CRp) stanowi surogat dla oceny korzyści klinicznych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Kliniczną i hematologiczną odpowiedź na leczenie oceniano po terapii indukcyjnej. Odpowiedź definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> CR – odsetek blastów w szpiku normokomórkowym <5%, ANC >1,0 x 10⁹/l, płytki krwi ≥100 x 10⁹/l we krwi obwodowej (wg EMA AR 2018 również: hemoglobina >9 g/dl oraz brak konieczności transfuzji krwi); CRp – CR z przetrwałą małopłytkowością (<100 x 10⁹/l). <p>Jak wskazano w dokumencie EMA AR 2018, w elektronicznej karcie obserwacji chorych nie rozróżniano CR od CRp, a zatem wszyscy chorzy z odpowiedzią na leczenie byli oceniani jako CR/CRp. Oceny dokonywano w czasie leczenia lub 45 dni po leczeniu (indukcyjnym lub konsolidującym).</p> <p>Ocenę odpowiedzi klinicznej i hematologicznej powtórzono przed rozpoczęciem drugiego cyklu leczenia konsolidacyjnego, a następnie co 3 miesiące przez 2 lata.</p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>leczenie, tj. CR lub CRp, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>(głównie OS), ponieważ chorzy, którzy osiągają CR przeżywają dłuższy czas niż ci, u których go nie osiągnięto. Zaletą CR jest możliwość szybkiej oceny wczesnej skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji [Estey 2016, Medeiros 2018].</p>
Przeżycie wolne od nawrotów choroby	ALFA-0701*	<p>Ocena RFS stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>RFS definiowano jako czas od uzyskania CR lub CRp do daty wystąpienia nawrotu lub zgonu, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze.</p> <p>Oceny dokonywano w czasie leczenia lub 45 dni po leczeniu (indukcyjnym lub konsolidującym).</p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania nawrotów choroby, czas przeżycia wolnego od nawrotów choroby oraz prawdopodobieństwo RFS.</p>	<p>Im niższa częstość występowania nawrotów choroby/zgonów oraz im dłuższy czas i wyższe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotów choroby, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Ocena RFS, w przeciwieństwie do OS nie jest obciążona stosowaniem przez chorych chemioterapii ratunkowej lub ryzykiem zgonu z innych przyczyn. RFS może wystąpić wcześniej niż OS i przez to przyczynić się do skrócenia czasu trwania badania [Medeiros 2018].</p> <p>Ponadto, biorąc pod uwagę, iż definicje RFS i DFS (ang. <i>disease-free survival</i> – czas przeżycia wolny od choroby) są zbieżne</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>można uznać, iż podobnie jak EFS, RFS może być rozpatrywany jako surogatowy punkt końcowy lub może reprezentować bezpośrednie korzyści kliniczne w zależności od analizowanego schorzenia, kontekstu zastosowania RFS, wielkości efektu, dostępności terapii i stosunku korzyści do ryzyka [ELN 2017, ESMO 2015, FDA 2018].</p>
Minimalna choroba resztkowa	ALFA-0701	<p>Na podstawie publikacji <i>Lambert 2014</i> określono częstość występowania negatywnego wyniku w teście na obecność MRD w podgrupach chorych z nadekspresją genu WT1 lub mutacją genu NPM1.</p> <p>Badanie skriningowe w kierunku mutacji genu NPM1 wykonano na podstawie reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. <i>polymerase chain reaction</i>) i analizy fragmentarycznej. Próbkę wskazującą na obecność mutacji następnie analizowano przez bezpośrednie sekwencjonowanie metodą Sanger'a w celu zidentyfikowania rodzaju mutacji. Ekson 12 genu NPM1 zamplifikowano metodą PCR z genomowego DNA. Oczyszczone produkty PCR kolejno sekwencjonowano dwukrotnie w odwrotnym kierunku, a następnie poddano je analizie. Określono także profil FLT3-ITD.</p> <p>Poziomy transkrypt genu NPM1 wykonano za pomocą określonego narzędzia, z zastosowaniem specyficznej dla mutacji metody qPCR (ang. <i>real-time quantitative polymerase chain reaction</i> – łańcuchowa reakcja polimerazy z analizą ilościową w czasie rzeczywistym).</p> <p>Poziomy MRD podano jako znormalizowane, na podstawie wzoru: liczba kopii genu NPM1/liczba kopii genu ABL x 100 (%). Limit detekcji ilościowej w testach wynosił 0,1%. Osiągnięcie poziomów MRD poniżej tego</p>	Brak obecności MRD wskazuje na skuteczność terapii.	<p>W zależności od warunków klinicznych, MRD może odzwierciedlać reakcję chorego na leczenie lub może być stosowany jako narzędzie prognostyczne do oceny ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w przyszłości. Ujemny (negatywny) wynik MRD może stanowić wskaźnik dla redukcji lub opóźnienia ryzyka nawrotu choroby. W badaniach klinicznych ocena całkowitej remisji bez wykrywalnej choroby resztkowej może być stosowana jako szybko mierzalny punkt końcowy, będący surogatem dla EFS i OS.</p> <p>Jednakże w przypadku heterogenicznej choroby jaką jest AML, zastosowanie MRD jako biomarkera stanowi poważne wyzwanie dla badań klinicznych w tej grupie chorych. Konieczne jest standaryzacja metod pomiaru MRD oraz ujednoczenie definicji (punktów odcięcia) dla</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>progu określono jako negatywny wynik na obecność MRD.</p> <p>Ilościowe określenie transkryptu genu WT1 określono za pomocą qPCR (zgodnie ze standardem ELN (ang. <i>European LeukemiaNet</i> – Europejska Sieć Białaczkowa)). Poziomy mRNA (ang. <i>messenger ribonucleic acid</i> – matrycowy kwas rybonukleinowy) Gen WT1 znormalizowano względem genu kontrolnego ABL, a wyniki wyrażono jako stosunek liczby kopii genu WT1/liczby kopii genu ABL x 100 (%). Górną granicę normy określono jako 2,5% w próbkach szpiku kostnego i 0,5% w próbkach krwi obwodowej, zgodnie z zaleceniami ELN. Podczas diagnozy AML uznano, że gen WT1 uległ nadmiernej ekspresji, gdy poziom mRNA genu WT1 wynosił ≥ 10-krotność górnej granicy normy (GGN, tj. 25% w szpiku kostnym i 5% w próbkach krwi obwodowej). Osiągnięcie poziomów MRD poniżej 2,5% w szpiku kostnym lub 0,5% w krwi obwodowej zostało określone jako negatywny wynik na obecność MRD.</p>		<p> dodatnich/ujemnych wyników MRD [FDA 2018a, Hourigan 2017, Medeiros 2018].</p>
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2011] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; <ul style="list-style-type: none"> • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p>	<p>występowania wzrostu płytek krwi/ANC²⁵, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe</p>	

²⁵ ang. *absolute neutrophil count* – bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> umiarkowane; łagodne. 	bezpieczeństwo stosowanej terapii.	
	ALFA-0701	<p>Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) raportowano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. <i>National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka) w wersji 3.0.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione na podstawie publikacji <i>Lambert 2019</i> zostały zebrane retrospektywnie i obejmują zdarzenia specjalnego zainteresowania uznane za najważniejsze dla określenia profilu bezpieczeństwa GO oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. Zdarzenia te obejmują krwotok (wszystkie stopnie nasilenia), chorobę wenookluzyjną wątroby (VOD, ang. <i>veno-occlusive disease</i>; wszystkie stopnie nasilenia), zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3. stopnia), wszelkie zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przedwczesnego przerwania stosowania GO lub chemioterapii oraz dane laboratoryjne. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmują wszystkie zdarzenia zgłoszone do bazy danych bezpieczeństwa Pfizer podczas badania i nie były ograniczone związkiem przyczynowym, ani wcześniej zdefiniowaną kategorią.</p> <p>Wszystkie zdarzenia niepożądane raportowano od badania skringowego do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku w każdej z analizowanych grup, z wyjątkiem VOD, które były zbierane aż do wystąpienia zgonu chorego lub do daty odcięcia danych, tj. do dnia 1 listopada 2013 r. (w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) w celu zidentyfikowania jakiegokolwiek późnej</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>toksyczności leku związanej z VOD. Wyniki badań hematologicznych zbierano od badania skringowego do zgonu chorego lub do 28 dni po wystąpieniu niepowodzenia leczenia indukującego lub nawrotu (w zależności od tego co wystąpiło wcześniej). Wszystkie dostępne wyniki badań biochemicznych i dot. koagulacji zebrano i włączono od momentu badań skringowych aż do 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku [<i>Lambert 2019</i>].</p> <p>Zakażenia odnoszą się do zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zgodnie klasyfikacją układów i narządów. W przypadku zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych dot. krwotoków (standardowe zapytania MedDRA (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)) dotyczące krwotoków (bez wyników badań laboratoryjnych)) i VOD (obejmuje określenia preferowane: choroba wenookluzyjna wątroby i choroba wenookluzyjna) zdarzenia te zostały zgrupowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA w wersji 18.0. [<i>Lambert 2019</i>].</p> <p>Do kategorii „zakażenie” zaliczono: posocznicę i bakterię, zakażenia grzybicze, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, zakażenia przewodu pokarmowego, zakażenia skóry i inne rodzaje zakażeń. Do kategorii „krwotok” zaliczono: krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok podskórny, inne rodzaje krwotoku i krwotok z nosa [<i>ChPL Mylotarg®</i>].</p> <p>Na podstawie dokumentu <i>EMA AR 2018</i> określono także częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment emergent adverse events</i>) związanych z badanym lekiem, które zdefiniowano jako zdarzenia</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>o uzasadnionym podejrzeniu, że są one możliwe związane z jakimkolwiek lekiem, który chorzy otrzymali w trakcie badania. Określono także częstość występowania zgonów w indukcji w populacji AT, które zdefiniowano jako zgony zaistniałe w czasie od przyjęcia pierwszej dawki leku, niezależnie od stanu remisji chorego. Na podstawie dokumentu <i>EMA AR 2018</i> oraz danych od Zamawiającego możliwe także było określenie częstości występowania wybranych zdarzeń w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN, czy ryzyko cytogenetyczne.</p> <p>Ocenie poddano także parametry dotyczące oceny hematologicznej, w tym: częstość występowania zmian w parametrach dotyczących krwinek (m.in. dot. utrzymującej się małopłytkowości o 3./4. stopniu nasilenia definiowanej jako liczba płytek krwi <50 000/mm³ utrzymującej się przez 45 dni od rozpoczęcia leczenia u chorych, u których uzyskano CRp), czas do wystąpienia i czas trwania zmian w wynikach dot. liczby krwinek oraz liczbę transfuzji. Oceniano także częstość występowania hospitalizacji i czas spędzony na oddziale intensywnej terapii.</p>		

*badacze oceniali i klasyfikowali progresję choroby zgodnie z kryteriami Międzynarodowej grupy roboczej (ang. *International Working Group*) [Cheson 2003]; w przypadku punktów końcowych poddanych także niezależnej zaślepionej ocenie, analizę przeprowadzono na podstawie retrospektywnie zebranych danych wykorzystanych do pomiaru skuteczności (w tym raportów dot. biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego, danych dot. pełnej morfologii krwi, choroby pozaszpikowej lub nawrotu molekularnego/cytogenetycznego) dostępnych w ośrodkach badawczych w czasie od skringingu do wystąpienia zgonu lub do 28 dni po niepowodzeniu leczenia indukującego lub wystąpieniu nawrotu choroby określonych przez badacza (w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze)

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- 1 publikację EMA [*ChPL Mylotarg®*];
- 1 publikację FDA [*FDA Mylotarg® label*];
- 1 wpis w bazie ADRReports [*ADRReports 2019*];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2019*].

Dodatkowo, w celu przedstawienia stosunku korzyści do ryzyka leku Mylotarg® wykorzystano informacje zawarte w dokumencie *EMA AR 2018* i dane z raportu PSUR (okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa) dostarczonego przez Zamawiającego [PSUR].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 rekord opisujący badanie obserwacyjne, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mylotarg® w rutynowej praktyce w Stanach Zjednoczonych. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego Mylotarg®* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.6);
- w badaniu *ALFA-0701* uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych okresów obserwacji przedstawionych w publikacji *Castaigne 2012* oraz *Lambert 2019*;

- przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania danych, na podstawie których nie było możliwości wnioskowania o różnicach między grupami, w tym o istotności statystycznej różnicy (brak danych wystarczających do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń a jednocześnie autorzy badania nie przedstawili danych o występowaniu lub braku istotności statystycznej danego wyniku);
- w przypadku badania *ALFA-0701*, dla którego dostępne były wyniki z publikacji głównych (*Castaigne 2012* i *Lambert 2019*), a także z dokumentów EMA (w tym ChPL), czy publikacji *Lambert 2014*, jako publikacje nadrzędne traktowano publikacje główne. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnych, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji. Wyniki uzupełniono także o dane otrzymane od Zamawiającego;
- z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku porównań parametrów ciągłych, w raporcie przedstawiono wartości wskazane przez autorów publikacji. Jedynie w przypadku, gdy wyniki te nie zostały zaprezentowane w badaniach, wykonywano obliczenia własne. W przypadku danych dychotomicznych, parametry OR/RD (95% CI)²⁶ obliczano samodzielnie. Jedynie w przypadku, gdy w badaniach nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających obliczenie różnic między grupami, np. wartości n^{27} lub N, a dla których autorzy publikacji wskazali własne obliczenia OR/RD (95% CI) lub przedstawili p-wartości umożliwiające określenie istotności statystycznej różnic między grupami, w raporcie prezentowano wówczas wartości wskazane przez autorów publikacji;
- w przypadku danych ciągłych, dla których różnice między grupami przedstawiono podając 95% oraz 99% przedział ufności, w raporcie uwzględniano wyłącznie wartość różnicy (np. HR, ang. *hazard ratio* – hazard względny) z 95% CI, aby zachować spójność z pozostałymi wynikami i ułatwić ich interpretację. Jedynie w przypadku, gdy nie były dostępne wyniki z podanym 95% CI, przedstawiano wartości 99% CI;
- w przypadku wyników przedstawionych w badaniu *ALFA-0701* jako prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegoś zdarzenia w określonym czasie, np. prawdopodobieństwo 3-letniego OS (% (95% CI)), odstąpiono od obliczania wartości n

²⁶ OR, ang. *odds ratio* – iloraz szans; RD, ang. *risk difference* – różnica ryzyka; CI, ang. *confidence interval* – przedział ufności

²⁷ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

i OR/RD, ze względu na możliwość błędnego dopasowania wartości *n* do szacowanego prawdopodobieństwa przedstawionego przez autorów badania (wyniki dot. prawdopodobieństwa szacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera [EMA AR 2018]). W takim wypadku obliczano jedynie różnice między grupami (w postaci %). Jest to uzasadnione postępowanie, biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniach nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej różnic między grupami, co uniemożliwia weryfikację wykonanych samodzielnie obliczeń;

- w przypadku, gdy w ramach oceny bezpieczeństwa, autorzy badań przedstawiali wyniki dot. danych stopni nasilenia określonego zdarzenia niepożądanego osobno (np. 3. i 4. stopień nasilenia) oraz łącznie, w raporcie przedstawiano wyłącznie wyniki przedstawione osobno dla danych stopni nasilenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *ALFA-0701* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.5

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji, opisem utraty chorych z badania oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, wykluczeniem oraz raportowaniem określono jako niskie. Mimo że badanie nie było zaślepienie, tak należy mieć na uwadze, iż z etycznego punktu widzenia metodyka ta ma zastosowanie w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak EFS, OS, RFS, czy odpowiedź na leczenie [FDA 2018, FDA 2018b]. Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w analizowanym badaniu.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie ALFA-0701

Domena	Badanie ALFA-0701	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja centralna z zastosowaniem telefonu, w oparciu o komputerowo wygenerowaną listę randomizacyjną. Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 4) w stosunku 1:1 do grup GO + AraC + DNR (grupa badana) lub AraC + DNR (grupa kontrolna). Stratyfikacja przeprowadzona względem ośrodka badawczego.	Niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak; jedynie część wyników analizowano w ramach niezależnej, zaślepionej oceny (zaślepienie względem przydzielonego leczenia). Jednak należy podkreślić, iż z etycznego punktu widzenia metodyka ta ma zastosowanie w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak EFS, OS, RFS, czy odpowiedź na leczenie.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak; jedynie część wyników analizowano w ramach niezależnej, zaślepionej oceny (zaślepienie względem przydzielonego leczenia). Jednak należy podkreślić, iż z etycznego punktu widzenia metodyka ta ma zastosowanie w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak EFS, OS, RFS, czy odpowiedź na leczenie.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT (publikacja <i>Castaigne 2012</i>) lub mITT (publikacja <i>Lambert 2019</i>). Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (OR) i parametr bezwzględny RD wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)²⁸ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Jak wskazano w rozdziale 3.7, z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych, w raporcie przedstawiono wartości wskazane przez autorów publikacji. Przykładowo, w celu oceny czasu do wystąpienia oraz czasu trwania zmian w wynikach dot. liczby krwinek na podstawie badania *ALFA-0701*, wykorzystano przedstawione przez autorów badania wskaźniki różnicy średnich (MD, ang. *mean difference* – różnica średnich) wraz z 95% przedziałem ufności. Jedynie w przypadku, gdy w badaniu nie przedstawiono obliczeń autorów publikacji, dokonywano obliczeń własnych, co opatrzone odpowiednim komentarzem pod tabelami z wynikami.

Parametr NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym

²⁸ interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych)

podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR ²⁹	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

²⁹ ang. *relative risk* – ryzyko względne

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

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

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

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

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

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

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

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną

w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52) i oznacza, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego, wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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

3.10. Ocena skuteczności GO + AraC + DNR vs AraC + DNR na podstawie badania randomizowanego

Analizę skuteczności gemtuzumabu ozogamycyny dodanego do standardowego schematu chemioterapii skojarzonej względem terapii opartej na AraC + DNR przedstawiono na podstawie badania ALFA-0701 (publikacja *Castaigne 2012*, *Lambert 2019*, *EMA AR 2018*, *ChPL Mylotarg®*, *Lambert 2014*, dane od Zamawiającego) względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie wolne od nawrotów choroby;
- minimalna choroba resztkowa.

Pierwotne wyniki dla daty odcięcia 1 sierpnia 2011 r. przedstawiono na podstawie publikacji *Castaigne 2012* dla 278 chorych z populacji ITT. Z kolei, publikacja *Lambert 2019* umożliwiła prezentację zaktualizowanych wyników badania ALFA-0701 dla 271 chorych z populacji mITT (9 chorych wykluczono z analizy z powodu braku zgody na udział w badaniu³⁰), tj. m.in. ostatecznych wyników dla OS i wyników EFS analizowanych na podstawie niezależnej, zaślepionej oceny (dane te zostały zebrane retrospektywnie). Publikacja *Lambert 2019* uwzględniała zatem dane dla wcześniejszej daty odcięcia oraz dla wyników zebranych do 30 kwietnia 2013 r.

Mediana okresu obserwacji w czasie pierwotnej analizy wykonanej 1 sierpnia 2011 r. wynosiła 14,8 mies. (IQR: 9,3; 23,8) ogółem oraz 20,0 mies. (IQR: 14,5; 30,5) w przypadku chorych, którzy przeżyli. W momencie końcowej analizy OS, dla daty odcięcia 30 kwietnia 2013 r., mediana okresu obserwacji wynosiła 47,6 mies. w grupie badanej oraz 41,0 mies. w grupie kontrolnej³¹.

³⁰ w ośrodkach nie odnaleziono kopii podpisanej świadomej zgody uczestników na udział w badaniu

³¹ w dokumencie *EMA AR 2018* wskazano, iż dzień 30 kwietnia 2013 r. stanowił datę odcięcia dla zbierania wyników OS, natomiast dla danych zebranych retrospektywnie datą odcięcia był 1 listopada 2013 r. Jednakże, w publikacji nadrzędnej *Lambert 2019*, dzień 1 listopada 2013 r. przedstawiono jako datę zbierania danych dotyczących wyłącznie częstości występowania VOD w ramach oceny

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.10.1. Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *ALFA-0701* stanowiła ocena EFS, definiowanego jako czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia indukującego (niepowodzenia w uzyskaniu CR lub CRp), nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze.

3.10.1.1. Czas przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń

Badanie osiągnęło zakładany pierwszorzędowy punkt końcowy wykazując, że dodanie GO do standardowego schematu AraC + DNR spowodowało istotną statystycznie poprawę EFS.

W populacji ITT mediana EFS (w ocenie badacza) w grupie badanej wyniosła 15,6 mies., a w grupie kontrolnej 9,7 mies. w populacji ogółem (tj. u wszystkich chorych, niezależnie od podgrupy (ang. *overall*)). Różnica między grupami była znamienna statystycznie (HR=0,58 (95% CI: 0,43; 0,78); p=0,0003). Jak wskazali autorzy publikacji *Castaigne 2012*, różnice między grupami nadal pozostały znamienne statystycznie po tym jak dane dla chorych, którzy otrzymali HSCT w czasie trwania CR lub CRp zostały ocenzone w okresie uzyskania przeszczepu (HR=0,61 (95% CI: 0,45; 0,83), p=0,002). Ponadto, podobne wyniki uzyskano dla większości analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na typ mutacji, ryzyko cytogenetyczne, genotyp czy wiek, za wyjątkiem chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym oraz korzystnym genotypem.

W przypadku populacji mITT, mediana EFS (w ocenie badacza) również była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej (17,3 mies.) niż kontrolnej (9,5 mies.; HR=0,56 (95% CI: 0,42; 0,76); p=0,0002), co odpowiada 44% redukcji ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń w grupie GO + AraC + DNR niż w grupie AraC + DNR. Ocena EFS w niezależnej zaślepionej ocenie potwierdziła wyniki uzyskane na podstawie oceny badacza, HR wyniosło 0,66 (95% CI: 0,49; 0,89). Podobne wyniki, wskazujące na istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną (HR<1) uzyskano także w pozostałych analizach wrażliwości.

bezpieczeństwa (dane te zbierano aż do wystąpienia zgonu chorego lub do dnia 1 listopada 2013 r. (w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej)). Biorąc pod uwagę ustalone zasady ekstrakcji, za prawidłowe uznano informacje pochodzące z publikacji nadrzędnej *Lambert 2019*

Mimo, że nie odnaleziono informacji jaką zmianę EFS można uznać za istotną klinicznie u chorych z analizowanej populacji, tak jak wskazano w *ChPL Mylotarg®* oraz dokumencie *EMA AR 2018*, poprawę EFS o około 6 mies. oraz redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia o około 30% u chorych stosujących GO można uznać za znamiennej klinicznie.

Analiza (według oceny badacza) w podgrupach (z populacji mITT) wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne, wiek, płeć, czy obecność danych mutacji również wykazała znamiennej statystycznie przewagę grupy GO + AraC + DNR nad grupą AraC + DNR dla większości ocenianych podgrup. Znamiennej statystycznie różnic między grupami nie odnotowano jedynie w przypadku chorych z grup niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego oraz złego/niekorzystnego ryzyka ocenianego wg kryteriów NCCN³² lub ELN, chorych ze stanem sprawności w skali ECOG³³ ≥ 2 , z ekspresją CD33 <30% i <70%, NPM1-negatywnych, wynikiem negatywnym i nieznanym na obecność genu WT1, korzystnym genotypem oraz pozytywnym wynikiem na obecność genu MLL.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

³² ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów

³³ ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Tabela 6.
Czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR (95% CI)	IS*	
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
EFS [mies.] – analiza pierwotna (populacja ITT)										
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Ocena badacza	Ogółem	15,6 (11,7; 22,4)**	139	9,7 (8,0; 11,9)**	139	0,58 (0,43; 0,78)	TAK p=0,0003	
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/pośrednie	b/d ³⁴ (b/d)	94	b/d (b/d)	97	0,50 (0,34; 0,73)	TAK p=0,0003
				Niekorzystne	b/d (b/d)	28	b/d (b/d)	30	1,03 (0,59; 1,79)	NIE p=0,91
				Nieznane	b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	12	0,44 (0,12; 1,63) [#]	NIE p=0,0823
			Wiek	<60 lat	b/d (b/d)	39	b/d (b/d)	53	0,54 (0,31; 0,94)	TAK p=0,03
				≥60 lat	b/d (b/d)	100	b/d (b/d)	86	0,58 (0,40; 0,82)	TAK p=0,002
			FLT3-ITD	Pozytywny	b/d (b/d)	22	b/d (b/d)	27	0,32 (0,15; 0,69)	TAK p=0,002
				Negatywny	b/d (b/d)	115	b/d (b/d)	111	0,64 (0,46; 0,89)	TAK p=0,008
NPM1	Zmutowany	b/d (b/d)	45	b/d (b/d)	48	0,47 (0,27; 0,81)	TAK p=0,006			

³⁴ brak danych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR (95% CI)	IS*
					Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
			Genotyp	Typ dziki	b/d (b/d)	91	b/d (b/d)	90	0,64 (0,45; 0,92)	TAK p=0,02
				Korzystny	b/d (b/d)	24	b/d (b/d)	24	0,66 (0,29; 1,47)	NIE p=0,30
				Niekorzystny	b/d (b/d)	95	b/d (b/d)	101	0,60 (0,42; 0,84)	TAK p=0,003
				Nieznany	b/d (b/d)	20	b/d (b/d)	14	0,38 (0,11; 1,29) [#]	NIE p=0,65
EFS [mies.] – analiza pierwotna (populacja mITT)										
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 01.08.2011	Ocena badacza	Ogółem		17,3 (13,4; 30,0)	135	9,5 (8,1; 12,0)	136	0,56 (0,42; 0,76)	TAK p=0,0002
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/ pośrednie	22,5 (15,5; NE ³⁵) ^{***}	94 ^{***}	11,6 (8,3; 13,7) ^{***}	95 ^{***}	0,46 (0,31; 0,68)	TAK ^{***} p<0,0001
				Niekorzystne	4,5 (1,1; 7,4) ^{***}	27 ^{***}	2,8 (1,6; 8,7) ^{***}	30 ^{***}	1,11 (0,63; 1,95)	NIE ^{***} p=0,7151
			Grupa ryzyka wg NCCN	Korzystne	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,37 (0,16; 0,83)	TAK
				Pośrednie	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,53 (0,32; 0,87)	TAK
				Korzystne/ pośrednie	20,3 (15,5; NE) ^{***}	80 ^{***}	12,4 (8,5; 15,6) ^{***}	80 ^{***}	0,48 (0,31; 0,73)	TAK ^{***} p=0,0005
Złe/ niekorzystne	8,6 (4,5; 14,2) ^{***}	43 ^{***}	7,0 (2,7; 8,8) ^{***}	46 ^{***}	0,74 (0,46; 1,19)	NIE ^{***} p=0,2111				

³⁵ ang. *not estimable* – wartość niemożliwa do oszacowania

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR (95% CI)	IS*
					Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
			Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,37 (0,17; 0,85)	TAK
				Pośrednie	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,52 (0,33; 0,83)	TAK
				Korzystne/ pośrednie	22,5 (15,5; NE)***	86***	12,2 (8,5; 14,3)***	91***	0,48 (0,32; 0,72)	TAK*** p=0,0003
				Złe/ niekorzystne	7,4 (3,7; 14,3)***	37***	4,0 (1,7; 8,6)***	36***	0,72 (0,43; 1,20)	NIE*** p=0,2091
			Wiek	<60 lat	b/d (b/d)	38	b/d (b/d)	52	0,52 (0,29; 0,92)	TAK
				≥60 lat	b/d (b/d)	97	b/d (b/d)	84	0,56 (0,39; 0,80)	TAK
			Płeć	Mężczyźni	b/d (b/d)	74	b/d (b/d)	60	0,57 (0,37; 0,88)	TAK
				Kobiety	b/d (b/d)	61	b/d (b/d)	76	0,55 (0,35; 0,85)	TAK
			ECOG	0, 1	b/d (b/d)	121	b/d (b/d)	117	0,56 (0,41; 0,78)	TAK
				≥2	b/d (b/d)	14	b/d (b/d)	18	0,62 (0,26; 1,51)	NIE
			Ekspresja CD33	<30%	b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	20	0,52 (0,24; 1,15)	NIE
				≥30%	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	74	0,55 (0,37; 0,83)	TAK
				<70%	b/d (b/d)	37	b/d (b/d)	31	0,65 (0,36; 1,15)	NIE
				≥70%	b/d (b/d)	63	b/d (b/d)	63	0,50 (0,31; 0,79)	TAK
			FLT3-ITD	Pozytywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,33 (0,13; 0,83)	TAK
				Negatywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,51 (0,30; 0,87)	TAK
			Status NPM1	Pozytywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,38 (0,20; 0,74)	TAK
				Negatywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,58 (0,30; 1,12)	NIE
			WT1	Pozytywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,58 (0,40; 0,84)	TAK
				Negatywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,58 (0,28; 1,20)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR (95% CI)	IS*
					Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
			ECOG	≥60 lat	b/d (b/d)	97	b/d (b/d)	84	0,66 (0,46; 0,95)	TAK
				0, 1	b/d (b/d)	121	b/d (b/d)	117	0,65 (0,47; 0,90)	TAK
			Ekspresja CD33	≥2	b/d (b/d)	14	b/d (b/d)	18	0,82 (0,55; 1,91)	NIE
				<30%	b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	20	0,71 (0,32; 1,57)	NIE
				≥30%	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	74	0,60 (0,40; 0,89)	TAK
				<70%	b/d (b/d)	37	b/d (b/d)	31	0,75 (0,42; 1,34)	NIE
			FLT3-ITD	≥70%	b/d (b/d)	63	b/d (b/d)	63	0,56 (0,35; 0,87)	TAK
				Pozytywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,30 (0,12; 0,77)	TAK
			Status NPM1	Negatywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,70 (0,41; 1,18)	NIE
				Pozytywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,44 (0,24; 0,84)	TAK
			WT1	Negatywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,80 (0,41; 1,56)	NIE
				Pozytywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,64 (0,44; 0,92)	TAK
				Nieznany	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,62 (0,31; 1,25)	NIE
			Genotyp	Korzystny	b/d (b/d)	27	b/d (b/d)	24	0,77 (0,36; 1,66)	NIE
				Niekorzystny	b/d (b/d)	44	b/d (b/d)	40	0,52 (0,29; 0,93)	TAK
			MLL	Pozytywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,18 (0,02; 1,55)	NIE
Negatywny	b/d (b/d)	b/d		b/d (b/d)	b/d	0,59 (0,41; 0,86)	TAK			
ALFA-0701 (Lambert 2019)		Ocena badacza, obserwacje cenzurowane dla ostatniej oceny przed HSCT	Ogółem	b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	136	0,59 (0,43; 0,81)	TAK p=0,001	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR (95% CI)	IS*
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
		Niezależna zaślepią ocena, obserwacje cenzurowane dla ostatniej oceny przed HSCT		b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	136	0,71 (0,52; 0,96)	TAK p=0,026
ALFA-0701 (EMA AR 2018)		Ocena badacza, metoda 1.^		b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	136	0,556 (0,410; 0,753)	TAK p=0,0001
		Ocena badacza, metoda 3.^, obserwacje cenzurowane dla ostatniej oceny przed HSCT		b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	136	0,584 (0,426; 0,801)	TAK p=0,0007
		Alternatywna metoda^^		b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	136	0,599 (0,445; 0,807)	TAK p=0,0007
		Definicja ALFA^^^		b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	136	0,597 (0,439; 0,812)	TAK p=0,0009
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 30.04.2013	Ocena badacza		b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	136	0,64 (0,48; 0,84)	TAK p=0,001
		Niezależna zaślepią ocena		b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	136	0,71 (0,54; 0,93)	TAK p=0,012
ALFA-0701 (EMA AR 2018)		Ocena badacza, metoda 2.^		b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	136	0,631 (0,478; 0,832)	TAK p=0,001

*istotność statystyczna (IS) określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**mediana (zakres)

***dane z publikacji EMA AR 2018

^metoda 1., metoda 2., metoda 3. – z wykorzystaniem daty randomizacji jako daty wystąpienia niepowodzenia leczenia

^^zastosowanie terapii ratunkowej klasyfikowane jako niepowodzenie terapii oraz alternatywna data nawrotu choroby

^^^uwzględnia wyłącznie zdarzenia takie jak nawrót choroby i zgon

#HR (99% CI)

3.10.1.2. Częstość występowania niekorzystnych zdarzeń

Analiza dla populacji ITT na podstawie publikacji *Castaigne 2012* wykazała, że niekorzystne zdarzenia ogółem występowały znamienne statystycznie rzadziej w grupie GO + AraC + DNR (55,4%) niż w grupie AraC + DNR (74,8%).

Również na podstawie publikacji *Lambert 2019*, w analizie dla populacji mITT wykazano, że niekorzystne zdarzenia ogółem odnotowano znamienne statystycznie częściej w grupie AraC + DNR niż GO + AraC + DNR. Wyniki te uzyskano zarówno na podstawie oceny badacza (54,1% w grupie badanej i 75,0% w grupie kontrolnej), jak i w niezależnej zaślepionej ocenie (57,8% w grupie badanej i 73,5% w grupie kontrolnej). Niskie wartości NNT (odpowiednio 5 i 7) świadczą o wysokiej sile interwencji.

Analiza dla populacji ITT w podgrupach wykazała, że niekorzystne zdarzenia ogółem występowały znamienne statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej w przypadku podgrupy chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznych, z niekorzystnym i nieznanym genotypem oraz w każdej z grup wiekowych i niezależnie od obecności mutacji genu FLT3-ITD, czy NPM1. Z kolei, na podstawie analizy w podgrupach z populacji mITT wyodrębnionych ze względu na grupy ryzyka, wykazano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w porównaniu z kontrolną w przypadku oceny niekorzystnych zdarzeń ogółem w podgrupie chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym i w grupach korzystnego/pośredniego ryzyka według kryteriów NCCN i ELN (wg oceny badacza, natomiast według niezależnej, zaślepionej oceny, wyniki te uzyskano w podgrupie chorych ogółem i z grupy korzystnego/pośredniego ryzyka według ELN).

Oprócz oceny częstości występowania niekorzystnych zdarzeń ogółem, dodatkowo analizie poddano także zdarzenia analizowane odrębnie w ramach tego punktu końcowego, tj. niepowodzenie leczenia indukującego, nawrót choroby lub zgon. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami, jednak one również występowały u zbliżonego lub mniejszego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej (analiza dla populacji ITT i mITT). Wyniki te przedstawiono w celu uwzględnienia wymagań formalnych AOTMiT, niemniej jednak należy mieć na uwadze, iż w kontekście oceny EFS, sumaryczny wynik dla niekorzystnych zdarzeń ogółem jest najbardziej istotny, a wyników dla oceny EFS ogółem i dla oceny poszczególnych niekorzystnych zdarzeń nie należy interpretować rozłącznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Częstość występowania niekorzystnych zdarzeń na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
Częstość występowania niekorzystnych zdarzeń w ocenie badacza – analiza pierwotna (populacja ITT)													
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Niekorzystne zdarzenia ogółem	Ogółem	77 (55,4)	139	104 (74,8)	139	0,42 (0,25; 0,69)	-0,19 (-0,30; -0,08)	6 (4; 13)	TAK		
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/średnie	45 (47,9)	94	67 (69,1)	97	0,41 (0,23; 0,74)	-0,21 (-0,35; -0,08)	5 (3; 13)	TAK	
				Niekorzystne	24 (85,7)	28	28 (93,3)	30	0,43 (0,07; 2,55)	-0,08 (-0,23; 0,08)	n/d	NIE	
				Nieznane	8 (47,1)	17	9 (75,0)	12	0,30 (0,06; 1,49)	-0,28 (-0,62; 0,06)	n/d	NIE	
			Wiek	<60 lat	19 (48,7)	39	37 (69,8)	53	0,41 (0,17; 0,97)	-0,21 (-0,41; -0,01)	5 (3; 100)	TAK	
				≥60 lat	58 (58,0)	100	67 (77,9)	86	0,39 (0,21; 0,75)	-0,20 (-0,33; -0,07)	5 (4; 15)	TAK	
			FLT3-ITD	Pozytywny	10 (45,5)	22	23 (85,2)	27	0,14 (0,04; 0,56)	-0,40 (-0,64; -0,15)	3 (2; 7)	TAK	
				Negatywny	66 (57,4)	115	80 (72,1)	111	0,52 (0,30; 0,91)	-0,15 (-0,27; -0,02)	7 (4; 50)	TAK	
			NPM1	Zmutowany	21 (46,7)	45	36 (75,0)	48	0,29 (0,12; 0,70)	-0,28 (-0,47; -0,09)	4 (3; 12)	TAK	
				Typ dziki	55 (60,4)	91	67 (74,4)	90	0,52 (0,28; 0,99)	-0,14 (-0,28; -0,01)	8 (4; 100)	TAK	
			Genotyp	Korzystny	11 (45,8)	24	14 (58,3)	24	0,60 (0,19; 1,89)	-0,13 (-0,41; 0,16)	n/d	NIE	
				Niekorzystny	57 (60,0)	95	79 (78,2)	101	0,42 (0,22; 0,78)	-0,18 (-0,31; -0,05)	6 (4; 50)	TAK	
				Nieznany	9 (45,0)	20	11 (78,6)	14	0,22 (0,05; 1,05)	-0,34 (-0,64; -0,03)	3 (2; 34)	TAK	
			Niepowodzenie leczenia indukującego	Ogółem		17 (12,2)	139	29 (20,9)	139	0,53 (0,28; 1,01)	-0,09 (-0,17; 0,0004)	n/d	NIE
			Nawrót choroby			49 (35,3)	139	61 (43,9)	139	0,70 (0,43; 1,13)	-0,09 (-0,20; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
		Zgon przed lub w czasie indukcji		9 (6,5)	139	6 (4,3)	139	1,53 (0,53; 4,43)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE	
		Zgon w czasie trwania CR lub CRp		2 (1,4)	139	8 (5,8)	139	0,24 (0,05; 1,15)	-0,04 (-0,09; 0,0003)	n/d	NIE	
Częstość występowania niekorzystnych zdarzeń w ocenie badacza – analiza pierwotna (populacja mITT)												
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 01.08.2011	Niekorzystne zdarzenia ogółem	Ogółem*	73 (54,1)	135	102 (75,0)	136	0,39 (0,23; 0,66)	-0,21 (-0,32; -0,10)	5 (4; 10)	TAK	
ALFA-0701 (EMA AR 2018)			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/pośrednie	44 (46,8)	94	68 (71,6)	95	0,35 (0,19; 0,64)	-0,25 (-0,38; -0,11)	4 (3; 10)	TAK
				Niekorzystne	23 (85,2)	27	26 (86,7)	30	0,88 (0,20; 3,95)	-0,01 (-0,20; 0,17)	n/d	NIE
			Grupa ryzyka wg NCCN	Korzystne/pośrednie	37 (46,3)	80	55 (68,8)	80	0,39 (0,21; 0,75)	-0,22 (-0,37; -0,08)	5 (3; 13)	TAK
				Złe/niekorzystne	30 (69,8)	43	39 (84,8)	46	0,41 (0,15; 1,17)	-0,15 (-0,32; 0,02)	n/d	NIE
Grupa ryzyka wg ELN			Korzystne/pośrednie	40 (46,5)	86	63 (69,2)	91	0,39 (0,21; 0,71)	-0,23 (-0,37; -0,09)	5 (3; 12)	TAK	
		Złe/ niekorzystne	27 (73,0)	37	32 (88,9)	36	0,34 (0,10; 1,20)	-0,16 (-0,34; 0,02)	n/d	NIE		
ALFA-0701 (Lambert 2019)		Niepowodzenie leczenia indukującego	Ogółem	17 (12,6)	135	29 (21,3)	136	0,53 (0,28; 1,02)	-0,09 (-0,18; 0,001)	n/d	NIE	
ALFA-0701 (EMA AR 2018)			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/pośrednie	6 (6,4)	94	14 (14,7)	95	0,39 (0,14; 1,08)	-0,08 (-0,17; 0,003)	n/d	NIE
		Niekorzystne		9 (33,3)	27	13 (43,3)	30	0,65 (0,22; 1,92)	-0,10 (-0,35; 0,15)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
			Grupa ryzyka wg NCCN	Korzystne/ pośrednie	6 (7,5)	80	13 (16,3)	80	0,42 (0,15; 1,16)	-0,09 (-0,19; 0,01)	n/d	NIE	
				Złe/ niekorzystne	9 (20,9)	43	14 (30,4)	46	0,61 (0,23; 1,59)	-0,10 (-0,28; 0,09)	n/d	NIE	
			Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/ pośrednie	6 (7,0)	86	13 (14,3)	91	0,45 (0,16; 1,24)	-0,07 (-0,16; 0,02)	n/d	NIE	
				Złe/ niekorzystne	9 (24,3)	37	14 (38,9)	36	0,51 (0,18; 1,38)	-0,15 (-0,36; 0,07)	n/d	NIE	
ALFA-0701 (Lambert 2019)		Nawrót choroby	Ogółem		44 (32,6)	135	58 (42,6)	136	0,65 (0,40; 1,07)	-0,10 (-0,22; 0,01)	n/d	NIE	
ALFA-0701 (EMA AR 2018)			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/ pośrednie	33 (35,1)	94	45 (47,4)	95	0,60 (0,34; 1,08)	-0,12 (-0,26; 0,02)	n/d	NIE	
				Niekorzystne	9 (33,3)	27	9 (30,0)	30	1,17 (0,38; 3,57)	0,03 (-0,21; 0,28)	n/d	NIE	
			Grupa ryzyka wg NCCN	Korzystne/ pośrednie	27 (33,8)	80	35 (43,8)	80	0,65 (0,35; 1,24)	-0,10 (-0,25; 0,05)	n/d	NIE	
				Złe/ niekorzystne	15 (34,9)	43	20 (43,5)	46	0,70 (0,30; 1,64)	-0,09 (-0,29; 0,12)	n/d	NIE	
			Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/ pośrednie	29 (33,7)	86	43 (47,3)	91	0,57 (0,31; 1,04)	-0,14 (-0,28; 0,01)	n/d	NIE	
				Złe/ niekorzystne	13 (35,1)	37	12 (33,3)	36	1,08 (0,41; 2,85)	0,02 (-0,20; 0,24)	n/d	NIE	
ALFA-0701 (Lambert 2019)			Zgon	Ogółem		12 (8,9)	135	15 (11,0)	136	0,79 (0,35; 1,75)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)				Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/ pośrednie	5 (5,3)	94	9 (9,5)	95	0,54 (0,17; 1,67)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
					Niekorzystne	5 (18,5)	27	4 (13,3)	30	1,48 (0,35; 6,19)	0,05 (-0,14; 0,24)	n/d	NIE
				Korzystne/ pośrednie	4 (5,0)	80	7 (8,8)	80	0,55 (0,15; 1,95)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
			Grupa ryzyka wg NCCN	Złe/ niekorzystne	6 (14,0)	43	5 (10,9)	46	1,33 (0,37; 4,72)	0,03 (-0,11; 0,17)	n/d	NIE	
				Korzystne/ pośrednie	5 (5,8)	86	7 (7,7)	91	0,74 (0,23; 2,43)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE	
			Grupa ryzyka wg ELN	Złe/ niekorzystne	5 (13,5)	37	6 (16,7)	36	0,78 (0,22; 2,83)	-0,03 (-0,20; 0,13)	n/d	NIE	
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 30.04.2013	Zgon w czasie trwania CR/CRp	Ogółem		4 (3,0)	135	4 (2,9)	136	1,01 (0,25; 4,11)	0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE	
Częstość występowania niekorzystnych zdarzeń w niezależnej zaślepionej ocenie – analiza wrażliwości (populacja mITT)													
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 01.08.2011	Niekorzystne zdarzenia ogółem	Ogółem**		78 (57,8)	135	100 (73,5)	136	0,49 (0,30; 0,82)	-0,16 (-0,27; -0,05)	7 (4; 20)	TAK	
ALFA-0701 (EMA AR 2018)			Grupa ryzyka wg NCCN	Korzystne/ pośrednie	42 (52,5)	80	54 (67,5)	80	0,53 (0,28; 1,01)	-0,15 (-0,30; 0,0000)	n/d	NIE	
				Złe/ niekorzystne	30 (69,8)	43	38 (82,6)	46	0,49 (0,18; 1,32)	-0,13 (-0,30; 0,05)	n/d	NIE	
ALFA-0701 (EMA AR 2018)			Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/ pośrednie	45 (52,3)	86	63 (69,2)	91	0,49 (0,26; 0,90)	-0,17 (-0,31; -0,03)	6 (4; 34)	TAK	
				Złe/ niekorzystne	27 (73,0)	37	30 (83,3)	36	0,54 (0,17; 1,68)	-0,10 (-0,29; 0,08)	n/d	NIE	
ALFA-0701 (Lambert 2019)			Niepowodzenie leczenia indukującego	Ogółem		25 (18,5)	135	34 (25,0)	136	0,68 (0,38; 1,22)	-0,06 (-0,16; 0,03)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)				Grupa ryzyka wg NCCN	Korzystne/ pośrednie	13 (16,3)	80	17 (21,3)	80	0,72 (0,32; 1,60)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
	Złe/ niekorzystne	9 (20,9)			43	14 (30,4)	46	0,61 (0,23; 1,59)	-0,10 (-0,28; 0,09)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/ pośrednie	11 (12,8)	86	14 (15,4)	91	0,81 (0,34; 1,89)	-0,03 (-0,13; 0,08)	n/d	NIE
				Złe/ niekorzystne	11 (29,7)	37	17 (47,2)	36	0,47 (0,18; 1,24)	-0,17 (-0,39; 0,04)	n/d	NIE
ALFA-0701 (Lambert 2019)		Nawrót choroby	Ogółem		43 (31,9)	135	50 (36,8)	136	0,80 (0,49; 1,33)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)			Grupa ryzyka wg NCCN	Korzystne/ pośrednie	26 (32,5)	80	31 (38,8)	80	0,76 (0,40; 1,46)	-0,06 (-0,21; 0,09)	n/d	NIE
				Złe/ niekorzystne	15 (34,9)	43	17 (37,0)	46	0,91 (0,38; 2,17)	-0,02 (-0,22; 0,18)	n/d	NIE
			Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/ pośrednie	29 (33,7)	86	39 (42,9)	91	0,68 (0,37; 1,25)	-0,09 (-0,23; 0,05)	n/d	NIE
				Złe/ niekorzystne	12 (32,4)	37	9 (25,0)	36	1,44 (0,52; 4,00)	0,07 (-0,13; 0,28)	n/d	NIE
ALFA-0701 (Lambert 2019)			Ogółem		10 (7,4)	135	16 (11,8)	136	0,60 (0,26; 1,37)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)			Grupa ryzyka wg NCCN	Korzystne/ pośrednie	3 (3,8)	80	6 (7,5)	80	0,48 (0,12; 1,99)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
				Złe/ niekorzystne	6 (14,0)	43	7 (15,2)	46	0,90 (0,28; 2,94)	-0,01 (-0,16; 0,13)	n/d	NIE
		Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/ pośrednie	5 (5,8)	86	10 (11,0)	91	0,50 (0,16; 1,53)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE	
			Złe/ niekorzystne	4 (10,8)	37	4 (11,1)	36	0,97 (0,22; 4,21)	-0,00 (-0,15; 0,14)	n/d	NIE	
		Zgon	Ogółem		10 (7,4)	135	16 (11,8)	136	0,60 (0,26; 1,37)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE

*dane cenzurowane dla 62 (45,9%) ze 135 chorych z grupy badanej i 34 (25,0%) ze 136 chorych z grupy kontrolnej – w obu grupach przyczyną cenzurowania był brak odnotowanych niekorzystnych zdarzeń w dniu oceny danych (01.08.2011 r.)

*dane cenzurowane dla 57 (42,2%) ze 135 chorych z grupy badanej i 36 (26,5%) ze 136 chorych z grupy kontrolnej

3.10.1.3. Prawdopodobieństwo EFS

Wykazano, iż w populacji ITT prawdopodobieństwo 2-letniego EFS było większe w grupie badanej niż kontrolnej zarówno w populacji ogółem (40,8% vs 17,1%), jak i w przypadku większości analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na typ mutacji, ryzyko cytogenetyczne, genotyp czy wiek. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, gdzie niemożliwa była ocena prawdopodobieństwa 2-letniego EFS w grupie badanej.

Również prawdopodobieństwo 3-letniego EFS w populacji mITT było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Prawdopodobieństwo czasu przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		Różnica % (95% CI)*	
				% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
Prawdopodobieństwo EFS [%] – populacja ITT									
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Prawdopodobieństwo 2-letniego EFS – ocena badacza	Ogółem		40,8 (32,8; 50,8)	139	17,1 (10,8; 27,1)	139	23,7 (b/d)
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/pośrednie	47,1 (35,7; 57,6)	94	21,8 (12,6; 32,6)	97	25,3 (b/d)
				Niekorzystne	Nieemożliwe do oceny	28	5,0 (0,5; 18,8)	30	n/d (b/d)
			Wiek	<60 lat	48,0 (30,8; 63,2)	39	23,6 (11,4; 38,3)	53	24,4 (b/d)
				≥60 lat	38,0 (27,6; 48,4)	100	12,7 (5,4; 23,1)	86	25,3 (b/d)
			FLT3-ITD	Pozytywny	53,0 (30,1; 71,5)	22	12,3 (2,8; 29,5)	27	40,7 (b/d)
				Negatywny	38,3 (28,5; 48,0)	115	19,0 (10,8; 29,0)	111	19,3 (b/d)
			NPM1	Zmutowany	51,1 (35,1; 64,9)	45	17,8 (7,4; 31,9)	48	33,3 (b/d)
				Typ dziki	34,0 (23,1; 45,2)	91	17,8 (7,4; 31,9)	90	16,2 (b/d)
			Genotyp	Korzystny	52,4 (30,6; 70,4)	24	19,8 (3,7; 45,1)	24	32,6 (b/d)
Niekorzystny	34,5 (24,0; 45,2)	95		17,2 (9,7; 26,5)	101	17,3 (b/d)			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		Różnica % (95% CI)*
				% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo EFS [%] – populacja mITT								
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 01.08.2011	Prawdopodobieństwo 2-letniego EFS – ocena badacza	Ogółem	42,1 (32,9; 51,0)	135	18,2 (11,1; 26,7)	136	23,9 (b/d)
		Prawdopodobieństwo 2-letniego EFS – niezależna zaślepiona ocena		38,5 (29,6; 47,3)	135	18,1 (11,1; 26,5)	136	20,4 (b/d)
		Prawdopodobieństwo 3-letniego EFS – ocena badacza		39,8 (30,2; 49,3)	135	13,6 (5,8; 24,8)	136	26,2 (b/d)
		Prawdopodobieństwo 3-letniego EFS – niezależna zaślepiona ocena		36,5 (27,3; 45,7)	135	13,6 (5,8; 24,7)	136	22,9 (b/d)

*obliczenia własne

3.10.2. Przeżycie całkowite

3.10.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Dla daty odcięcia 01.08.2011 r. w populacji ITT czas przeżycia całkowitego był istotnie statystycznie dłuższy w grupie GO + AraC + DNR (mediana 34,0 mies.) niż w grupie AraC + DNR (19,2 mies.), HR=0,69 (95% CI: 0,49; 0,98; p=0,0368). Wyniki wskazujące na znamienne statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną uzyskano także w przypadku podgrupy chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym, w wieku <60 lat, z mutacją genu NPM1 oraz FLT3-ITD, a także z niekorzystnym genotypem.

W przypadku populacji mITT i danych dla daty odcięcia 30.04.2013 r., czas przeżycia całkowitego był dłuższy w grupie badanej (mediana 27,5 mies.) niż w kontrolnej (mediana 21,8 mies.), jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Analiza w podgrupach dla daty odcięcia 30.04.2013 r. wykazała podobne wyniki w przypadku chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym oraz określonym według ELN. Natomiast w podgrupach chorych ze złym/niekorzystnym ryzykiem czas przeżycia całkowitego był nieznacznie krótszy w grupach badanych niż kontrolnych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 9.
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR (95% CI)	IS*	
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
OS [mies.] – populacja ITT										
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	OS	Ogółem	34,0 (20,5; NR ³⁶)**	139	19,2 (13,8; 26,0)**	139	0,69 (0,49; 0,98)	TAK p=0,0368	
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/pośrednie	b/d (b/d)	94	b/d (b/d)	97	0,59 (0,37; 0,94)	TAK p=0,02
				Niekorzystne	b/d (b/d)	28	b/d (b/d)	30	1,45 (0,79; 2,64)	NIE p=0,23
				Nieznane	b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	12	0,51 (0,10; 2,43)***	NIE p=0,31
			Wiek	<60 lat	b/d (b/d)	39	b/d (b/d)	53	0,51 (0,27; 0,98)	TAK p=0,04
				≥60 lat	b/d (b/d)	100	b/d (b/d)	86	0,76 (0,50; 1,15)	NIE p=0,19
			FLT3-ITD	Pozytywny	b/d (b/d)	22	b/d (b/d)	27	0,30 (0,13; 0,73)	TAK p=0,005
				Negatywny	b/d (b/d)	115	b/d (b/d)	111	0,82 (0,56; 1,21)	NIE p=0,33
			NPM1	Zmutowany	b/d (b/d)	45	b/d (b/d)	48	0,50 (0,26; 0,97)	TAK p=0,04

³⁶ ang. *not reached* – nie osiągnięto

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR (95% CI)	IS*
					Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
			Genotyp	Typ dziki	b/d (b/d)	91	b/d (b/d)	90	0,79 (0,52; 1,19)	NIE p=0,26
				Korzystny	b/d (b/d)	24	b/d (b/d)	24	1,23 (0,43; 3,57)	NIE p=0,70
				Niekorzystny	b/d (b/d)	95	b/d (b/d)	101	0,68 (0,46; 0,99)	TAK p=0,05
				Nieznany	b/d (b/d)	20	b/d (b/d)	14	0,47 (0,11; 2,03)***	NIE p=0,44
OS [mies.] – populacja mITT										
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 30.04.2013	OS	Ogółem		27,5 (21,4; 45,6)	135	21,8 (15,5; 27,4)	136	0,81 (0,60; 1,09)	NIE p=0,16
ALFA-0701 (ChPL Mylotarg®)			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/ pośrednie	38,6 (24,4; NE)	94	26,0 (18,9; 39,7)	95	0,747 (0,511; 1,091)	NIE p=0,1288
				Niekorzystne	12,0 (4,2; 14,2)	27	13,5 (9,4; 27,3)	30	1,553 (0,878; 2,748)	NIE p=0,1267
ALFA-0701 (ChPL Mylotarg®)			Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/ pośrednie	45,6 (25,5; NE)	86	26,9 (19,3; 46,5)	91	0,730 (0,489; 1,089)	NIE p=0,1216
	Złe/niekorzystne	13,2 (7,0; 18,5)		37	13,5 (10,8; 19,8)	36	1,124 (0,677; 1,867)	NIE p=0,6487		

*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**mediana (zakres)

***HR (99% CI)

3.10.2.2. Częstość występowania zgonów

Zgony oceniane w ramach analizy OS występowały ogółem częściej w grupie AraC + DNR (51,8% dla daty odcięcia 01.08.2011 r. oraz 64,7% dla daty odcięcia 30.04.2013 r.) niż GO + AraC + DNR (42,4% dla daty odcięcia 01.08.2011 r. oraz 59,3% dla daty odcięcia 30.04.2013 r.), jednak różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

W przypadku zgonów ocenianych dla daty odcięcia 30.04.2013 r., mechanizmy leżące u ich podłoża były zbliżone w obu grupach. Jako najczęstszy wskazano progresję lub nawrót choroby.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych z populacji ITT ze względu na ryzyko cytogenetyczne, wiek, genotyp i obecność pewnych mutacji wykazała, że w większości analizowanych podgrup (za wyjątkiem chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym i korzystnym genotypem) zgony występowały częściej w grupie kontrolnej niż badanej, natomiast różnice istotne statystycznie odnotowano jedynie w przypadku chorych z obecnością mutacji genu FLT3-ITD.

W przypadku analizy dla daty odcięcia 30.04.2013 r. podobne wyniki uzyskano w podgrupach chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym oraz określonym według ELN. Z kolei, w podgrupach chorych ze złym/niekorzystnym ryzykiem odsetek zgonów był nieznacznie wyższy w grupach badanych niż kontrolnych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Częstość występowania zgonów – populacja ITT												
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08. 2011	Zgony ogółem	Ogółem	59 (42,4)	139	72 (51,8)	139	0,69 (0,43; 1,10)	-0,09 (-0,21; 0,02)	n/d	NIE	
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/ pośrednie	32 (34,0)	94	43 (44,3)	97	0,65 (0,36; 1,16)	-0,10 (-0,24; 0,03)	n/d	NIE
				Niekorzystne	22 (78,6)	28	23 (76,7)	30	1,12 (0,32; 3,85)	0,02 (-0,20; 0,23)	n/d	NIE
				Nieznane	5 (29,4)	17	6 (50,0)	12	0,42 (0,09; 1,94)	-0,21 (-0,56; 0,15)	n/d	NIE
			Wiek	<60 lat	14 (35,9)	39	28 (52,8)	53	0,50 (0,21; 1,17)	-0,17 (-0,37; 0,03)	n/d	NIE
				≥60 lat	45 (45,0)	100	44 (51,2)	86	0,78 (0,44; 1,39)	-0,06 (-0,21; 0,08)	n/d	NIE
			FLT3-ITD	Pozytywny	7 (31,8)	22	19 (70,4)	27	0,20 (0,06; 0,67)	-0,39 (-0,65; -0,13)	3 (2; 8)	TAK
				Negatywny	51 (44,3)	115	53 (47,7)	111	0,87 (0,52; 1,47)	-0,03 (-0,16; 0,10)	n/d	NIE
			NPM1	Zmutowany	14 (31,1)	45	24 (50,0)	48	0,45 (0,19; 1,05)	-0,19 (-0,38; 0,01)	n/d	NIE
				Typ dziki	44 (48,4)	91	48 (53,3)	90	0,82 (0,46; 1,47)	-0,05 (-0,20; 0,10)	n/d	NIE
			Genotyp	Korzystny	8 (33,3)	24	6 (25,0)	24	1,50 (0,43; 5,26)	0,08 (-0,17; 0,34)	n/d	NIE
				Niekorzystny	45 (47,4)	95	59 (58,4)	101	0,64 (0,36; 1,13)	-0,11 (-0,25; 0,03)	n/d	NIE
Nieznany	6 (30,0)	20		7 (50,0)	14	0,43 (0,10; 1,77)	-0,20 (-0,53; 0,13)	n/d	NIE			
Częstość występowania zgonów – populacja mITT												
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia:	Zgony ogółem	Dowolny mechanizm**	Ogółem	80 (59,3)	135	88 (64,7)	136	0,79 (0,49; 1,30)	-0,05 (-0,17; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	30.04.2013		Progresja lub nawrót choroby		50 (37,0)	135	59 (43,4)	136	0,77 (0,47; 1,25)	0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			Wstrząs septyczny		19 (14,1)	135	13 (9,6)	136	1,55 (0,73; 3,28)	-0,06 (-0,18; 0,05)	n/d	NIE
			Zakażenie		15 (11,1)	135	17 (12,5)	136	0,88 (0,42; 1,83)	0,05 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
			Krwotok		11 (8,1)	135	6 (4,4)	136	1,92 (0,69; 5,36)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
			Toksyczność wątrobowa		5 (3,7)	135	1 (0,7)	136	5,19 (0,60; 45,05)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
			Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi		4 (3,0)	135	7 (5,1)	136	0,56 (0,16; 1,97)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
			Inne mechanizmy*		22 (16,3)	135	33 (24,3)	136	0,61 (0,33; 1,11)	-0,08 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE
ALFA-0701 (ChPL Mylotarg®)		Zgony ogółem	Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/ pośrednie	51 (54,3)	94	57 (60,0)	95	0,79 (0,44; 1,41)	-0,06 (-0,20; 0,08)	n/d	NIE
				Niekorzystne	24 (88,9)	27	24 (80,0)	30	2,00 (0,45; 8,94)	0,09 (-0,10; 0,27)	n/d	NIE
			Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/ pośrednie	44 (51,2)	86	53 (58,2)	91	0,75 (0,41; 1,36)	-0,07 (-0,22; 0,08)	n/d	NIE
				Złe /niekorzystne	31 (83,8)	37	29 (80,6)	36	1,25 (0,37; 4,15)	0,03 (-0,14; 0,21)	n/d	NIE

*obejmuje wszystkie inne mechanizmy nieuwzględnione w predefiniowanych kategoriach, takie jak niewydolność serca, problemy z oddychaniem i niewydolność wielonarządowa

**dane cenzurowane dla 55 (40,7%) ze 135 chorych z grupy badanej i 48 (35,3%) ze 136 chorych z grupy kontrolnej – w obu grupach przyczyną cenzurowania był brak wystąpienia zgonu w dniu oceny danych (30.04.2013 r.)

3.10.2.3. Prawdopodobieństwo OS

W populacji ITT wykazano, iż prawdopodobieństwo 2-letniego OS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej w populacji ogółem oraz w większości analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne, wiek, genotyp, czy obecność konkretnych mutacji. Jedynie w przypadku chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym niemożliwa była ocena prawdopodobieństwa 2-letniego OS w grupie badanej.

Wykazano także, że prawdopodobieństwo 3-letniego OS w populacji mITT było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 11.
Prawdopodobieństwo czasu przeżycia całkowitego na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		Różnica % (95% CI)*	
				% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
Prawdopodobieństwo OS [%] – populacja ITT									
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Prawdopodobieństwo 2-letniego OS	Ogółem	53,2 (44,6; 63,5)	139	41,9 (33,1; 53,1)	139	11,3 (b/d)	
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/pośrednie	64,5 (52,5; 74,3)	94	51,5 (39,4; 62,4)	97	13,0 (b/d)
				Niekorzystne	Niemożliwe do oceny	28	20,1 (6,5; 38,9)	30	n/d (b/d)
			Wiek	<60 lat	61,5 (42,6; 75,8)	39	46,6 (32,1; 59,8)	53	14,9 (b/d)
				≥60 lat	51,9 (40,3; 62,3)	100	40,4 (27,1; 53,3)	86	11,5 (b/d)
			FLT3-ITD	Pozytywny	64,2 (38,3; 81,4)	22	33,9 (15,8; 53,1)	27	30,3 (b/d)
				Negatywny	52,9 (42,2; 62,5)	115	45,5 (34,3; 56,1)	111	7,4 (b/d)
			NPM1	Zmutowany	68,3 (51,4; 80,4)	45	46,0 (29,6; 60,9)	48	22,3 (b/d)
				Typ dziki	46,1 (33,7; 57,6)	91	41,9 (29,7; 53,6)	90	4,2 (b/d)
			Genotyp	Korzystny	68,9 (45,3; 83,9)	24	61,6 (31,6; 81,6)	24	7,3 (b/d)
Niekorzystny	48,8 (36,9; 59,7)	95		39,4 (28,6; 50,0)	101	9,4 (b/d)			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		Różnica % (95% CI)*
				% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo OS [%] – populacja mITT								
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 30.04.2013	Prawdopodobieństwo 2-letniego OS	Ogółem	52,6 (43,8; 60,6)	135	47,8 (39,2; 55,9)	136	4,8 (b/d)
		Prawdopodobieństwo 3-letniego OS		45,7 (37,2; 53,9)	135	37,0 (28,8; 45,1)	136	8,7 (b/d)

*obliczenia własne

3.10.3. Odpowiedź na leczenie

Dane uzyskane dla populacji ITT na podstawie publikacji *Castaigne 2012* wykazały, iż całkowitą odpowiedź na leczenie (CR + CRp), CR, CRp oraz zgony w trakcie indukcji obserwowano częściej w grupie GO + AraC + DNR niż w grupie AraC + DNR. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Również w przypadku analizy w podgrupach w populacji ITT nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania odpowiedzi całkowitej, jednakże odsetek odpowiedzi był zazwyczaj wyższy w grupach badanych niż kontrolnych (jedynie u chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym i korzystnym genotypem odsetek ten był taki sam w obu grupach).

W przypadku danych dla populacji mITT przedstawionych w publikacji *Lambert 2019* i dokumencie *EMA AR 2018*, całkowitą odpowiedź na leczenie (CR + CRp) odnotowano u większego odsetka chorych z grupy badanej (81,5% chorych w ocenie badacza i 74,1% chorych w niezależnej ocenie) niż kontrolnej (73,5% chorych w ocenie badacza i 70,6% chorych w niezależnej ocenie), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W publikacji *Lambert 2019*, CR w ocenie badacza odnotowano u 70,4% chorych z grupy GO + AraC + DNR i 69,9% chorych z grupy AraC + DNR. Różnica między grupami także nie była istotna statystycznie. Natomiast, znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść interwencji badanej w porównaniu z kontrolną wykazano w przypadku oceny CRp, gdzie odsetek chorych z odpowiedzią w grupie badanej wynosił 11,1%, a w grupie kontrolnej 3,7%.

Analiza odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, w zależności od cyklu terapii (leczenie indukujące, ratunkowe, konsolidujące), przedstawiona dla populacji mITT, wykazała znamienne statystycznie korzyści podczas stosowania terapii GO +AraC + DNR w porównaniu z grupą kontrolną w przypadku odpowiedzi CRp dla terapii indukującej i konsolidującej. Istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej obserwowano natomiast CR podczas leczenia konsolidującego.
























































[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza – populacja ITT												
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Odpowiedź całkowita (CR + CRp)	Ogółem	113 (81,3)	139	104 (74,8)	139	1,46 (0,82; 2,59)	0,06 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE	
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/średnie	86 (91,5)	94	80 (82,5)	97	2,28 (0,93; 5,58)	0,09 (-0,004; 0,18)	n/d	NIE
				Niekorzystne	14 (50,0)	28	15 (50,0)	30	1,00 (0,36; 2,80)	0,0000 (-0,26; 0,26)	n/d	NIE
			Wiek	<60 lat	35 (89,7)	39	41 (77,4)	53	2,56 (0,76; 8,66)	0,12 (-0,02; 0,27)	n/d	NIE
				≥60 lat	78 (78,0)	100	63 (73,2)	86	1,29 (0,66; 2,54)	0,05 (-0,08; 0,17)	n/d	NIE
			FLT3-ITD	Pozytywny	21 (95,5)	22	23 (85,2)	27	3,65 (0,38; 35,34)	0,10 (-0,06; 0,26)	n/d	NIE
				Negatywny	91 (79,1)	115	80 (72,1)	111	1,47 (0,80; 2,71)	0,07 (-0,04; 0,18)	n/d	NIE
			NPM1	Zmutowany	40 (88,9)	45	41 (85,4)	48	1,37 (0,40; 4,66)	0,03 (-0,10; 0,17)	n/d	NIE
				Typ dziki	71 (78,0)	91	62 (68,9)	90	1,60 (0,82; 3,12)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
			Genotyp	Korzystny	22 (91,7)	24	22 (91,7)	24	1,00 (0,13; 7,75)	0,0000 (-0,16; 0,16)	n/d	NIE
Niekorzystny	75 (78,9)	95		75 (71,3)	101	1,30 (0,67; 2,53)	0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
		CR	Ogółem	102 (73,4)	139	100 (71,9)	139	1,08 (0,63; 1,82)	0,01 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE		
		CRp		11 (7,9)	139	4 (2,9)	139	2,90 (0,90; 9,34)	0,05 (-0,002; 0,10)	n/d	NIE		
		Zgon przed indukcją		0 (0,0)	139	1 (0,7)	139	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE		
		Zgon w trakcie indukcji		9 (6,5)	139	5 (3,6)	139	1,86 (0,61; 5,68)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE		
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza – populacja mITT													
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 01.08.2011		Ogółem	110 (81,5)	135	100 (73,5)	136	1,58 (0,89; 2,82)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE		
		Odpowiedź całkowita (CR + CRp)											
													
													
ALFA-0701 (Lambert 2019)		CR	Ogółem	95 (70,4)	135	95 (69,9)	136	1,02 (0,61; 1,72)	0,01 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE		
	CRp		15 (11,1)	135	5 (3,7)	136	3,27 (1,16; 9,28)	0,07 (0,01; 0,14)	NNT=15 (8; 100)	TAK			
													
													

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
ALFA-0701 (EMA AR 2018)												
		Leczenie indukujące	CR	Ogółem	94 (69,6)	135	94 (69,1)	136	1,02 (0,61; 1,72)	0,01 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
			CRp	Ogółem	15 (11,1)	135	5 (3,7)	136	3,27 (1,16; 9,28)	0,07 (0,01; 0,14)	NNT=15 (8; 100)	TAK
			Brak zgonu, niepowodzenie leczenia	Ogółem	18 (13,3)	135	30 (22,1)	136	0,54 (0,29; 1,03)	-0,09 (-0,18; 0,003)	n/d	NIE
			Wczesny zgon przed dniem 15.	Ogółem	0 (0,0)	135	0 (0,0)	136	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Zgon w aplazji, nieblastyczny obraz szpiku	Ogółem	4 (3,0)	135	0 (0,0)	136	7,61 (1,06; 54,65)	0,03 (-0,002; 0,06)	n/d	NIE
			Zgon po dniu 15. z nieokreślonej przyczyny	Ogółem	0 (0,0)	135	2 (1,5)	136	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Leczenie ratunkowe	CR	Ogółem	2 (1,5)	135	4 (2,9)	136	0,50 (0,09; 2,76)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
			CRp	Ogółem	0 (0,0)	135	1 (0,7)	136	0,14 (0,003; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
			Brak zgonu, niepowodzenie leczenia	Ogółem	4 (3,0)	135	0 (0,0)	136	7,61 (1,06; 54,65)	0,03 (-0,002; 0,06)	n/d	NIE
			Wczesny zgon przed dniem 15.	Ogółem	0 (0,0)	135	0 (0,0)	136	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Niepowodzenie leczenia indukującego / pozostałe*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*łączna liczba chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia indukującego (zdarzenie raportowane w ramach oceny EFS) oraz chorych, u których odnotowano zdarzenia określone jako „pozostałe”, tj. chorych, dla których niedostępne były wystarczające dane umożliwiające określenie odpowiedzi na leczenie

**obliczono jako różnice między liczbą chorych w grupie (N) a liczbą chorych, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą

***[REDACTED]

3.10.4. Przeżycie wolne od nawrotów choroby

3.10.4.1. Czas przeżycia wolnego od nawrotów choroby

W badaniu *ALFA-0701*, w populacji ITT, odnotowano istotnie statystycznie dłuższy RFS w grupie badanej (mediana 28,1 mies.) niż kontrolnej (mediana 11,4 mies.). Jak wskazali autorzy publikacji *Castaigne 2012*, różnice między grupami nadal pozostały znamienne statystycznie po tym jak dane dla chorych, którzy otrzymali HSCT w czasie trwania CR lub CRp zostały ocenzurowane w okresie uzyskania przeszczepu (HR=0,56 (95% CI: 0,38; 0,83), p=0,003). W grupie chorych stosujących lek Mylotarg®, RFS nie różnił się u chorych w CR i CRp.

Analiza RFS dla podgrup z populacji ITT wyodrębnionych ze względu na typ mutacji, ryzyko cytogenetyczne, genotyp czy wiek wykazała znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy badanej dla większości podgrup, z wyjątkiem chorych z niekorzystnym i nieznanym ryzykiem cytogenetycznym, w wieku <60 lat oraz z korzystnym i nieznanym genotypem. Jest to najprawdopodobniej związane z bardzo małą wielkością próby w tych podgrupach.

W przypadku oceny RFS w populacji mITT również odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy GO + AraC + DNR w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana RFS wyniosła 28,0 mies. w grupie badanej i 11,4 mies. w grupie kontrolnej, HR wyniósł 0,53 (95% CI: 0,36; 0,76), co odpowiada 47% redukcji ryzyka wystąpienia nawrotów w grupie badanej w porównaniu z kontrolną.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 13.
Czas przeżycia wolnego od nawrotów choroby na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR (95% CI)	IS**	
			Mediana (95% CI)	N*	Mediana (95% CI)	N*			
RFS [mies.] w ocenie badacza – populacja ITT									
ALFA-0701 (Castaing 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Ogółem	28,1 (15,0; NR)***	113	11,4 (9,9; 14,5)***	104	0,52 (0,36; 0,75)	TAK p=0,0003	
		Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/ pośrednie	b/d (b/d)	86	b/d (b/d)	80	0,51 (0,33; 0,79)	TAK p=0,002
			Niekorzystne	b/d (b/d)	14	b/d (b/d)	15	0,92 (0,39; 2,13)	NIE p=0,84
			Nieznane	b/d (b/d)	13	b/d (b/d)	9	0,23 (0,04; 1,49)^	NIE p=0,23
		Wiek	<60 lat	b/d (b/d)	35	b/d (b/d)	41	0,59 (0,31; 1,11)	NIE p=0,10
			≥60 lat	b/d (b/d)	78	b/d (b/d)	63	0,47 (0,30; 0,74)	TAK p=0,0007
		FLT3-ITD	Pozytywny	b/d (b/d)	21	b/d (b/d)	23	0,33 (0,15; 0,73)	TAK p=0,004
			Negatywny	b/d (b/d)	91	b/d (b/d)	80	0,60 (0,40; 0,92)	TAK p=0,02
		NPM1	Zmutowany	b/d (b/d)	40	b/d (b/d)	41	0,43 (0,23; 0,79)	TAK p=0,006
			Typ dziki	b/d (b/d)	71	b/d (b/d)	62	0,62 (0,39; 0,97)	TAK p=0,04
Genotyp	Korzystny	b/d (b/d)	22	b/d (b/d)	22	0,60 (0,25; 1,45)	NIE p=0,25		

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR (95% CI)	IS**
			Mediana (95% CI)	N*	Mediana (95% CI)	N*		
		Niekorzystny	b/d (b/d)	75	b/d (b/d)	72	0,54 (0,35; 0,83)	TAK p=0,004
		Nieznany	b/d (b/d)	16	b/d (b/d)	10	0,25 (0,05; 1,29)^	NIE p=0,49
RFS [mies.] w ocenie badacza – populacja mITT								
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 01.08.2011	Ogółem	28,0 (16,3; NE)	110	11,4 (10,0; 14,4)	100	0,53 (0,36; 0,76)	TAK p=0,0006

*chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR lub CRp)

**istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

***mediana (zakres)

^HR (99% CI)

3.10.4.2. Częstość występowania nawrotów choroby

Analiza dla chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie z populacji ITT przedstawiona na podstawie danych z publikacji *Castaigne 2012* wykazała znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii badanej względem leczenia AraC + DNR zarówno dla oceny nawrotu choroby, zgonu przed nawrotem choroby, jak i obu zdarzeń łącznie.

Analiza w podgrupach z populacji ITT również wykazała, iż w grupie GO + AraC + DNR zdarzenia te występowały rzadziej niż w grupie kontrolnej, a znamienne statystycznie różnice między grupami odnotowano w przypadku chorych z podgrup z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym, ≥ 60 lat, z obecnością mutacji genu NPM1, z niekorzystnym i nieznanym genotypem oraz niezależnie od obecności mutacji genu FLT3-ITD.

W przypadku analizy dla populacji mITT przedstawionej w publikacji *EMA AR 2018*, zdarzenia oceniane w ramach RFS ogółem (nawrót choroby lub zgon) oraz analizowany odrębnie nawrót choroby odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej. Niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Częstość występowania nawrotów choroby na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N**	n (%)	N**					
Częstość występowania nawrotów choroby w ocenie badacza – populacja ITT												
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Zdarzenia ogółem	Ogółem	51 (45,1)	113	69 (66,3)	104	0,42 (0,24; 0,72)	-0,21 (-0,34; -0,08)	5 (3; 13)	TAK	
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/pośrednie	37 (43,0)	86	50 (62,5)	80	0,45 (0,24; 0,84)	-0,19 (-0,34; -0,05)	6 (3; 20)	TAK
				Niekorzystne	10 (71,4)	14	13 (86,7)	15	0,38 (0,06; 2,54)	-0,15 (-0,44; 0,14)	n/d	NIE
				Nieznane	4 (30,8)	13	6 (66,7)	9	0,22 (0,04; 1,37)	-0,36 (-0,76; 0,04)	n/d	NIE
			Wiek	<60 lat	15 (42,9)	35	25 (61,0)	41	0,48 (0,19; 1,20)	-0,18 (-0,40; 0,04)	n/d	NIE
				≥60 lat	36 (46,2)	78	44 (69,8)	63	0,37 (0,18; 0,74)	-0,24 (-0,40; -0,08)	5 (3; 13)	TAK
			FLT3-ITD	Pozytywny	9 (42,9)	21	19 (82,6)	23	0,16 (0,04; 0,63)	-0,40 (-0,66; -0,14)	3 (2; 8)	TAK
				Negatywny	42 (46,2)	91	49 (61,3)	80	0,54 (0,29; 1,00)	-0,15 (-0,30; -0,003)	7 (4; 334)	TAK
			NPM1	Zmutowany	16 (40,0)	40	28 (70,0)	40	0,29 (0,11; 0,72)	-0,30 (-0,51; -0,09)	4 (2; 12)	TAK
				Typ dziki	35 (49,3)	71	40 (63,5)	63	0,56 (0,28; 1,12)	-0,14 (-0,31; 0,02)	n/d	NIE
			Genotyp	Korzystny	9 (40,9)	22	12 (54,5)	22	0,58 (0,17; 1,90)	-0,14 (-0,43; 0,16)	n/d	NIE
				Niekorzystny	37 (49,3)	75	50 (69,4)	72	0,43 (0,22; 0,84)	-0,20 (-0,36; -0,05)	5 (3; 20)	TAK
				Nieznany	5 (31,3)	16	7 (70,0)	10	0,19 (0,04; 1,08)	-0,39 (-0,75; -0,02)	3 (2; 50)	TAK
			Nawrót choroby	Ogółem	49 (43,4)*	113	61 (58,7)*	104	0,54 (0,31; 0,93)	-0,15 (-0,28; -0,02)	7 (4; 50)	TAK
Zgon przed nawrotem choroby	Ogółem	2 (1,8)*	113	8 (7,7)*	104	0,22 (0,04; 1,04)	-0,06 (-0,12; -0,003)	17 (9; 334)	TAK			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N**	n (%)	N**				
Częstość występowania nawrotów choroby w ocenie badacza – populacja mITT											
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 01.08.2011	Zdarzenia ogółem	Ogółem***	49 (44,5)	110	66 (66,0)	100	0,41 (0,24; 0,72)	-0,21 (-0,35; -0,08)	5 (3; 13)	TAK
		Nawrót choroby		44 (40,0)	110	58 (58,0)	100	0,48 (0,28; 0,84)	-0,18 (-0,31; -0,05)	6 (4; 20)	TAK
		Zgon		5 (4,5)	110	8 (8,0)	100	0,55 (0,17; 1,73)	-0,03 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE

*mimo że w tabeli 2. w publikacji *Castaigne 2012* podano odsetki dla populacji ITT ogółem, zgodnie z informacjami przedstawionymi w tekście, wyniki RFS dot. chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR lub CRp)

**chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR lub CRp)

***dane cenzurowane dla 61 (55,5%) ze 110 chorych z grupy badanej i 34 (34,0%) ze 100 chorych z grupy kontrolnej – w obu grupach przyczyną cenzurowania był brak wystąpienia zdarzeń ocenianych w ramach RFS w dniu oceny danych (01.08.2011 r.)

3.10.4.3. Prawdopodobieństwo RFS

Na podstawie publikacji *Castaigne 2012* określono, iż prawdopodobieństwo 2-letniego RFS było wyższe w grupie GO + AraC + DNR niż w grupie AraC + DNR zarówno dla populacji ogółem, jak i większości podgrup wyodrębnionych ze względu na typ mutacji, ryzyko cytogenetyczne, genotyp czy wiek. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, gdzie w grupie badanej niemożliwa była ocena prawdopodobieństwa 2-letniego RFS.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo czasu przeżycia wolnego od nawrotów choroby na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		Różnica % (95% CI)**	
				% (95% CI)	N*	% (95% CI)	N*		
Prawdopodobieństwo RFS [%] – populacja ITT									
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odjęcia: 01.08.2011	Prawdopodobieństwo 2-letniego RFS	Ogółem		50,3 (41,0; 61,6)	113	22,7 (14,5; 35,7)	104	27,6 (b/d)
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/pośrednie	51,4 (39,2; 62,3)	86	26,3 (15,2; 38,9)	80	25,1 (b/d)
				Niekorzystne	Nieemożliwe do oceny	14	10,0 (0,8; 33,5)	15	n/d (b/d)
			Wiek	<60 lat	53,4 (34,5; 69,0)	35	29,9 (14,0; 47,6)	41	23,5 (b/d)
				≥60 lat	48,8 (35,8; 60,5)	78	17,3 (7,3; 30,8)	63	31,5 (b/d)
			FLT3-ITD	Pozytywny	55,9 (32,2; 74,3)	21	14,5 (3,2; 33,8)	23	41,4 (b/d)
				Negatywny	48,3 (36,4; 59,3)	91	26,3 (14,8; 39,2)	80	22,0 (b/d)
			NPM1	Zmutowany	57,5 (40,0; 71,6)	40	21,1 (8,7; 37,2)	41	36,4 (b/d)
				Typ dziki	43,6 (29,8; 56,5)	71	24,2 (11,4; 39,6)	62	19,4 (b/d)
			Genotyp	Korzystny	57,0 (33,4; 75,0)	22	21,2 (3,8; 47,8)	22	35,8 (b/d)
Niekorzystny	43,8 (30,7; 56,1)	75		24,2 (13,6; 36,4)	72	19,6 (b/d)			

*chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR lub CRp)

**obliczenia własne

3.10.5. Minimalna choroba resztkowa

Na podstawie publikacji *Lambert 2014* możliwe było określenie częstości występowania MRD u chorych na AML z nadekspresją genu WT1 lub mutacją genu NPM1.

Biorąc pod uwagę, iż w przypadku chorych z mutacją genu NPM1 autorzy publikacji *Lambert 2014* podali rozbieżne informacje na temat liczebności chorych w grupie (77 chorych według fig. 1. oraz 79 chorych według tabeli 1.), odstąpiono od samodzielnych obliczeń parametrów OR i RD (95% CI), natomiast informacje na temat istotności statystycznej różnic między grupami określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania.

Wykazano, że terapia GO nie miała wpływu na uzyskanie ujemnego wyniku w teście na obecność MRD w przypadku chorych z nadekspresją genu WT1. Odsetek chorych z ujemnym wynikiem wynosił po zakończeniu leczenia indukującego ok. 75% w grupie badanej i ok. 65% w grupie kontrolnej, natomiast po całkowitym zakończeniu terapii, odpowiednio ok. 82% i 80% w grupie chorych stosujących GO i w grupie kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Z kolei, u chorych z mutacją genu NPM1 znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano ujemny wynik MRD zarówno po zakończeniu leczenia indukującego (odpowiednio ok. 39% i ok. 7%), jak i całej terapii (odpowiednio ok. 91% i ok. 61%; dane uzyskane na podstawie p-wartości określonych przez autorów publikacji). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *Lambert 2014*, po dopasowaniu o status FLT3-ITD, leczenie GO było nadal niezależnie związane z ujemnym wynikiem MRD w podgrupie chorych z mutacją genu NPM1 zarówno po indukcji, jak i po zakończeniu leczenia. Jak wskazują autorzy publikacji, prawdopodobną przyczyną uzyskanych wyników w podgrupie WT1 była niska wrażliwość markera WT1, dla którego mediana redukcji MRD w czasie od postawienia diagnozy do uzyskania remisji wynosiła w próbkach 1 log.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Częstość występowania minimalnej choroby resztkowej na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N**	n (%)	N**					
Obecność MRD												
ALFA-0701 (Lambert 2014)	Data odcięcia: 01.08.2011*	Wynik ujemny na obecność MRD	Po leczeniu indukującym	WT1	69 (75,0)	92	59 (64,8)	91	1,63 (0,86; 3,08)	0,10 (-0,03; 0,23)	n/d	NIE
				NPM1	b/d (39)***	b/d	b/d (7)***	b/d	b/d (b/d)	b/d (b/d)	b/d	TAK p=0,006***
			Zakończenie terapii	WT1	75 (81,5)	92	73 (80,2)	91	1,09 (0,52; 2,27)	0,01 (-0,10; 0,13)	n/d	NIE
				NPM1	b/d (91)***	b/d	b/d (61)***	b/d	b/d (b/d)	b/d (b/d)	b/d	TAK p=0,028***

*przyjęto datę odcięcia zgodną z publikacją *Castaigne 2012*, gdyż na podstawie tej publikacji analizowano wyniki w publikacji *Lambert 2014*

**liczba chorych z nadekspresją genu WT1 lub mutacją genu NPM1

***na podstawie publikacji *Lambert 2014* niemożliwe było określenie liczby chorych, u których oceniano dany punkt końcowy, gdyż dane z tabeli 1. oraz fig. 1 w publikacji wskazują na odmienną N (ogółem), odpowiednio 79 i 77 chorych; z tego powodu odstępiono od obliczania n na podstawie odsetków podanych przez autorów publikacji, za to przedstawiono p-wartości umożliwiające ocenę istotności statystycznej różnic między grupami

3.11. Ocena bezpieczeństwa GO + AraC + DNR vs AraC + DNR na podstawie badania randomizowanego

Ocenę bezpieczeństwa GO stosowanego w skojarzeniu z AraC i DNR względem terapii opartej na AraC i DNR przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *ALFA-0701*. Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki pochodzące z publikacji *Castaigne 2012* oraz opublikowanej w późniejszym czasie – publikacji *Lambert 2019*, zawierającej retrospektywnie zebrane dane dotyczące głównie zdarzeń niepożądanych szczególnie zainteresowania, mających kluczowe znaczenie dla oceny profilu bezpieczeństwa GO. Analizę uzupełniono także o dane z *ChPL Mylotarg®* oraz z dokumentu *EMA AR 2018* i dane otrzymane od Zamawiającego.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem³⁷;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem³⁷;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- parametry dotyczące oceny hematologicznej;
- hospitalizacje.

Na podstawie dokumentu *EMA AR 2018* możliwe było przedstawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na grupy ryzyka AML według klasyfikacji cytogenetyczno-molekularnej opracowanej przez ekspertów ELN oraz ze względu na określone ryzyko cytogenetyczne. Uwzględnienie wyników dla tej podgrupy chorych może mieć istotne znaczenie, gdyż klasyfikacja ryzyka cytogenetycznego wpływa na podejmowanie decyzji terapeutycznych u chorych na AML.

³⁷ na podstawie dokumentu *EMA AR 2018* określono częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) zaistniałych w trakcie leczenia związanych z badanym lekiem, które zdefiniowano jako zdarzenia o uzasadnionym podejrzeniu, że są one możliwie związane z jakimkolwiek lekiem, który chorzy otrzymali w trakcie badania

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w zależności od publikacji, dla populacji leczonej (AT) i populacji ITT. W celu zachowania przejrzystości wyników, kategorii zdarzeń nie rozdzielano na występujące osobno w populacji ITT lub AT, natomiast należy mieć na uwadze, że na podstawie publikacji *Castaigne 2012* ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ITT (po 139 chorych w obu grupach), natomiast w publikacji *Lambert 2019* – dla populacji AT, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku, dla których zdarzenia raportowano zgodnie z tym, czy zastosowali GO czy nie otrzymali tej terapii. Liczebność populacji AT wynosiła 131 chorych w grupie badanej i 137 chorych w grupie kontrolnej. W przypadku przedstawienia danych dla innych niż wspomniane wyżej liczebności chorych, zamieszczono stosowny komentarz.

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *EMA AR 2018*, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do publikacji *Lambert 2019*, mediana czasu trwania badania (od przyjęcia pierwszej dawki leku do daty przyjęcia ostatniej dawki jakiegokolwiek leku stosowanego w badaniu (nie dotyczy HSCT)) dla populacji AT wynosiła w grupie badanej 12,14 (zakres: 0,6; 22,1) tyg., a w grupie kontrolnej 11,71 (zakres: 0,3; 19,0) tyg. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *Lambert 2019*, wszystkie zdarzenia niepożądane raportowano od badania skringowego do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku w każdej z analizowanych grup, z wyjątkiem VOD, które były zbierane aż do wystąpienia zgonu chorego lub do daty odcięcia danych, tj. do dnia 1 listopada 2013 r. (w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) w celu zidentyfikowania jakiegokolwiek późnej toksyczności leku związanej z VOD. Wyniki badań hematologicznych zbierano od badania skringowego do zgonu chorego lub do 28 dni po wystąpieniu niepowodzenia leczenia indukującego lub nawrotu (w zależności od tego co wystąpiło wcześniej). Wszystkie dostępne wyniki badań biochemicznych i dot. koagulacji zebrano i włączono od momentu przeprowadzenia badań skringowych aż do 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku. [REDACTED]

■ Z kolei, dla wyników pochodzących z publikacji *Castaigne 2012* za okres obserwacji przyjęto datę odcięcia 1 sierpnia 2011 r.

Według Cochrane Handbook [*Higgins 2011*] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane. Zatem

w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Zgony

Na podstawie publikacji *Castaigne 2012* określono, iż zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu w czasie trwania CR lub CRp występowały znamienne statystycznie częściej w grupie kontrolnej (7,7%) niż badanej (1,8%), przy czym do zgonów w grupie kontrolnej zaliczono także 5 (4,8%) przypadków zgonów, które wystąpiły po przeszczepie.

Z kolei, dla daty odcięcia w 2013 r. wykazano, iż TEAE prowadzące do zgonu ogółem, w tym związane z badanym lekiem, do których zaliczano zdarzenia niepożądane o 5. stopniu nasilenia i zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Natomiast, TEAE związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu definiowane jako wszystkie zgony, które wystąpiły z powodu wystąpienia zdarzenia raportowanego w dowolnym czasie podczas trwania badania zarówno zarejestrowane w bazie klinicznej, jak i bazie dot. bezpieczeństwa i ocenione jako związane z badanym lekiem odnotowano u 5,3% chorych z grupy badanej oraz 3,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie dla wymienionych przypadków zgonów ogółem, a także niezależnie od przyczyny, czy mechanizmu odpowiadającego za ich wystąpienie.

Jak wskazują dane z publikacji *Lambert 2019*, w grupie badanej odnotowano 3,8% zgonów, które wystąpiły w czasie 30 dni od rozpoczęcia leczenia. W grupie kontrolnej odsetek ten był nieznacznie niższy i wynosił 2,2%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Podobnie, różnic istotnych statystycznie między grupami nie odnotowano w przypadku częstości występowania zgonów, które wystąpiły w czasie 60 dni od rozpoczęcia leczenia – odnotowano je u ok. 5% chorych w obu grupach.

Ponadto, dla daty odcięcia w 2013 r. wykazano, że w czasie od przyjęcia pierwszej dawki leku aż do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki GO/chemioterapii częstość występowania zgonów w obu grupach była zbliżona i wynosiła 6 (4,6%) chorych w grupie GO + AraC + DNR oraz 5 (3,6%) chorych w grupie kontrolnej. Mechanizmy leżące u podłoża odnotowanych zgonów

były podobne w obu grupach i obejmowały m.in. krwotok, progresję lub nawrót choroby, wstrząs septyczny, toksyczność wątrobową, czy zakażenie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgony										
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Zdarzenia niepożądane [#] związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu w czasie trwania CR lub CRp	2 (1,8)	113 ^{^^}	8 (7,7) ^{^^}	104 ^{^^}	0,22 (0,04; 1,04)	-0,06 (-0,12; -0,003)	17 (9; 334)	TAK
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	TEAE związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu ogółem*	7 (5,3)	131	3 (2,2)	137	2,52 (0,64; 9,97)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		Ogółem	7 (5,3)	131	5 (3,6)	137	1,49 (0,46; 4,82)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Toksyczność badanego leku	5 (3,8)	131	3 (2,2)	137	1,77 (0,41; 7,57)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		Badana choroba	1 (0,8)	131	3 (2,2)	137	0,34 (0,04; 3,35)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Nieznana przyczyna	1 (0,8)	131	0 (0,0)	137	7,74 (0,15; 390,22)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Inna przyczyna	0 (0,0)	131	0 (0,0)	137	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Krwotok	4 (3,1)	131	0 (0,0)	137	7,92 (1,10; 56,86)	0,03 (-0,002; 0,06)	n/d	NIE
		Toksyczność wątrobowa	2 (1,5)	131	0 (0,0)	137	7,80 (0,48; 125,36)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		Progresja lub nawrót choroby	1 (0,8)	131	1 (0,7)	137	1,05 (0,06; 16,90)	0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Wstrząs septyczny	1 (0,8)	131	3 (2,2)	137	0,34 (0,04; 3,35)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie	1 (0,8)	131	2 (1,5)	137	0,52 (0,05; 5,80)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	0 (0,0)	131	0 (0,0)	137	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Inny mechanizm	3 (2,3)	131	3 (2,2)	137	1,05 (0,21; 5,28)	0,001 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Zgon w czasie trwania CR/CRp	2 (1,5)	131	2 (1,5)	137	1,05 (0,15; 7,54)	0,0007 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			TEAE prowadzące do zgonu ogółem*	8 (6,1)	131	7 (5,1)	137	1,21 (0,43; 3,43)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
ALFA-0701 (Lambert 2019)			Zgony w czasie 30 dni od rozpoczęcia leczenia	5 (3,8)	131	3 (2,2)	137	1,77 (0,41; 7,57)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)			Zgony w czasie 60 dni od rozpoczęcia leczenia	7 (5,3)	131	7 (5,1)	137	1,05 (0,36; 3,08)	0,002 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
ALFA-0701 (Lambert 2019)		Zgony w czasie okresu oceny bezpieczeństwa**	Ogółem***	6 (4,6)	131	5 (3,6)	137	1,27 (0,38; 4,26)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
			Krwotok	3 (2,3)	131	1 (0,7)	137	3,19 (0,33; 31,04)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
			Progresja lub nawrót choroby	2 (1,5)	131	2 (1,5)	137	1,05 (0,15; 7,54)	0,0007 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			Wstrząs septyczny	2 (1,5)	131	2 (1,5)	137	1,05 (0,15; 7,54)	0,0007 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			Toksyczność wątrobowa	1 (0,8)	131	0 (0,0)	137	7,74 (0,15; 390,22)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			Zakażenie	0 (0,0)	131	1 (0,7)	137	0,14 (0,003; 7,13)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
			Inne mechanizmy	2 (1,5)	131	3 (2,2)	137	0,69 (0,11; 4,21)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE

*w tym chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o 5. stopniu nasilenia i zakażenia zakończone zgonem

**≤28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku (GO, DNR, AraC, IDA (jeden z leków stosowanych w ramach chemioterapii ratunkowej))

***zgony w poszczególnych kategoriach mogą nie sumować się do zgonów ogółem, gdyż u chorego mogła wystąpić >1 mechanizm zgonu

^definiowane jako wszystkie zgony, które wystąpiły z powodu zdarzenia raportowanego w dowolnym czasie podczas trwania badania zarówno zarejestrowane w bazie klinicznej, jak i bazie dot. bezpieczeństwa i ocenione jako związane z badanym lekiem

^^w tym 5 (4,8%) zgonów, które wystąpiły po HSCT

^^^liczba chorych, u których odnotowano CR i CRp

#w publikacji *Castaigne 2012* zdarzeń niepożądanych nie definiowano jako TEAE

3.11.1.1. Zgony w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN oraz ryzyko cytogenetyczne

Na podstawie dokumentu *EMA AR 2018* możliwe było przedstawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne oraz ryzyko choroby według ELN.

Ocena zgonów w czasie indukcji wykazała, iż w przypadku podgrupy chorych z korzystnym ryzykiem cytogenetycznym / ryzykiem choroby określonym wg ELN częstość występowania zgonów, które wystąpiły w czasie 30 lub 60 dni od rozpoczęcia leczenia była zbliżona. Z kolei, w przypadku chorych z podgrup pośredniego, czy złego/niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego / ryzyka choroby wg ELN, częstość występowania zgonów, które wystąpiły w czasie 60 dni od rozpoczęcia leczenia względem odnotowanych w czasie 30 dni od rozpoczęcia terapii uległa wzrostowi w obu grupach, przy czym odsetek zgonów był nieznacznie wyższy w grupach kontrolnych niż badanych.

Dla żadnego z analizowanych zgonów nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami GO + AraC + DNR vs AraC + DNR, niezależnie od grupy ryzyka cytogenetycznego, czy ryzyka choroby określonej według ELN.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Częstość występowania zgonów w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN oraz ryzyko cytogenetyczne na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N*	n (%)	N*				
Zgony w czasie indukcji*											
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zgony w czasie 30 dni od rozpoczęcia leczenia	Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne	0 (0,0)	2	0 (0,0)	7	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,45; 0,45)	NIE
				Pośrednie	1 (1,1)	89	1 (1,1)	88	0,99 (0,06; 16,06)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	NIE
				Niekorzystne	2 (7,7)	26	2 (6,5)	31	1,21 (0,16; 9,23)	0,01 (-0,12; 0,15)	NIE
			Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne	1 (3,8)	26	0 (0,0)	27	7,68 (0,15; 387,26)	0,04 (-0,06; 0,14)	NIE
				Pośrednie	0 (0,0)	58	1 (1,5)	65	0,15 (0,003; 7,64)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
				Złe/niekorzystne	2 (5,7)	35	2 (5,6)	36	1,03 (0,14; 7,75)	0,002 (-0,11; 0,11)	NIE
		Zgony w czasie 60 dni od rozpoczęcia leczenia	Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne	0 (0,0)	2	0 (0,0)	7	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,45; 0,45)	NIE
				Pośrednie	2 (2,2)	89	3 (3,4)	88	0,65 (0,11; 4,00)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
				Niekorzystne	3 (11,5)	26	4 (12,9)	31	0,88 (0,18; 4,35)	-0,01 (-0,18; 0,16)	NIE
			Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne	1 (3,8)	26	0 (0,0)	27	7,68 (0,15; 387,26)	0,04 (-0,06; 0,14)	NIE
				Pośrednie	1 (1,7)	58	3 (4,6)	65	0,36 (0,04; 3,59)	-0,03 (-0,09; 0,03)	NIE
				Złe/niekorzystne	3 (8,6)	35	4 (11,1)	36	0,75 (0,16; 3,62)	-0,03 (-0,16; 0,11)	NIE

*określone jako zgony zaistniałe w czasie od przyjęcia pierwszej dawki leku, niezależnie od stanu remisji chorego

3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem

Na podstawie dokumentu *EMA AR 2018* oceniono częstość występowania ciężkich TEAE związanych z badanym lekiem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku częstości występowania tych zdarzeń ogółem. Wystąpiły one u 61,1% chorych z grupy badanej i 51,1% chorych z grupy kontrolnej. Z kolei, ciężkie TEAE związane z badanym lekiem dotyczące zdarzeń zebranych na podstawie elektronicznych kart chorego, obejmujących istotne zakażenia, krwotok, VOD i inne zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do stałego zaprzestania przyjmowania badanych leków odnotowano u 47,3% chorych z grupy stosującej GO oraz 25,5% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Do najczęściej występujących ciężkich TEAE związanych z badanym lekiem zaliczono zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem. W przypadku tych dwóch ostatnich kategorii oraz małopłytkowości zaobserwowano, iż występowały one znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 19.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z badanym lekiem na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem										
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Ciężkie TEAE związane z badanym lekiem ogółem	80 (61,1)	131	70 (51,1)**	137	1,50 (0,92; 2,44)	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d	NIE
		Ciężkie TEAE związane z badanym lekiem ogółem*	62 (47,3)	131	35 (25,5)	137	2,62 (1,56; 4,38)	0,22 (0,11; 0,33)	4 (3; 9)	TAK
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	50 (38,2)	131	46 (33,6)	137	1,22 (0,74; 2,01)	0,05 (-0,07; 0,16)	n/d	NIE
		Aspergiloza oskrzelowo-płucna	13 (9,9)	131	10 (7,3)	137	1,40 (0,59; 3,31)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		Wstrząs septyczny	9 (6,9)	131	7 (5,1)	137	1,37 (0,49; 3,79)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	45 (34,4)	131	15 (10,9)	137	4,26 (2,23; 8,12)	0,23 (0,14; 0,33)	4 (3; 7)	TAK
		Małopłytkowość	32 (24,4)	131	5 (3,6)	137	8,53 (3,21; 22,69)	0,21 (0,13; 0,29)	4 (3; 7)	TAK
		Aplazja szpiku kostnego z gorączką	12 (9,2)	131	7 (5,1)	137	1,87 (0,71; 4,91)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	16 (12,2)	131	5 (3,6)	137	3,67 (1,30; 10,34)	0,09 (0,02; 0,15)	11 (6; 50)	TAK

*dotyczy zdarzeń zebranych na podstawie elektronicznych kart chorego, obejmujących istotne zakażenia, krwotok, VOD i inne zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do stałego zaprzestania przyjmowania badanych leków

**liczbę chorych z danym zdarzeniem obliczono samodzielnie, w publikacji wskazano na wartość 51,5%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.11.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem odnotowano ogółem u 98,5% chorych z grupy badanej i 92,0% chorych z grupy kontrolnej. Z kolei, TEAE związane z badanym lekiem prowadzące do stałego zaprzestania stosowania GO i/lub chemioterapii zaobserwowano u 29,0% chorych stosujących GO oraz 2,9% chorych z grupy AraC + DNR. Zakażenia o 3./4. stopniu nasilenia lub zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia związane z badanym lekiem wystąpiły natomiast u 87,0% chorych z grupy badanej i 75,9% chorych z grupy kontrolnej. W przypadku wszystkich ww. zdarzeń różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z badanym lekiem na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem										
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	TEAE związane z badanym lekiem ogółem	129 (98,5)	131	126 (92,0)	137	5,63 (1,22; 25,91)	0,07 (0,01; 0,12)	14 (8; 100)	TAK
		TEAE związane z badanym lekiem prowadzące do stałego zaprzestania stosowania GO i/lub chemioterapii	38 (29,0)	131	4 (2,9)	137	13,59 (4,69; 39,36)	0,26 (0,18; 0,34)	3 (2; 5)	TAK
		Zakażenia o 3./4. stopniu nasilenia lub zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia związane z badanym lekiem	114 (87,0)	131	104 (75,9)	137	2,13 (1,12; 4,05)	0,11 (0,02; 0,20)	9 (5; 50)	TAK

3.11.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zaobserwowano ogółem u 67,2% chorych w grupie przyjmującej GO oraz u 55,5% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie. Znamienne statystycznie różnice między grupami (na niekorzyść grupy badanej) odnotowano również w przypadku analizy ciężkich TEAE dotyczących zdarzeń zebranych na podstawie elektronicznych kart chorego, obejmujących istotne zakażenia, krwotok, VOD i inne zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do stałego zaprzestania przyjmowania badanych leków, które wystąpiły u 53,4% chorych z grupy stosującej GO oraz 40,1% chorych z grupy kontrolnej.

Najczęściej obserwowanymi ciężkimi TEAE były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych obserwowane u podobnego odsetka chorych w obu grupach – u 41,2% chorych z grupy badanej i 38,0% chorych z grupy kontrolnej. Wśród nich jedynie posocznicę bakteryjną odnotowano znamienne statystycznie częściej w grupie GO (5,3%) niż kontrolnej (0,0%).

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej niż kontrolnej zaobserwowano także w przypadku wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem, ostrej białaczki szpikowej, małopłytkowości, krwotoku, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem oraz VOD.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.	Ciężkie TEAE ogółem	88 (67,2)	131	76 (55,5)	137	1,64 (1,00; 2,70)	0,12 (0,001; 0,23)	8 (4; 1000)	TAK
ALFA-0701 (EMA AR 2018)		Ciężkie TEAE ogółem*	70 (53,4)	131	55 (40,1)	137	1,71 (1,05; 2,78)	0,13 (0,01; 0,25)	7 (4; 100)	TAK
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	54 (41,2)	131	52 (38,0)	137	1,15 (0,70; 1,87)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)		Zakażenia**	53 (40,5)	131	50 (36,5)	137	1,18 (0,72; 1,94)	0,04 (-0,08; 0,16)	n/d	NIE
ALFA-0701 (Lambert 2019)		Aspergiloza oskrzelowo-płucna	14 (10,7)	131	10 (7,3)	137	1,52 (0,65; 3,55)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
		Wstrząs septyczny	12 (9,2)	131	9 (6,6)	137	1,43 (0,58; 3,53)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		Posocznica bakteryjna	7 (5,3)	131	0 (0,0)	137	8,11 (1,81; 36,30)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
		Zapalenie płuc	5 (3,8)	131	6 (4,4)	137	0,87 (0,26; 2,91)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
		Posocznica	5 (3,8)	131	4 (2,9)	137	1,32 (0,35; 5,02)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Posocznica wywołana przez bakterie <i>Escherichia</i>	5 (3,8)	131	1 (0,7)	137	5,40 (0,62; 46,83)	0,03 (-0,005; 0,07)	n/d	NIE
		Posocznica wywołana przez enterokoki	3 (2,3)	131	0 (0,0)	137	7,86 (0,81; 76,21)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Posocznica wywołana przez gronkowce	2 (1,5)	131	5 (3,6)	137	0,41 (0,08; 2,15)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.	AML	5 (3,8)	131	0 (0,0)	137	7,98 (1,36; 46,70)	0,04 (0,003; 0,07)	25 (14; 333)	TAK
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	49 (37,4)	131	19 (13,9)	137	3,71 (2,04; 6,76)	0,24 (0,13; 0,34)	4 (2; 7)	TAK
ALFA-0701 (Lambert 2019)		Małopłytkowość	34 (26,0)	131	6 (4,4)	137	7,65 (3,09; 18,95)	0,22 (0,13; 0,30)	4 (3; 7)	TAK
		Aplazja szpiku kostnego z gorączką	12 (9,2)	131	8 (5,8)	137	1,63 (0,64; 4,12)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
		Gorączka neutropeniczna	3 (2,3)	131	1 (0,7)	137	3,19 (0,33; 31,04)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Krwotok	11 (8,4)	131	2 (1,5)	137	6,19 (1,34; 24,48)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.	Zespół ostrej niewydolności oddechowej	5 (3,8)	131	3 (2,2)	137	1,77 (0,41; 7,57)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.	Zapalenie błony śluzowej	3 (2,3)	131	1 (0,7)	137	3,19 (0,33; 31,04)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	17 (13,0)	131	8 (5,8)	137	2,40 (1,00; 5,78)	0,07 (0,002; 0,14)	14 (7; 500)	TAK
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 01.11.2013	VOD	5 (3,8)	131	0 (0,0)	137	7,98 (1,36; 46,70)	0,04 (0,003; 0,07)	25 (14; 333)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Data odcięcia: 2013 r.	Wątrobokomórkowe uszkodzenie wątroby	4 (3,1)	131	2 (1,5)	137	2,13 (0,38; 11,81)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Cholestazyjne uszkodzenie wątroby	3 (2,3)	131	2 (1,5)	137	1,58 (0,26; 9,62)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>ALFA-0701 (Lambert 2019)</i>	Data odcięcia: 2013 r.	Toksyczny wykwit skórny	1 (0,8)	131	3 (2,2)	137	0,34 (0,04; 3,35)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>ALFA-0701 (Lambert 2019)</i>	Data odcięcia: 2013 r.	Ostre uszkodzenie nerek	6 (4,6)	131	4 (2,9)	137	1,60 (0,44; 5,79)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>ALFA-0701 (Lambert 2019)</i>	Data odcięcia: 2013 r.	Progresja choroby	3 (2,3)	131	0 (0,0)	137	7,86 (0,81; 76,21)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

*dotyczy zdarzeń zebranych na podstawie elektronicznych kart chorego, obejmujących istotne zakażenia, krwotok, VOD i inne zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do stałego zaprzestania przyjmowania badanych leków

**definiowane w ramach TEAE specjalnego zainteresowania

3.11.4.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN

Na podstawie dokumentu *EMA AR 2018* możliwe było przedstawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko według ELN.

Ogółem, ciężkie TEAE odnotowano u niższego odsetka chorych leczonych GO niż w grupie kontrolnej w przypadku podgrupy korzystnego ryzyka wg ELN (odpowiednio 57,7% vs 63,0%), natomiast zdarzenia te występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej w przypadku podgrupy pośredniego (odpowiednio 75,9% vs 53,8%) i złego/niekorzystnego (odpowiednio 60,0% vs 58,3%) ryzyka wg ELN. W przypadku chorych z podgrupy pośredniego ryzyka różnice między grupami były znamienne statystycznie.

W przypadku występowania ciężkich TEAE z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, a także aspergilozy oskrzelowo-płucnej i wstrząsu septycznego, odsetki chorych były zbliżone w obu grupach niezależnie od ryzyka wg ELN.

Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem oraz małopłytkowość odnotowano znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej jedynie w przypadku chorych z podgrupy pośredniego i złego/niekorzystnego ryzyka wg ELN.

Znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano także w przypadku oceny ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem, jednakże tylko w podgrupie chorych z pośrednim ryzykiem wg ELN.

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N*	n (%)	N*					
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia												
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Ciężkie TEAE ogółem	Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne	15 (57,7)	26	17 (63,0)	27	0,80 (0,27; 2,42)	-0,05 (-0,32; 0,21)	n/d	NIE
				Pośrednie	44 (75,9)**	58	35 (53,8)	65	2,69 (1,24; 5,84)	0,22 (0,06; 0,38)	4 (2; 16)	TAK
				Złe/niekorzystne	21 (60,0)	35	21 (58,3)	36	1,07 (0,42; 2,76)	0,02 (-0,21; 0,25)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne	10 (38,5)	26	11 (40,7)	27	0,91 (0,30; 2,74)	-0,02 (-0,29; 0,24)	n/d	NIE
				Pośrednie	28 (48,3)	58	23 (35,4)	65	1,70 (0,83; 3,51)	0,13 (-0,04; 0,30)	n/d	NIE
				Złe/niekorzystne	13 (37,1)	35	17 (47,2)	36	0,66 (0,26; 1,70)	-0,10 (-0,33; 0,13)	n/d	NIE
		Aspergiloza oskrzelowo-płucna		Korzystne	2 (7,7)	26	1 (3,7)	27	2,17 (0,18; 25,46)	0,04 (-0,08; 0,16)	n/d	NIE
				Pośrednie	9 (15,5)	58	6 (9,2)	65	1,81 (0,60; 5,43)	0,06 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
				Złe/niekorzystne	3 (8,6)	35	2 (5,6)	36	1,59 (0,25; 10,17)	0,03 (-0,09; 0,15)	n/d	NIE
		Wstrząs septyczny		Korzystne	2 (7,7)	26	0 (0,0)	27	7,99 (0,49; 131,34)	0,08 (-0,04; 0,20)	n/d	NIE
				Pośrednie	5 (8,6)	58	5 (7,7)	65	1,13 (0,31; 4,13)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE
				Złe/niekorzystne	4 (11,4)	35	4 (11,1)	36	1,03 (0,24; 4,50)	0,00 (-0,14; 0,15)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne	5 (19,2)	26	3 (11,1)	27	1,90 (0,41; 8,94)	0,08 (-0,11; 0,27)	n/d	NIE
				Pośrednie	25 (43,1)	58	8 (12,3)	65	5,40 (2,19; 13,33)	0,31 (0,16; 0,46)	3 (2; 6)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N*	n (%)	N*					
		Małopłytkowość	Złe/niekorzystne	16 (45,7)	35	7 (19,4)	36	3,49 (1,21; 10,07)	0,26 (0,05; 0,47)	3 (2; 20)	TAK	
			Korzystne	3 (11,5)	26	1 (3,7)	27	3,39 (0,33; 34,91)	0,08 (-0,06; 0,22)	n/d	NIE	
			Pośrednie	17 (29,3)	58	2 (3,1)	65	13,06 (2,87; 59,54)	0,26 (0,14; 0,39)	3 (2; 7)	TAK	
			Złe/niekorzystne	13 (37,1)	35	2 (5,6)	36	10,05 (2,06; 48,88)	0,32 (0,14; 0,49)	3 (2; 7)	TAK	
		Aplazja szpiku kostnego z gorączką	Korzystne	1 (3,8)	26	2 (7,4)	27	0,50 (0,04; 5,87)	-0,04 (-0,16; 0,09)	n/d	NIE	
			Pośrednie	6 (10,3)	58	4 (6,2)	65	1,76 (0,47; 6,57)	0,04 (-0,06; 0,14)	n/d	NIE	
			Złe/niekorzystne	3 (8,6)	35	2 (5,6)	36	1,59 (0,25; 10,17)	0,03 (-0,09; 0,15)	n/d	NIE	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych												
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne	2 (7,7)	26	2 (7,4)	27	1,04 (0,14; 8,00)	0,003 (-0,14; 0,15)	n/d	NIE
				Pośrednie	8 (13,8)	58	1 (1,5)	65	10,24 (1,24; 84,59)	0,12 (0,03; 0,22)	8 (4; 33)	TAK
				Złe/niekorzystne	6 (17,1)	35	5 (13,9)	36	1,28 (0,35; 4,66)	0,03 (-0,14; 0,20)	n/d	NIE

*wartości N dla populacji chorych z grupy korzystnego i pośredniego ryzyka wg ELN obliczono na podstawie danych przedstawionych w publikacji *EMA AR 2018* dla populacji AT

**odsetki nieznacznie różnią się od wskazanych w publikacji, nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.11.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach – u 98,5% chorych stosujących GO oraz 94,2% z grupy AraC + DNR.

TEAE prowadzące do stałego zaprzestania stosowania GO i/lub chemioterapii odnotowano ogółem u 31,3% chorych z grupy GO + AraC + DNR oraz 7,3% chorych z grupy AraC + DNR. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Do najczęstszych przyczyn stałego zaprzestania leczenia należały małopłytkowość (15,3% chorych z grupy badanej oraz 0,0% chorych z grupy kontrolnej) oraz zaburzenia wątroby ogółem (6,1% chorych z grupy badanej oraz 0,7% chorych z grupy kontrolnej). Różnice między grupami w przypadku ww. zdarzeń także były istotne statystycznie. Jak wskazali autorzy publikacji *Lambert 2019*, należy zauważyć, że w protokole została wprowadzona zmiana, która mogła wpłynąć na wystąpienie takiego wyniku, tzn. zmiana mająca na celu wstrzymanie stosowania GO u chorych podczas leczenia konsolidacyjnego w razie utrzymującej się małopłytkowości ($<100\ 000/\text{mm}^3$) trwającej ≥ 14 dni od zaplanowanej daty rozpoczęcia leczenia konsolidacyjnego. Dalsze badania z udziałem 20 chorych z grupy GO + AraC + DNR, którzy przerwali stosowanie badanego leku z powodu utrzymującej się małopłytkowości, wykazały, że u żadnego z chorych nie odnotowano krwotoku zaklasyfikowanego jako ciężkie zdarzenie niepożądane.

W publikacji *Lambert 2019* analizie poddano zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, do których zaliczono krwotoki i VOD o dowolnym stopniu nasilenia, zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia, wszelkie zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przedwczesnego przerwania stosowania GO lub chemioterapii oraz dane laboratoryjne. Ich szczegółowe definicje przedstawiono w tabeli 3.

Zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3 .) wystąpiły ogółem u podobnego odsetka chorych w obu grupach – u 77,9% chorych z grupy badanej i 77,4% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W przypadku krwotoków, wystąpiły one ogółem u 90,1% chorych stosujących produkt leczniczy Mylotarg® w porównaniu z 78,1% chorych z grupy stosującej wyłącznie chemioterapię. Różnice między grupami były znamienne statystycznie (na korzyść grupy

kontrolnej). Krwotoki o 3. stopniu nasilenia również wystąpiły znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej, czego nie zaobserwowano jednak w przypadku krwotoków o 4. i 5. stopniu nasilenia. Odnotowano 3 (2,3%) przypadki krwotoków w grupie badanej i 1 (0,7%) w grupie kontrolnej zakończonych zgonem (tj. 5. stopnia nasilenia).

Ogółem 4,6% chorych z grupy badanej³⁸ oraz 1,5% chorych z grupy kontrolnej doświadczyło VOD. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. VOD zakończone zgonem (5. stopnia nasilenia) zaobserwowano jedynie u 2 (1,5%) chorych z grupy stosującej GO. Różnice w porównaniu z grupą kontrolną nie były istotne statystycznie. Jak wskazali autorzy publikacji *Lambert 2019* i na co wskazują dane z *ChPL Mylotarg®*, VOD wystąpiło także u 2 (1,5%) chorych z grupy kontrolnej, którzy otrzymali GO po zakończeniu chemioterapii w ramach tzw. leczenia „ostatniej szansy” (ang. *compassionate use program*) po wystąpieniu nawrotu AML. U obu tych chorych VOD wystąpiła w okresie ponad 28 dni po podaniu ostatniej dawki GO. U jednego z tych chorych VOD wystąpiła 25 dni po późniejszym HSCT.

Spośród pozostałych TEAE, do zdarzeń, dla których odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej niż kontrolnej zaliczono ból o dowolnym i 3. stopniu nasilenia oraz toksyczność związaną z błoną śluzową o dowolnym stopniu nasilenia.

Wszystkie odnotowane nieprawidłowości w hematologicznych parametrach laboratoryjnych oraz większość zaburzeń w parametrach niehematologicznych wystąpiła u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Wyjątkiem były jedynie wzrost aktywności AspAT (aminotransferaza asparaginowa) o dowolnym stopniu nasilenia i wzrost aktywności ALP (ang. *alkaline phosphatase* – fosfataza zasadowa) o dowolnym i 3./4. stopniu nasilenia obserwowane znamienne statystycznie rzadziej w grupie kontrolnej niż badanej.

Zdarzenia niepożądane analizowane w publikacji *Castaigne 2012* obejmowały częstość występowania krwotoków, zaburzeń kardiologicznych, wątrobowych, skórnych lub dot. błon śluzowych, żołądkowo-jelitowych oraz płucnych o 3./4. stopniu nasilenia. Znamienne

³⁸ 5 (3,8%) opisywanych przypadków VOD wystąpiło w okresie 28 dni od podania dawki GO. 1 (0,8%) przypadek VOD wystąpił w okresie dłuższym niż 28 dni od podania ostatniej dawki leku (tj. po 301 dniach), przy czym przypadek ten wystąpił kilka dni po rozpoczęciu kondycjonowania przed HSCT. Mediana czasu od podania ostatniej dawki GO do wystąpienia VOD wyniosła 9 dni (zakres: 2; 298 dni) [*Lambert 2019, ChPL Mylotarg®*]

statystycznie różnice między grupami wykazano jedynie w przypadku oceny krwotoków o 3./4. stopniu nasilenia, które odnotowano u 8,6% chorych z grupy badanej 2,9% chorych z grupy kontrolnej, natomiast należy podkreślić, że zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji różnice te nie były znamienne statystycznie p-wartość wyniosła 0,068. Rozbieżność może wynikać z zastosowanych metod statystycznych. W publikacji tej oceniano także częstość występowania zakażeń 3./4. stopnia nasilenia w zależności od tego na jakim etapie leczenia wystąpiły, jednakże w tym wypadku także nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		Stopień nasilenia	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia												
ALFA-0701 (EMA AR 2018)		TEAE ogółem		Dowolny	129 (98,5)	131	129 (94,2)	137	4,00 (0,83; 19,20)	0,04 (-0,001; 0,09)	n/d	NIE
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.	TEAE prowadzące do stałego zaprzestania stosowania GO i/lub chemioterapii **	Ogółem	Dowolny	41 (31,3)	131	10 (7,3)	137	5,79 (2,75; 12,15)	0,24 (0,15; 0,33)	4 (3; 6)	TAK
			Małopłytkowość		20 (15,3)	131	0 (0,0)	137	9,05 (3,64; 22,47)	0,15 (0,09; 0,22)	6 (4; 11)	TAK
			Zaburzenia wątroby ogółem		8 (6,1)	131	1 (0,7)	137	8,85 (1,09; 71,74)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
	VOD		4 (3,1)		131	0 (0,0)	137	7,92 (1,10; 56,86)	0,03 (-0,002; 0,06)	n/d	NIE	
	Data odcięcia: 01.11.2013		Wstrząs septyczny		3 (2,3)	131	2 (1,5)	137	1,58 (0,26; 9,62)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Data odcięcia: 2013 r.												
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
ALFA-0701 (Castaigne 2012) ^{^^}	Data odcięcia: 01.08.2011	Zakażenia w czasie leczenia indukującego		3./4.	59 (45,7)	129	50 (38,2)	131	1,37 (0,83; 2,24)	0,08 (-0,04; 0,20)	n/d	NIE
		Zakażenia w czasie leczenia konsolidującego (I cykl)			48 (49,5)	97	38 (40,0)	95	1,47 (0,83; 2,60)	0,09 (-0,05; 0,23)	n/d	NIE
		Zakażenia w czasie leczenia konsolidującego (II cykl)			38 (46,9)	81	38 (46,3)	82	1,02 (0,55; 1,89)	0,01 (-0,15; 0,16)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zakażenia o 3./4. stopniu nasilenia lub zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia		114 (87,0)	131	113 (82,5)	137	1,42 (0,73; 2,79)	0,05 (-0,04; 0,13)	n/d	NIE
ALFA-0701 (Lambert 2019)		Zakażenia*^	≥3.	102 (77,9)	131	106 (77,4)	137	1,03 (0,58; 1,83)	0,005 (-0,09; 0,10)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)			3./4.	100 (76,3)	131	102 (74,4)	137	1,11 (0,63; 1,93)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
			5.	2 (1,5)	131	4 (2,9)	137	0,52 (0,09; 2,86)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Toksyczność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego	Dowolny	8 (6,1)	131	4 (2,9)	137	2,16 (0,64; 7,36)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
			3.	7 (5,3)	131	2 (1,5)	137	3,81 (0,78; 18,69)	0,04 (-0,005; 0,08)	n/d	NIE
			4.	1 (0,8)	131	2 (1,5)	137	0,52 (0,05; 5,80)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Toksyczność w obrębie obwodowego układu nerwowego	Dowolny	4 (3,1)	131	2 (1,5)	137	2,13 (0,38; 11,81)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
			3.	2 (1,5)	131	2 (1,5)	137	1,05 (0,15; 7,54)	0,0007 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			4.	2 (1,5)	131	0 (0,0)	137	7,80 (0,48; 125,36)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
ALFA-0701 (Castaigne 2012)^^	Data odcięcia: 01.08.2011	Zaburzenia sercowe	3./4.	11 (7,9)	139	9 (6,5)	139	1,24 (0,50; 3,10)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zaburzenia rytmu serca	Dowolny	5 (3,8)	131	4 (2,9)	137	1,32 (0,35; 5,02)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			3.	4 (3,1)	131	4 (2,9)	137	1,05 (0,26; 4,28)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			4.	1 (0,8)	131	0 (0,0)	137	7,74 (0,15; 390,22)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Inna toksyczność sercowa	Dowolny	6 (4,6)	131	5 (3,6)	137	1,27 (0,38; 4,26)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			3.	4 (3,1)	131	4 (2,9)	137	1,05 (0,26; 4,28)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			4.	2 (1,5)	131	1 (0,7)	137	2,11 (0,19; 23,54)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
ALFA-0701 (Castaigne 2012) ^{^^}	Data odcięcia: 01.08.2011	Krwotok	3./4.	12 (8,6)	139	4 (2,9)	139	3,19 (1,00; 10,14)	0,06 (0,003; 0,11)	16 (9; 333)	TAK ^^
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.	Krwotok* [^]	Dowolny	118 (90,1)	131	107 (78,1)	137	2,54 (1,26; 5,13)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 33)	TAK
			3.	23 (17,6)	131	12 (8,8)	137	2,22 (1,05; 4,67)	0,09 (0,01; 0,17)	11 (5; 100)	TAK
			4.	4 (3,1)	131	0 (0,0)	137	7,92 (1,10; 56,86)	0,03 (-0,002; 0,06)	n/d	NIE
			5.	3 (2,3)	131	1 (0,7)	137	3,19 (0,33; 31,04)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
ALFA-0701 (Castaigne 2012) ^{^^}	Data odcięcia: 01.08.2011	Zaburzenia płucne	3./4.	16 (11,5)	139	16 (11,5)	139	1,00 (0,48; 2,09)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Toksyczność płucna	Dowolny	17 (13,0)	131	19 (13,9)	137	0,93 (0,46; 1,87)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
			3.	10 (7,6)	131	14 (10,2)	137	0,73 (0,31; 1,70)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
			4.	7 (5,3)	131	5 (3,6)	137	1,49 (0,46; 4,82)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
ALFA-0701 (Castaigne 2012) ^{^^}	Data odcięcia: 01.08.2011	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3./4.	22 (15,8)	139	14 (10,1)	139	1,68 (0,82; 3,44)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
		Nudności, wymioty, biegunka	Dowolny	22 (16,8)	131	14 (10,2)	137	1,77 (0,86; 3,64)	0,07 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE
			3.	18 (13,7)	131	14 (10,2)	137	1,40 (0,67; 2,94)	0,04 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Zaparcie	4.	4 (3,1)	131	0 (0,0)	137	7,92 (1,10; 56,86)	0,03 (-0,002; 0,06)	n/d	NIE
			Dowolny	1 (0,8)	131	1 (0,7)	137	1,05 (0,06; 16,90)	0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	131	1 (0,7)	137	0,14 (0,003; 7,13)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
			4.	1 (0,8)	131	0 (0,0)	137	7,74 (0,15; 390,22)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
ALFA-0701 (Castaigne 2012) ^{^^}	Data odcięcia: 01.08.2011	Zaburzenia wątrobowe ^{##}	3./4.	18 (12,9)	139	9 (6,5)	139	2,15 (0,93; 4,97)	0,06 (-0,005; 0,13)	n/d	NIE
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 01.11.2013	VOD ^{*^}	Dowolny	6 (4,6)	131	2 (1,5)	137	3,24 (0,64; 16,35)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
			3.	2 (1,5)	131	1 (0,7)	137	2,11 (0,19; 23,54)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			4.	1 (0,8)	131	1 (0,7)	137	1,05 (0,06; 16,90)	0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			5.	2 (1,5)	131	0 (0,0)	137	7,80 (0,48; 125,36)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
ALFA-0701 (Castaigne 2012) ^{^^}	Data odcięcia: 01.08.2011	Zaburzeni skórne lub związane z błoną śluzową	3./4.	32 (23,0)	139	25 (18,0)	139	1,36 (0,76; 2,45)	0,05 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Toksyczność skórna	Dowolny	14 (10,7)	131	23 (16,8)	137	0,59 (0,29; 1,21)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
			3.	14 (10,7)	131	23 (16,8)	137	0,59 (0,29; 1,21)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	131	0 (0,0)	137	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
		Ból	Dowolny	19 (14,5)	131	5 (3,6)	137	4,48 (1,62; 12,38)	0,11 (0,04; 0,18)	9 (5; 25)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS			
				n (%)	N	n (%)	N							
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.		3.	16 (12,2)	131	5 (3,6)	137	3,67 (1,30; 10,34)	0,09 (0,02; 0,15)	11 (6; 50)	TAK			
			4.	3 (2,3)	131	0 (0,0)	137	7,86 (0,81; 76,21)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE			
Badania diagnostyczne***^														
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.	Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach hematologicznych	Zmniejszona liczba białych krwinek	Dowolny	131 (100,0)	131	135 (99,3)	136	2,91 (0,12; 72,11)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE		
1.				0 (0,0)	131	0 (0,0)	136	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE			
2.				0 (0,0)	131	0 (0,0)	136	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE			
3.				1 (0,8)	131	1 (0,7)	136	1,04 (0,06; 16,78)	0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE			
4.				130 (99,2)	131	134 (98,5)	136	1,94 (0,17; 21,66)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE			
ALFA-0701 (EMA AR 2018)					Zwiększona liczba białych krwinek	Dowolny	1 (0,8)	131	3 (2,2)	136	0,34 (0,04; 3,32)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
						1.	0 (0,0)	131	0 (0,0)	136	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
						2.	0 (0,0)	131	0 (0,0)	136	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
						3.	1 (0,8)	131	3 (2,2)	136	0,34 (0,04; 3,32)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
						4.	0 (0,0)	131	0 (0,0)	136	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
ALFA-0701 (Lambert 2019)					Zmniejszona liczba płytek krwi	Dowolny	131 (100,0)	131	136 (100,0)	136	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
1.						0 (0,0)	131	0 (0,0)	136	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS						
				n (%)	N	n (%)	N										
ALFA-0701 (EMA AR 2018)				2.	0 (0,0)	131	0 (0,0)	136	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE					
				3.	1 (0,8)	131	2 (1,5)	136	0,52 (0,05; 5,75)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE					
				4.	130 (99,2)	131	134 (98,5)	136	1,94 (0,17; 21,66)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE					
ALFA-0701 (Lambert 2019)					Zmniejszone stężenie hemoglobiny	Dowolny	130 (100,0)	130	136 (100,0)	136	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE			
ALFA-0701 (EMA AR 2018)						1.	0 (0,0)	130	1 (0,7)	136	0,14 (0,003; 7,14)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE			
						2.	18 (13,8)	130	13 (9,6)	136	1,52 (0,71; 3,24)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE			
						3.	112 (86,2)	130	122 (89,7)	136	0,71 (0,34; 1,50)	-0,04 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE			
						4.	0 (0,0)	130	0 (0,0)	136	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE			
ALFA-0701 (Lambert 2019)								Zmniejszona (bezwzględna) liczba limfocytów	Dowolny	127 (98,4)###	129	132 (97,8)	135	1,44 (0,24; 8,78)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
ALFA-0701 (EMA AR 2018)									1.	2 (1,6)	129	3 (2,2)	135	0,69 (0,11; 4,22)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
									2.	8 (6,2)	129	8 (5,9)	135	1,05 (0,38; 2,88)	0,00 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
									3.	37 (28,7)	129	31 (23,0)	135	1,35 (0,78; 2,35)	0,06 (-0,05; 0,16)	n/d	NIE
	4.	80 (62,0)							129	90 (66,7)	135	0,82 (0,49; 1,35)	-0,05 (-0,16; 0,07)	n/d	NIE		
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Zwiększona (bezwzględna) liczba limfocytów	Dowolny							10 (7,8)	129	7 (5,2)	135	1,54 (0,57; 4,17)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE	
		1.							0 (0,0)	129	0 (0,0)	135	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		2.	9 (7,0)	129	7 (5,2)				135	1,37 (0,50; 3,80)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE				
		3.	1 (0,8)	129	0 (0,0)				135	7,74 (0,15; 390,51)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE				

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
			4.	0 (0,0)	129	0 (0,0)	135	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
ALFA-0701 (Lambert 2019)			Dowolny	126 (97,7)	129	133 (98,5)	135	0,63 (0,10; 3,84)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
ALFA-0701 (EMA AR 2018)		Zmniejszona liczba neutrofilii	1.	0 (0,0)	129	1 (0,7)	135	0,14 (0,003; 7,14)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
			2.	2 (1,6)	129	1 (0,7)	135	2,11 (0,19; 23,56)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
			3.	7 (5,4)	129	11 (8,1)	135	0,65 (0,24; 1,72)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE	
			4.	117 (90,7)	129	120 (88,9)	135	1,22 (0,55; 2,71)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE	
ALFA-0701 (Lambert 2019)		Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach niehematologicznych	Hiperglikemia	Dowolny	115 (92,0)	125	123 (91,1)	135	1,12 (0,47; 2,70)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
				3./4.	24 (19,2)	125	24 (17,8)	135	1,10 (0,59; 2,06)	0,01 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE
			Wzrost aktywności AspAT	Dowolny	115 (89,1) ^{&}	129	99 (73,9)	134	2,90 (1,48; 5,71)	0,15 (0,06; 0,24)	⁶ (4; 16)	TAK
				3./4.	18 (14,0)	129	12 (9,0)	134	1,65 (0,76; 3,58)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
			Wzrost aktywności ALP	Dowolny	102 (79,7)	128	91 (68,9)	132	1,77 (1,00; 3,12)	0,11 (0,002; 0,21)	⁹ (4; 500)	TAK
				3./4.	17 (13,3)	128	7 (5,3)	132	2,73 (1,09; 6,84)	0,08 (0,01; 0,15)	¹² (6; 100)	TAK
			Wzrost aktywności AIAT ³⁹	Dowolny	101 (78,3)	129	109 (81,3)	134	0,83 (0,45; 1,51)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
				3./4.	14 (10,9)	129	21 (15,7)	134	0,66 (0,32; 1,35)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE
				Dowolny	65 (51,6)	126	67 (50,8)	132	1,03 (0,63; 1,68)	0,01 (-0,11; 0,13)	n/d	NIE

³⁹ aminotransferaza alaninowa

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	3./4.	9 (7,1)	126	5 (3,8)	132	1,95 (0,64; 6,00)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
		Hiperurykemia	Dowolny	38 (32,5)	117	35 (28,5)	123	1,21 (0,70; 2,10)	0,04 (-0,08; 0,16)	n/d	NIE
			3./4.	3 (2,6)	117	0 (0,0)	123	7,91 (0,81; 76,86)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.	Toksyczność związana z błoną śluzową	Dowolny	21 (16,0)	131	9 (6,6)	137	2,72 (1,19; 6,17)	0,09 (0,02; 0,17)	11 (5; 50)	TAK
			3.	16 (12,2)	131	8 (5,8)	137	2,24 (0,93; 5,44)	0,06 (-0,005; 0,13)	n/d	NIE
			4.	5 (3,8)	131	1 (0,7)	137	5,40 (0,62; 46,83)	0,03 (-0,005; 0,07)	n/d	NIE

*TEAE specjalnego zainteresowania

**TEAE prowadzące do stałego zaprzestania stosowania GO i/lub chemioterapii, które odnotowano u pojedynczych chorych w grupie badanej (0,8%) obejmowały następujące zdarzenia: wątrobowokomórkowe uszkodzenie wątroby, ostry zespół wieńcowy, ostre uszkodzenie nerek, krwiak mózgowy, zgon, nieprawidłowości dot. frakcji wyrzutowej, marskość wątroby, cholestazy zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, krwiak śródczaszkowy, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, neuropatia obwodowa, krwiak podtwardówkowy, hipokineza komorowa; natomiast u pojedynczych chorych w grupie kontrolnej (0,7%) odnotowano: wątrobowokomórkowe uszkodzenie wątroby, zespół ostrej niewydolności oddechowej, krwotok mózgowy, udar naczyniowy mózgu, spadek frakcji wyrzutowej, krwotok żołądkowo-jelitowy, niewydolność lewej komory serca, zmniejszenie wysycenia tlenem

***liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie obliczono na podstawie odsetków i wartości określonych jako „n” przedstawionych w publikacji *Lambert 2019*; mimo, że w publikacji *Lambert 2019*, *ChPL Mylotarg®* oraz dokumencie *EMA AR 2018* wskazano, iż dane przedstawiono dla populacji AT, tak że źródeł tych można wywnioskować iż odsetki zostały przedstawione dla liczby chorych nie odpowiadających populacji AT (tj. 131 chorych z grupy badanej i 137 chorych z grupy kontrolnej), na co wskazują rozbieżności w przypadku próby obliczenia liczby chorych i odpowiadających im odsetków dla takiej liczebności populacji oraz wybrane fragmenty np. w *ChPL Mylotarg®* „W badaniu [...] zmniejszenie liczby leukocytów, neutrofilii i płytek krwi 3./4. stopnia obserwowano u, odpowiednio, 131 (100%), 124 (96,1%) i 131 (100%) pacjentów”, a także dane z tabeli 47 w dokumencie *EMA AR 2018*

^mimo, że w *ChPL Mylotarg®* i dokumencie *EMA AR 2018* przedstawione zdarzenia określono jako działania niepożądane, w niniejszej analizie posłużono się określeniem TEAE, gdyż jest ono spójne z pochodzącym z publikacji nadrzędnej, tj. *Lambert 2019*, w której nie wskazano na związek obserwowanych zdarzeń z badanym lekiem

^^w publikacji *Castaigne 2012* zdarzeń niepożądanych nie definiowano jako TEAE

^^^według autorów publikacji *Castaigne 2012* różnica między grupami nie była istotna statystycznie p=0,068

#autorzy publikacji *Castaigne 2012* nie wskazali jaką populację chorych określono w tym przypadku jako N

##zaburzenia te dot. głównie zdarzeń związanych z posocznicą w obu grupach; u 2 z 3 chorych, u których rozwinęła się VOD w grupie stosującej GO wystąpił zgon, jeden po cyklu indukującym, a drugi po pierwszym kursie konsolidacyjnym

###według autorów publikacji *Lambert 2019*, odsetek ten wyniósł 98,5%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

&według autorów publikacji *Lambert 2019*, odsetek ten wyniósł 89,2%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.11.5.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN oraz ryzyko cytogenetyczne

Na podstawie dokumentu *EMA AR 2018*

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 24.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN na podstawie badania ALFA-0701

Grupa ryzyka wg ELN	Leczenie	Ciepłota	Ciężka	Grupa ryzyka wg ELN	Zdarzenia niepożądane		Zdarzenia niepożądane		Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane	
					Grupa ryzyka wg ELN	Grupa ryzyka wg ELN	Grupa ryzyka wg ELN	Grupa ryzyka wg ELN					
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Leczenie	Ciepłota	Ciężka	Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/średnie	68 (81,0)	84	71 (77,2)	92	1,26 (0,61; 2,61)	0,04 (-0,08; 0,16)	n/d	NIE
					Złe/niekorzystne	26 (74,3)	35	28 (77,8)	36	0,83 (0,28; 2,46)	-0,03 (-0,23; 0,16)	n/d	NIE

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					
ALFA-0701 (EMA AR 2018)			[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			Dowolny	Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/ pośrednie	79 (94,0)	84	75 (81,5)	92	3,58 (1,26; 10,19)	0,13 (0,03; 0,22)	7 (4; 33)	TAK
					Złe/ niekorzystne	30 (85,7)	35	24 (66,7)	36	3,00 (0,93; 9,70)	0,19 (-0,002; 0,38)	n/d	NIE
					Korzystne/ pośrednie	18 (21,4)	84	7 (7,6)	92	3,31 (1,31; 8,40)	0,14 (0,04; 0,24)	7 (4; 25)	TAK
					Złe/ niekorzystne	3 (8,6)	35	2 (5,6)	36	1,59 (0,25; 10,17)	0,03 (-0,09; 0,15)	n/d	NIE
					Korzystne/ pośrednie	4 (4,8)	84	0 (0,0)	92	8,43 (1,17; 61,00)	0,05 (-0,002; 0,10)	n/d	NIE
					Złe/ niekorzystne	0 (0,0)	35	0 (0,0)	36	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
					Korzystne/ pośrednie	0 (0,0)	84	0 (0,0)	92	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Grupa	Wiek	Leczenie	Wykonalność	Wykonalność	Wykonalność	Wiek		Leczenie		Wykonalność	Wykonalność	Wykonalność	Wykonalność											
						Wiek	Wiek	Leczenie	Leczenie															
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	18-64	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1											
						1	1	1	1	1	1	1	1											
						1	1	1	1	1	1	1	1											
						1	1	1	1	1	1	1	1											
						1	1	1	1	1	1	1	1											
						1	1	1	1	1	1	1	1											
	65-74	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
							1	1	1	1	1	1	1	1										
							1	1	1	1	1	1	1	1										
							1	1	1	1	1	1	1	1										
							1	1	1	1	1	1	1	1										
							1	1	1	1	1	1	1	1										
Dowolny	1	1	1	1	1	Korzystne/ pośrednie	3 (3,6)	84	1 (1,1)	92	3,37 (0,34; 33,05)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE										
						Złe/ niekorzystne	3 (8,6)	35	1 (2,8)	36	3,28 (0,32; 33,17)	0,06 (-0,05; 0,17)	n/d	NIE										
						3.	1	1	1	1	Korzystne/ pośrednie	2 (2,4)	84	1 (1,1)	92	2,22 (0,20; 24,93)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE					
											Złe/ niekorzystne	0 (0,0)	35	0 (0,0)	36	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE					
											4.	1	1	1	1	Korzystne/ pośrednie	0 (0,0)	84	0 (0,0)	92	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
																Złe/ niekorzystne	1 (2,9)	35	1 (2,8)	36	1,03 (0,06; 17,13)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
5.	1	1	1	1	1	Korzystne/ pośrednie	0 (0,0)	84	0 (0,0)	92	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE										
						Złe/ niekorzystne	0 (0,0)	35	0 (0,0)	36	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE										

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

*TEAE specjalnego zainteresowania

3.11.6. Parametry dotyczące oceny hematologicznej

3.11.6.1. Częstość występowania zmian w parametrach dotyczących krwinek

Wyniki z publikacji *Castaigne 2012* i *Lambert 2019* wskazują, iż utrzymującą się małopłytkowość, tj. liczbę płytek krwi $<50\,000/\text{mm}^3$ utrzymującą się przez 45 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano znamienne statystycznie rzadziej w grupie kontrolnej niż badanej ogółem oraz w każdym z cykli leczenia. Wyjątek stanowiły wyniki z publikacji *Castaigne 2012* dot. występowania tego punktu końcowego do 45 dni po rozpoczęciu leczenia indukującego, gdzie różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W opinii autorów tej publikacji, znamienych statystycznie różnic nie odnotowano także dla I cyklu leczenia konsolidującego ($p=0,0582$), rozbieżność z samodzielnie obliczonymi wynikami wynika z zastosowanych metod statystycznych.

Na podstawie publikacji *Lambert 2019* i/lub dokumentu *EMA AR 2018* określono, iż odsetek chorych, u których odnotowano wzrost liczby płytek krwi do $50\,000$ lub $100\,000/\text{mm}^3$ był zbliżony w obu grupach. Różnice między nimi nie były istotne statystycznie. Znamienych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku oceny wzrostu ANC do 500 lub $1\,000/\text{mm}^3$ – częstość występowania była zbliżona w obu grupach.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 25.

Częstość występowania zmian w parametrach dotyczących krwinek na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zmiany w parametrach dotyczących płytek krwi i neutrofilii											
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Utrzymująca się małopłytkowość o 3./4. stopniu nasilenia**	Ogółem	22 (15,8)	139	4 (2,9)	139	6,35 (2,13; 18,95)	0,13 (0,06; 0,20)	7 (5; 16)	TAK
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.		Ogółem	22 (20,4)	108*	2 (2,0)	101*	12,66 (2,89; 55,41)	0,18 (0,10; 0,26)	5 (3; 10)	TAK
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011		Leczenie indukujące	4 (2,9)	139	0 (0,0)	139	7,55 (1,05; 54,19)	0,03 (-0,002; 0,06)	n/d	NIE
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.		Leczenie indukujące	8 (7,4)	108*	1 (1,0)	101*	8,00 (0,98; 65,15)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011		Leczenie konsolidujące (cykl I)	9 (9,1)	99^	2 (2,0)	98^	4,80 (1,01; 22,82)	0,07 (0,01; 0,13)	14 (7; 100)	TAK ^
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.		Leczenie konsolidujące (cykl I)	8 (8,5)	94*	0 (0,0)	94*	7,99 (1,94; 32,80)	0,09 (0,03; 0,14)	11 (7; 33)	TAK
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011		Leczenie konsolidujące (cykl II)	9 (10,6)	85^	2 (2,2)	90^	5,21 (1,09; 24,86)	0,08 (0,01; 0,16)	12 (6; 100)	TAK
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.		Leczenie konsolidujące (cykl II)	10 (13,2)	76*	2 (2,4)	85*	6,29 (1,33; 29,69)	0,11 (0,03; 0,19)	9 (5; 33)	TAK
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.	Wzrost liczby płytek krwi do 50 000/mm ³	Leczenie indukujące	109 (83,2)	131***	118 (86,1)	137***	0,80 (0,41; 1,55)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE
			Leczenie konsolidujące (cykl I)	92 (94,8)	97***	86 (88,7)	97***	2,35 (0,79; 7,05)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
			Leczenie konsolidujące (cykl II)	80 (97,6)	82***	85 (95,5)	89***	1,88 (0,34; 10,56)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ALFA-0701 (EMA AR 2018)		Wzrost liczby płytek krwi do 100 000/mm ³	Leczenie indukujące	99 (75,6)	131***	111 (81,0)	137***	0,72 (0,40; 1,30)	-0,05 (-0,15; 0,04)	n/d	NIE
			Leczenie konsolidujące (cykl I)	71 (73,2)	97***	80 (82,5)	97***	0,58 (0,29; 1,16)	-0,09 (-0,21; 0,02)	n/d	NIE
			Leczenie konsolidujące (cykl II)	70 (85,4)	82***	82 (92,1)	89***	0,50 (0,19; 1,33)	-0,07 (-0,16; 0,03)	n/d	NIE
		Wzrost ANC do 500/mm ³	Leczenie indukujące	121 (92,4)	131	125 (91,2)	137	1,16 (0,48; 2,79)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
		Wzrost ANC do 1 000/mm ³		118 (90,1)	131	120 (87,6)	137	1,29 (0,60; 2,76)	0,02 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE

*liczba chorych ocenianych pod kątem małopłytkowości, tj. chorzy, którzy otrzymali każdy z cykli leczenia (indukujące i konsolidujące), i dla których dostępne były wyniki badań płytek krwi zebrane podczas retrospektywnej analizy danych

**liczba płytek krwi <50 000/mm³ utrzymująca się przez 45 dni od rozpoczęcia leczenia u chorych, u których uzyskano CRp (w publikacji *Castaigne 2012* wynik dotyczył chorych z populacji ITT)

***liczba chorych, którzy otrzymali każdy z cykli leczenia (indukujące i konsolidujące)

^autorzy publikacji *Castaigne 2012* nie wskazali jaką populację chorych określono w tym przypadku jako N

^^według autorów publikacji *Castaigne 2012* różnica między grupami nie była istotna statystycznie p=0,0582

3.11.6.2. Czas do wystąpienia oraz czas trwania zmian w wynikach dot. liczby krwinek

W publikacji *Castaigne 2012* odnotowano istotnie statystycznie dłuższy czas trwania neutropenii indukowanej leczeniem w grupie badanej niż w grupie kontrolnej jedynie po pierwszym i drugim cyklu leczenia konsolidującego, podczas gdy czas indukowanej przez leczenie małopłytkowości był znamienne statystycznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej po wszystkich trzech kursach chemioterapii.

Na podstawie publikacji *Lambert 2019* wykazano, że mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do 50 000 lub 100 000/mm³ była dłuższa w grupie badanej niż kontrolnej zarówno w czasie leczenia indukcyjnego, jak i podczas każdego z cykli leczenia konsolidującego.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 26.
Czas do wystąpienia oraz czas trwania zmian w wynikach dot. liczby krwinek na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		MD (95% CI)*	IS**	
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N			
Czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem [dni]									
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Neutropenia (<0,5 x 10 ⁹ /l)	Po leczeniu indukującym	22 (20; 26)	139	22 (18; 27)	139	-0,4 (-2,6; -1,8)	NIE p=0,68
			Po leczeniu konsolidującym (I cykl)	13 (10; 18)	139	10 (8; 15)	139	-2,9 (-5,4; -0,6)	TAK p=0,0017
			Po leczeniu konsolidującym (II cykl)	15 (12; 20)	139	13 (10; 16)	139	-3,7 (-6,2; -1,4)	TAK p=0,0021
		Małopłytkowość (<50 x 10 ⁹ /l)	Po leczeniu indukującym	25 (20; 30)	139	21 (18; 25)	139	-3,3 (-5,8; -0,8)	TAK p=0,0006
			Po leczeniu konsolidującym (I cykl)	17 (11; 27)	139	9 (6; 13)	139	-9,5 (-16,4; -2,8)	TAK p<0,0001
			Po leczeniu konsolidującym (II cykl)	24 (15; 35)	139	13 (9; 20)	139	-9,5 (-13,5; -5,4)	TAK p<0,0001
Czas do zwiększenia liczby płytek krwi [dni]									
ALFA-0701 (Lambert 2019)	Data odcięcia: 2013 r.	Wzrost liczby płytek krwi do 50 000/mm ³	Leczenie indukujące	34,0 (b/d)	131 [^]	29,0 (b/d)	137 [^]	5,0*** (b/d)	b/d
			Leczenie konsolidujące (cykl I)	32,0 (b/d)	97 [^]	27,0 (b/d)	97 [^]	5,0*** (b/d)	b/d
			Leczenie konsolidujące (cykl II)	36,5 (b/d)	82 [^]	30,0 (b/d)	89 [^]	6,5*** (b/d)	b/d
		Wzrost liczby płytek krwi do 100 000/mm ³	Leczenie indukujące	35,0 (b/d)	131 [^]	30,0 (b/d)	137 [^]	5,0*** (b/d)	b/d
			Leczenie konsolidujące (cykl I)	35,0 (b/d)	97 [^]	28,0 (b/d)	97 [^]	7,0*** (b/d)	b/d
			Leczenie konsolidujące (cykl II)	43,0 (b/d)	82 [^]	32,0 (b/d)	89 [^]	11,0*** (b/d)	b/d

*MD (95% CI) przedstawione przez autorów badania

**istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania

***różnica median; obliczenia własne

^liczba chorych, którzy otrzymali każdy z cykli leczenia (indukujące i konsolidujące)

3.11.6.3. Liczba wykonanych transfuzji

Na podstawie publikacji *Castaigne 2012* wykazano, iż po każdym cyklu leczenia (leczenia indukującego oraz po obu cyklach leczenia konsolidującego) mediana liczby wykonanych transfuzji płytek krwi była istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej niż kontrolnej. Z kolei, w przypadku oceny liczby wykonanych transfuzji krwinek czerwonych, znamiennej statystycznie różnic między grupami nie odnotowano po leczeniu indukującym, ani po drugim cyklu leczenia konsolidującego. Jedynie po pierwszym cyklu leczenia konsolidującego odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść grupy kontrolnej.

Według danych zawartych w dokumencie *EMA AR 2018*, mediana liczby transfuzji czerwonych krwinek koniecznych do wykonania u chorych w czasie indukcji była taka sama w obu grupach i wynosiła 14,0 transfuzji/chorego. Z kolei, mediana transfuzji płytek krwi była wyższa w grupie chorych stosujących GO w porównaniu z grupą kontrolną i wynosiła odpowiednio 23 i 12 transfuzji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 27.
Liczba wykonanych transfuzji na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		MD (95% CI)*	IS**
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Liczba wykonanych transfuzji czerwonych krwinek								
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Po leczeniu indukującym	8 (6; 10)	139	8 (6; 12)	139	0,5 (-0,6; 1,6)	NIE p=0,52
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.		14,0 (b/d)^	131	14,0 (b/d)^	137	0,0*** (b/d)	b/d
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Po leczeniu konsolidującym (I cykl)	4 (3; 6)	139	4 (3; 6)	139	-1,0 (-1,6; -0,3)	TAK p=0,0009
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Po leczeniu konsolidującym (II cykl)	4 (2; 6)	139	4 (2; 6)	139	0,0 (-0,8; 0,8)	NIE p=0,99
Liczba wykonanych transfuzji płytek krwi								
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Po leczeniu indukującym	12 (9; 17)	139	7 (5; 9)	139	-5,8 (-7,6; -4,0)	TAK p<0,0001
ALFA-0701 (EMA AR 2018)	Data odcięcia: 2013 r.		23 (b/d)	131	12 (b/d)	137	11*** (b/d)	b/d
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Po leczeniu konsolidującym (I cykl)	6 (4; 10)	139	2 (1; 3)	139	-5,0 (-6,3; -3,7)	TAK p<0,0001
ALFA-0701 (Castaigne 2012)	Data odcięcia: 01.08.2011	Po leczeniu konsolidującym (II cykl)	7 (5; 10)	139	3 (2; 4)	139	-4,1 (-5,2; -3,0)	TAK p<0,0001

*MD (95% CI) przedstawione przez autorów badania

**istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania

***różnica median; obliczenia własne

^mediana wykonanych transfuzji w przeliczeniu na 1 chorego

3.11.7. Hospitalizacje

3.11.7.1. Częstość występowania hospitalizacji

Na podstawie publikacji *Castaigne 2012* wykazano, że odsetek chorych przeniesionych na oddział intensywnej terapii był zbliżony w obu grupach i wynosił ok. 14% w grupie badanej i 12% w grupie kontrolnej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 28.
Częstość występowania hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii								
<i>ALFA-0701 (Castaigne 2012)</i>	Data odcięcia: 01.08.2011	20 (14,4)	139	17 (12,2)	139	1,21 (0,60; 2,41)	0,02 (-0,06; 0,10)	NIE

3.11.7.2. Czas spędzony na oddziale intensywnej terapii

Na podstawie publikacji *Lambert 2019* wykazano, iż mediana czasu spędzonego na oddziale intensywnej terapii wynosiła 0,70 tygodnia w grupie badanej i 0,60 tygodnia w grupie kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Czas spędzony na oddziale intensywnej terapii na podstawie badania ALFA-0701

Badanie (publikacja)	OBS	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		Różnica median**	IS
		Mediana (zakres)	N*	Mediana (zakres)	N*		
Czas spędzony na oddziale intensywnej terapii [tyg.]							
<i>ALFA-0701 (Lambert 2019)</i>	Data odcięcia: 2013 r.	0,70 (0,3; 6,0)	25	0,60 (0,1; 7,6)	25	0,10	b/d

*mediana liczby chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii

**obliczenia własne

3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.12.1. EMA AR 2018

W celu oceny stosunku korzyści do ryzyka leku Mylotarg® wykorzystano również informacje pochodzące z dokumentu *EMA AR 2018*. W dokumencie tym przedstawiono przede wszystkim wnioski płynące z badania *ALFA-0701*, które zaprezentowano także w niniejszej analizie. Wskazano, iż badanie *ALFA-0701* dostarczyło przekonujących dowodów świadczących o skuteczności klinicznej GO stosowanego w skojarzeniu z AraC + DNR w porównaniu z terapią 7 + 3 pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego (EFS) zarówno podczas leczenia indukującego, jak i konsolidacyjnego u chorych na AML (w tym w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne wg kryteriów NCCN/ELN). Wyniki wskazujące na korzyść terapii z zastosowaniem leku Mylotarg® zaobserwowano także w odniesieniu do większości drugorzędowych punktów końcowych. Ocena bezpieczeństwa GO wykazała, iż do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono: krwotok, VOD, zakażenie, czy trombocytopenię.

W dokumencie *EMA AR 2018* zidentyfikowano także obecnie rozpoznane i potencjalne zagrożenia oraz brakujące informacje związane z terapią z zastosowaniem GO, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Mylotarg® na podstawie dokumentu *EMA AR 2018*

Istotne zidentyfikowane ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> • ciężka hepatotoksyczność i/lub hepatotoksyczność o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3.), w tym VOD/SOS (ang. <i>sinusoidal obstruction syndrome</i> – zespół niewydolności zatokowej wątroby); <ul style="list-style-type: none"> • zahamowanie czynności szpiku; • ciężkie zakażenie i/lub zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3.); <ul style="list-style-type: none"> • krwotok; • zespół rozpadu guza; • reakcje związane z infuzją (w tym reakcje anafilaktyczne) od rozpoczęcia infuzji do 24 godzin po jej zakończeniu.
Istotne potencjalne ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> • toksyczna reprodukcja i rozwojowa (po ekspozycji na lek w czasie ciąży, w tym w okresie karmienia piersią); <ul style="list-style-type: none"> • neurotoksyczność; • drugi pierwotny nowotwór złośliwy; • immunogenność; • stosowanie leku <i>off-label</i> u chorych z populacji pediatrycznej.
Brakujące informacje
<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leku u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; • stosowanie leku u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek; • wpływ leku na przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu.

Należy podkreślić, iż EMA nie zaleciła żadnych dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka, gdyż uznano, iż nie są one obecnie wymagane. Ponadto, wskazane w powyższej tabeli informacje dotyczące zahamowania czynności szpiku, wpływu leku na nerki, wątrobę czy układ sercowo-naczyniowy, a także dotyczące toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej, zakażeń, zespołu rozpadu guza, czy reakcji związanych z infuzją zostały uwzględnione w obowiązującym *ChPL Mylotarg®*.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż stosunek korzyści do ryzyka leku Mylotarg® stosowanego w analizowanym wskazaniu uznano za korzystny.

3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *FDA Mylotarg® label*;
- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Mylotarg®*;
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [ADRRports 2019];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2019].

3.13.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA

Odnaleziony dokument *FDA Mylotarg® label* dotyczy zastosowania GO w populacji nowozdiagnozowanych dorosłych chorych na AML z ekspresją antygenu CD33 oraz dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych chorych na oporną lub nawrotową postać AML z ekspresją antygenu CD33.

W dokumencie FDA zaktualizowanym w kwietniu 2018 r. wskazano następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Mylotarg®:

- hepatotoksyczność, w tym ciężka lub prowadząca do zgonu VOD, zwana również zespołem niewydolności zatokowej wątroby (SOS) – VOD obserwowano zarówno u chorych leczonych GO w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Przed każdorazowym podaniem GO należy ocenić aktywność AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność ALP. Po zakończeniu leczenia należy często monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe VOD. Mogą one obejmować zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, stężenia bilirubiny całkowitej, powiększenie wątroby (które może być bolesne), szybki przyrost masy ciała i wodobrzusze. Monitorowanie wyłącznie bilirubiny całkowitej może nie wystarczyć do zidentyfikowania wszystkich chorych zagrożonych wystąpieniem VOD. U chorych, u których występują nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, zaleca się częstsze kontrolowanie tych parametrów oraz klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych hepatotoksyczności. W przypadku chorych poddanych HSCT, należy często kontrolować parametry czynnościowe wątroby w okresie po HSCT, w zależności od przypadku. Terapia hepatotoksyczności może wymagać przerwania lub zaprzestania stosowania GO. U chorych, u których wystąpi VOD, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Mylotarg® i wdrożyć odpowiednie leczenie zgodnie ze standardami postępowania medycznego;

- reakcje związane z infuzją (w tym reakcje anafilaktyczne) – w czasie 24 godzin od podania GO mogą wystąpić zagrażające życiu lub śmiertelne reakcje związane z infuzją. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją mogą należeć: gorączka, dreszcze, niedociśnienie, częstoskurcz, niedotlenienie i niewydolność oddechowa. Chorych należy poddać premedykacji z zastosowaniem kortykosteroidów, acetaminofenu, czy difenhydraminy. Chorych należy monitorować podczas i przez co najmniej 1 godzinę po zakończeniu infuzji GO. W razie potrzeby należy przerwać infuzję, podać steroidy lub leki przeciwhistaminowe lub stałe przerwać leczenie;
- krwotok – podczas stosowania GO w zalecanych dawkach może wystąpić krwawienie o ciężkim stopniu nasilenia, w tym śmiertelne. Chorych należy często monitorować pod kątem oceny liczby płytek krwi;
- toksyczność dla zarodka i płodu – terapia GO może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu i stosowaniu skutecznych metod antykoncepcji.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstość występowania >15%) w trakcie stosowania GO należały: krwotok, zakażenie, gorączka, nudności, wymioty, zaparcie, ból głowy, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT, wysypka i zapalenie błony śluzowej.

3.13.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.13.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Objawy hepatotoksyczności, w tym choroba wenoookluzyjna wątroby / zespół niewydolności zatokowej wątroby

U chorych leczonych produktem leczniczym Mylotarg® zgłaszano występowanie objawów hepatotoksyczności, w tym także zagrażające życiu, a niekiedy śmiertelne przypadki niewydolności wątroby oraz VOD/SOS.

W oparciu o analizę potencjalnych czynników ryzyka stwierdzono, że dorośli chorzy, którzy stosowali produkt leczniczy Mylotarg® w monoterapii zarówno przed HSCT albo po przeszczepieniu, jak również chorzy z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, narażeni są na zwiększone ryzyko rozwoju VOD.

Ze względu na ryzyko VOD/SOS, oznaki i objawy VOD/SOS powinny być ściśle monitorowane. Objawami tymi mogą być zwiększone wartości następujących parametrów: aktywności AIAT i AspAT, stężenia bilirubiny całkowitej oraz aktywność ALP (parametry te należy kontrolować przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Mylotarg®), a także powiększenie wątroby (które może być bolesne), szybki przyrost masy ciała oraz wodobrzusze. Kontrolowanie wyłącznie stężenia bilirubiny całkowitej może nie wystarczyć do zidentyfikowania wszystkich chorych znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju VOD/SOS. U chorych z nieprawidłowymi wynikami parametrów czynnościowych wątroby zaleca się częstsze kontrolowanie tych parametrów, jak również monitorowanie tych chorych pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych hepatotoksyczności. U chorych poddanych HSCT zaleca się ściśle monitorowanie parametrów czynnościowych wątroby w okresie po przeprowadzeniu HSCT, stosownie do przypadku. Nie ustalono w sposób definitywny związku pomiędzy rozwojem VOD a czasem przeprowadzania HSCT w przypadku większych dawek produktu leczniczego Mylotarg® podawanego w monoterapii, jednak w badaniu *ALFA-0701* zalecono odstęp 2 miesiące pomiędzy podaniem ostatniej dawki leku a przeprowadzeniem HSCT.

Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych hepatotoksyczności może wymagać przerwania podawania lub całkowitego zaprzestania podawania produktu leczniczego Mylotarg®. U chorych, u których wystąpi VOD/SOS, lek należy odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie zgodnie ze standardami postępowania medycznego.

Reakcje związane z infuzją (w tym anafilaksja)

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki reakcji związanych z infuzją, w tym anafilaksję. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakończonych zgonem reakcji związanych z infuzją. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją zalicza się między innymi: gorączkę i dreszcze, rzadziej niedociśnienie tętnicze krwi, częstoskurcz i objawy ze strony układu oddechowego, które mogą wystąpić w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu produktu leczniczego Mylotarg®. Infuzję leku należy przeprowadzać pod ścisłą kontrolą parametrów klinicznych obejmujących tętno, ciśnienie tętnicze i temperaturę ciała. Na godzinę przed podaniem leku zaleca się zastosowanie u chorego premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwhistaminowym i paracetamolem. U chorych, u których wystąpią objawy ciężkich reakcji, zwłaszcza duszność, skurcz oskrzeli lub klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze, infuzję należy natychmiast przerwać. Chorych

należy monitorować do czasu całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe anafilaksji, w tym ciężkie objawy ze strony układu oddechowego lub klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki neutropenii, małopłytkowości, niedokrwistości, leukopenii, gorączki neutropenicznej, limfopenii i pancytopenii, przy czym niektóre z nich zagrażały życiu lub zakończyły się zgonem. Powikłania neutropenii i małopłytkowości mogą obejmować, odpowiednio, zakażenia oraz krwawienia i (lub) krwotoki. Zgłaszano przypadki zakażeń oraz krwawień i (lub) krwotoków, przy czym niektóre z nich zagrażały życiu lub zakończyły się zgonem.

Przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Mylotarg® należy u chorego oznaczyć pełną morfologię krwi. Podczas leczenia chorzy powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, krwawienia i (lub) krwotoku lub innych objawów mielosupresji. Podczas leczenia i po jego zakończeniu zaleca się rutynowe monitorowanie kliniczne i laboratoryjne stanu chorego.

Leczenie chorych z ciężkimi zakażeniami, krwawieniem i (lub) krwotokiem lub innymi objawami zahamowania czynności szpiku kostnego, w tym z ciężką neutropenią lub utrzymującą się małopłytkowością, może wymagać opóźnienia w dawkowaniu lub stałego odstawienia produktu leczniczego Mylotarg®.

Zespół rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*)

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki TLS. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano powikłane ostrą niewydolnością nerek przypadki TLS zakończone zgonem. U chorych, u których w przebiegu AML stwierdzono hiperleukocytozę, przed podaniem produktu leczniczego Mylotarg® zaleca się rozważenie przeprowadzenia leukoredukcji za pomocą hydroksymocznika lub leukaferazy w celu zmniejszenia liczby białych krwinek we krwi obwodowej do wartości poniżej 30 000/mm³, tak aby zmniejszyć ryzyko wywołania TLS.

Chorych należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS i leczyć zgodnie ze standardami postępowania medycznego. Należy zastosować odpowiednie

środki zapobiegające rozwojowi hiperurykემii w przebiegu TLS, na przykład nawadnianie, podawanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (np. allopurynolu) lub innych leków stosowanych w leczeniu hiperurykემii (np. rasburykazy).

Leczenie AML w przypadku chorych z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym

Skuteczność produktu leczniczego Mylotarg® została wykazana u chorych na AML z korzystnym i pośrednim obrazem cytogenetycznym, z niepewnością, w odniesieniu do wielkości efektu u chorych z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym. W przypadku chorych leczonych z powodu AML *de novo* produktem leczniczym Mylotarg® w skojarzeniu z DNR i AraC, po uzyskaniu wyników badań cytogenetycznych należy rozważyć, czy potencjalne korzyści z kontynuowania leczenia GO przewyższają ryzyko zagrożeń dla danego chorego.

Antykoncepcja

Kobietom w wieku rozrodczym oraz chorym, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy zalecić stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Mylotarg® przez co najmniej 7 miesięcy (w przypadku kobiet) i 4 miesiące (w przypadku mężczyzn) od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji produktu leczniczego Mylotarg® z innymi produktami leczniczymi.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby nie zachodziły w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Mylotarg®.

Zalecenia odnośnie antykoncepcji zaprezentowano powyżej.

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania GO u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Produktu leczniczego Mylotarg® nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Kobiety w ciąży lub chore, które znajdą w ciążę podczas przyjmowania GO, jak również leczeni mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą zostać poinformowani o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie Piersią

Brak danych dotyczących przenikania GO lub jego metabolitów do mleka ludzkiego, wpływu na organizm dzieci karmionych piersią oraz wpływu na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u dzieci, które są karmione piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Mylotarg® i przez co najmniej miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki tego leku.

Płodność

Brak jest informacji dotyczących wpływu na płodność chorych. Na podstawie wyników badań nieklinicznych stwierdzono, że płodność mężczyzn i kobiet może być zagrożona przez leczenie GO. Przed rozpoczęciem leczenia zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni zasięgnąć informacji odnośnie metod zachowania płodności.

3.13.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Całościowy profil bezpieczeństwa produktu Mylotarg® ustalono w oparciu o dane uzyskane u chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy uczestniczyli w badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego ALFA-0701, w badaniach, w których produkt leczniczy stosowany był w monoterapii, oraz w oparciu o dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Dane przedstawione w ChPL Mylotarg® dotyczące wyników bezpieczeństwa uzyskanych w badaniu ALFA-0701 zaprezentowano w rozdziale 3.11, natomiast informacje dotyczące działań niepożądanych leku pozyskane z badań, w których GO stosowany był w monoterapii i dane pozyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono w tabeli poniżej.

W badaniach dot. zastosowania GO w monoterapii do istotnych klinicznie ciężkich działań niepożądanych zaliczono m.in. reakcje związane z infuzją (2,5%), małopłytkowość (21,7%) i neutropenię (34,3%). Z kolei, do najczęściej występujących działań niepożądanych (>30%) zaliczały się: gorączka, nudności, zakażenie, dreszcze, krwotok, wymioty, małopłytkowość, zmęczenie, ból głowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, ból brzucha

i neutropenia. Do najczęściej występujących ($\geq 1\%$) działań niepożądanych, które doprowadziły do całkowitego zaprzestania leczenia w ramach monoterapii, były: zakażenie, krwotok, niewydolność wielonarządowa i VOD.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Mylotarg® występujące bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane, które odnotowano bardzo często opatrzone odpowiednimi kodami ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych).

Tabela 31.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Mylotarg® stosowanym w monoterapii* oraz po jego wprowadzeniu do obrotu

Kategoria zaburzeń	Interwencja			
	Działania niepożądane (kod ICD-10)	Częstość występowania		
		Ogółem	Wszystkie stopnie nasilenia [%]	3./4. stopień nasilenia [%]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie (różne kody w zależności od źródła zakażenia)**,**	Bardzo często	68,2	32,8
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna (D70)	Bardzo często	19,1	11,6
	Małopłytkowość (D69,6)^		48,4	48,0
	Neutropenia (D70)^		30,3	29,2
	Niedokrwistość (D64,9)^		27,1	24,2
	Leukopenia (D70)^		26,7	26,7
		Pancytopenia^	Często	5,0
	Limfopenia^		3,6	3,2
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje związane z infuzją^^	Często	7,6	3,6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia (R73,9)^^^	Bardzo często	11,2	6,9
	Zmniejszone łaknienie (R63)		27,1	6,1
	Zespół rozpadu guza#	Często	2,5	1,8
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy (R51)	Bardzo często	38,3	12,3
Zaburzenia serca	Częstoskurcz (I47)###	Bardzo często	13,0	4,3
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok (R58)**,###	Bardzo często	67,1	23,8
	Niedociśnienie tętnicze (I95)####		20,2	14,8
	Nadciśnienie tętnicze (I15)####		17,3	10,5
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (R06,0)@	Bardzo często	27,4	12,6
	Śródmiąższowe zapalenie płuc**	Częstość nieznana	b/d	b/d
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty (R11)	Bardzo często	60,6	33,6
	Biegunka (K59,1)		33,9	14,8
	Ból brzucha (R10,4)@@		33,2	7,2
	Nudności (R11)		71,1	39,3
	Zapalenie jamy ustnej (K12)@@		36,1	12,3
	Zaparcia (K59.0)		25,3	5,0
	Wodobrzusze	Często	2,9	0,4

Kategoria zaburzeń	Interwencja			
	Działania niepożądane (kod ICD-10)	Częstość występowania		
		Ogółem	Wszystkie stopnie nasilenia [%]	3./4. stopień nasilenia [%]
	Niestrawność		8,7	1,1
	Zapalenie przelyku		1,8	0,7
	Neutropeniczne zapalenie jelita grubego**	Częstość nieznana	b/d	b/d
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz (R74)@@@	Bardzo często	24,5	18,8
	Hiperbilirubinemia (E80,4)@@@		13,0	10,5
	VOD**@@@	Często	2,9	1,1
	Hepatomegalia		2,5	0,7
	Żółtaczką		2,2	1,1
	Zaburzenia czynności wątroby@@@		2,5	1,4
	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy		1,8	0,7
	Niewydolność wątroby***~	Niezbyt często	0,4	0,4
	Zespół Budda-Chiariego~		0,4	0,4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (R21)~~	Bardzo często	19,9	5,8
	Rumień~~	Często	9,4	2,2
	Świąd		5,4	0,4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego**	Częstość nieznana	b/d	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka (R50.9)~~~	Bardzo często	82,7	52,3
	Obrzęk (R60)~~~		21,3	3,2
	Zmęczenie (R53)~~~		41,2	11,2
	Dreszcze (R50,0)		67,9	17,3
	Niewydolność wielonarządowa**	Często	2,2	0,7
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi (R74)	Bardzo często	16,6	7,2
	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	8,7	6,1

*GO stosowany w leczeniu nawrotu AML (9 mg/m² pc.)

**w tym przypadku zakończone zgonem

***do kategorii „zakażenie” zaliczono: posocznicę i bakteriemię (25,6%), zakażenia grzybicze (10,5%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (13,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (4,3%), zakażenia bakteryjne (3,6%), zakażenia wirusowe (24,2%), zakażenia przewodu pokarmowego (3,3%), zakażenia skóry (7,9%) i inne rodzaje zakażeń (19,5%). Po wprowadzeniu produktu do obrotu (kategoria częstości występowania nieznana) zgłaszano również przypadki grzybiczego zapalenia płuc, w tym grzybicę płuc i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (w tym przypadku zakończone

zgonem), oraz zakażenia bakteryjne, w tym zakażenie wywołane przez bakterie z rodzaju *Stenotrophomonas*

^do kategorii „małopłytkowość” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: zmniejszoną liczbę płytek krwi i małopłytkowość (w tym przypadku zakończone zgonem); do kategorii „neutropenia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: neutropenię, granulocytopenię i zmniejszoną liczbę neutrofilii; do kategorii „niedokrwistość” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: niedokrwistość i zmniejszone stężenie hemoglobiny; do kategorii „leukopenia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: leukopenię i zmniejszoną liczbę krwinek białych; do kategorii „pancytopenia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: pancytopenię i niewydolność szpiku kostnego; do kategorii „limfopenia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów

^^do kategorii „reakcje związane z infuzją” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: reakcje związane z infuzją, pokrzywkę, nadwrażliwość, skurcz oskrzeli, nadwrażliwość na lek i pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia (pojedyncze przypadki)

^^^do kategorii „hiperglikemia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: hiperglikemię i zwiększone stężenie glukozy we krwi (pojedyncze przypadki)

#w tym działania niepożądane zakończone zgonem w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

##do kategorii „częstoskurcz” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: częstoskurcz, częstoskurcz zatokowy, przyspieszoną akcję serca (pojedyncze przypadki) i częstoskurcz nadkomorowy (pojedyncze przypadki)

###do kategorii „krwotok” zaliczono: krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (5,1%), krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego (21,3%), krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (15,2%), krwotok podskórny (28,5%), inne rodzaje krwotoku (32,9%) i krwotok z nosa (28,5%); do kategorii „niedociśnienie tętnicze” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: niedociśnienie tętnicze i obniżone ciśnienie tętnicze; do kategorii „nadciśnienie tętnicze” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: nadciśnienie tętnicze i podwyższone ciśnienie tętnicze

@do kategorii „duszność” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: duszność i duszność wysiłkową

@@do kategorii „ból brzucha” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej i bolesność uciskową brzucha; do kategorii „zapalenie jamy ustnej” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: zapalenie błony śluzowej, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, ból w jamie ustnej, tworzenie się pęcherzy w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie języka, ból języka, rumień błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka (pojedyncze przypadki) i tworzenie się pęcherzy w obrębie jamy ustnej i gardła (pojedyncze przypadki)

@@@do kategorii „zwiększona aktywność aminotransferaz” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: zwiększoną aktywność aminotransferaz, uszkodzenie komórek wątroby, zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych; do kategorii „hiperbilirubinemia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: zwiększone stężenie bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemię; do kategorii „choroba wenoookluzyjna wątroby” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: chorobę wenoookluzyjną i chorobę wenoookluzyjną wątroby (w tym przypadki zakończone zgonem; pojedyncze przypadki); do kategorii „zaburzenia czynności wątroby” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątrobowych oraz zaburzenia czynności wątroby

-pojedyncze przypadki

--do kategorii „wysypka” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: wysypkę, zapalenie skóry (pojedyncze przypadki), alergiczne zapalenie skóry (pojedyncze przypadki), pęcherzowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, złuszczone zapalenie skóry (pojedyncze przypadki), rumień polekowy, świąd alergiczny (pojedyncze przypadki) i wysypkę rumieniową (pojedyncze przypadki), wysypkę plamistą (pojedyncze przypadki), wysypkę plamisto-grudkową (pojedyncze przypadki), wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę pęcherzykową (pojedyncze przypadki); do kategorii „rumień” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: rumień w miejscu założenia cewnika, rumień oraz rumień w miejscu infuzji (pojedyncze przypadki)

---do kategorii „gorączka” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: gorączkę, podwyższoną temperaturę ciała i hipertermię; do kategorii „obrzęk” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, opuchliznę twarzy, obrzęk uogólniony i obrzęk okołoczołowy; do kategorii „zmęczenie” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: zmęczenie, astenię, ospałość i złe samopoczucie
Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Mylotarg®* oraz *Klasyfikacja ICD-10*

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność, w tym VOD/SOS

Na podstawie analizy potencjalnych czynników ryzyka stwierdzono, że spośród dorosłych chorych, którzy otrzymywali GO w monoterapii, u chorych poddanych HSCT przed ekspozycją na lek występowało 2,6-krotnie większe prawdopodobieństwo (95% CI: 1,448; 4,769) rozwoju VOD niż u chorych, którzy nie zostali poddani HSCT przed rozpoczęciem leczenia GO. U chorych, którzy zostali poddani HSCT po zakończeniu leczenia GO występowało 2,9-krotnie większe prawdopodobieństwo (95% CI: 1,502; 5,636) rozwoju VOD niż u chorych, którzy nie zostali poddani HSCT po zakończeniu leczenia GO. Natomiast u chorych z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia występowało 8,7-krotnie większe prawdopodobieństwo (95% CI: 1,879; 39,862) rozwoju VOD niż u chorych, u których nie występowały umiarkowane/ciężkie zaburzenia czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia.

Chorych należy monitorować w kierunku objawów hepatotoksyczności zgodnie z odpowiednimi zaleceniami. Leczenie objawów podmiotowych i przedmiotowych hepatotoksyczności może wymagać przerwania podawania lub całkowitego zaprzestania podawania produktu leczniczego Mylotarg®.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek podawanych w celach leczniczych, istnieje możliwość immunogenności.

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Mylotarg® u chorych z nawracającą lub oporną na leczenie AML immunogenność leku analizowano z zastosowaniem 2 testów immunoenzymatycznych (ELISA, ang. *enzyme-linked immunosorbent assay* – test immunoenzymatyczny).

U chorych biorących udział w badaniach klinicznych II fazy nie wytworzyły się przeciwciała przeciwekowe (ADA, ang. *anti-drug antibodies*), natomiast w badaniu klinicznym I fazy tylko

u 2 chorych wytworzyły się przeciwciała przeciwko kompleksowi kalicheamycyna-łącznik, przy czym u 1 z nich występowało zmniejszone stężenie przeciwciał hP67.6 w osoczu. Uogólniając, częstość wytwarzania się ADA po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Mylotarg® wyniosła <1% w 4 badaniach klinicznych, w których gromadzono dane na temat tych przeciwciał. Nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków między obecnością przeciwciał a potencjalnym wpływem na skuteczność i bezpieczeństwo ze względu na ograniczoną liczbę chorych z dodatnimi ADA.

Wykrywanie ADA jest wysoce zależne od czułości i swoistości użytego testu. Na częstość występowania przeciwciał w teście może wpływać kilka czynników, w tym metodologia oznaczania, stężenie krążącego GO, sposób postępowania z próbkami, czas pobierania próbek, jednoczesne stosowanie innych metod leczenia i obecność chorób towarzyszących. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko GO z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może wprowadzać w błąd.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Mylotarg® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat.

W zakończonym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją *AAML0531* z udziałem dzieci i młodzieży, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania GO w skojarzeniu z intensywnym leczeniem pierwszego rzutu u nowo zdiagnozowanych dzieci i młodych osób dorosłych w wieku od 0 do 29 lat z AML *de novo*, profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w innych badaniach GO podawanego w skojarzeniu z intensywną chemioterapią u dorosłych chorych z AML *de novo*. Nie ustalono jednak optymalnej dawki GO u dzieci i młodzieży, ponieważ w badaniu *AAML0531* podczas drugiego okresu intensyfikacji leczenia u większego odsetka chorych w grupie otrzymującej GO występował wydłużony czas zwiększenia liczby neutrofilii (>59 dni) w porównaniu z grupą chorych otrzymujących lek porównawczy (odpowiednio 12,0% i 6,3%) i więcej chorych zmarło podczas remisji (odpowiednio 4,2% i 2,4%).

3.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mylotarg® w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 22 czerwca 2019 r.

Tabela 32.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Mylotarg® na podstawie danych z bazy ADRReports

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	52
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	35
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	77
Zaburzenia układu immunologicznego	13
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8
Zaburzenia psychiczne	3
Zaburzenia układu nerwowego	21
Zaburzenia w obrębie oka	4
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia serca	20
Zaburzenia naczyniowe	28
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	40
Zaburzenia żołądka i jelit	38
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	69
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	14
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	22
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	77
Badania diagnostyczne	69
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	27
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	3
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu	0

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

3.13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mylotarg®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Mylotarg® na podstawie danych z bazy WHO UMC

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	532
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	198
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	609
Zaburzenia układu immunologicznego	61
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	165

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia psychiczne	84
Zaburzenia układu nerwowego	198
Zaburzenia w obrębie oka	24
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia serca	222
Zaburzenia naczyniowe	259
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	413
Zaburzenia żołądka i jelit	368
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	328
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	83
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	71
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	194
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	4
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	11
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	707
Badania diagnostyczne	607
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	198
Uwarunkowania społeczne	3
Procedury medyczne i chirurgiczne	51
Kwestie związane z produktem	3

U chorych leczonych produktem leczniczym Mylotarg® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji;
- w odnalezionym randomizowanym badaniu *ALFA-0701* nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem, jednakże wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy

wskazują, iż terapia GO wpływa na wydłużenie czasu remisji i przeżycia bez nawrotu choroby przy stosunkowo niewielkiej toksyczności, a zatem wydłuża czas do wystąpienia redukcji w jakości życia z powodu pojawienia się objawów choroby lub działań niepożądanych. Oczekuje się, że poprawa jakości życia chorych przełoży się na szerszy pozytywny wpływ na życie rodziny i przyjaciół chorego [SMC 2018];

- w badaniu *ALFA-0701* brali udział chorzy na AML w wieku 50-70 lat, natomiast populacja docelowa obejmuje chorych w wieku 15 lat i starszych, jednakże w przypadku populacji wnioskowanej nie stanowi to znacznego ograniczenia, gdyż chorzy w starszym wieku stanowią reprezentatywną grupę chorych na AML *de novo* (zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego Mylotarg®*, mediana wieku rozpoznania AML wynosi 67 lat, a częstość występowania zwiększa się z wiekiem). Jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2018*, istnieją różnice w częstości podtypów AML i powszechnych aberracji molekularnych między dorosłymi a dziećmi. Jednak dane literaturowe i dane pochodzące z metaanaliz dowodzą skuteczności także u chorych w wieku poniżej 50 lat. W podgrupie chorych w wieku 15-29 lat wykazano trend świadczący o skuteczności terapii podobny do populacji ogólnej. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, należy zauważyć, że śmiertelność 30- i 60-dniowa u chorych w wieku 15-29 lat w ramieniu Mylotarg® nie była odnotowana. Potwierdza to, że młodszy chorzy z tej podgrupy mają tendencję do tolerowania intensywnej chemioterapii lepiej niż starsi chorzy;
- charakterystyka chorych na początku badania *ALFA-0701* między badanymi grupami była zrównoważona z wyjątkiem płci, gdyż większy odsetek mężczyzn został przydzielony do grupy badanej (55,4% w populacji ITT 54,8% w populacji mITT) niż do grupy kontrolnej (43,9% w populacji ITT, 44,1% w populacji mITT). Ponadto, odsetek chorych w wieku ≥ 60 lat był nieznacznie wyższy w grupie badanej (71,9% w populacji ITT i mITT) niż kontrolnej (i ok. 62% w populacji ITT i mITT), co jednak w kontekście możliwej przewagi interwencji badanej stanowi podejście konserwatywne, biorąc pod uwagę fakt, że starsi chorzy zwykle mają gorsze wyniki;
- ekspresja antygenu CD33 nie stanowiła kryterium włączenia do badania *ALFA-0701*, jednak większość chorych wykazywała jego obecność na komórkach. Ponadto, jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego Mylotarg®* około 85-90% przypadków AML wykazuje ekspresję tego antygenu. Nie wykazano również, aby niska ekspresja antygenu CD33 (<30% blastów) miała wpływ na uzyskanie korzystnych wyników

dotyczących EFS czy OS podczas terapii z zastosowaniem leku Mylotarg® [Castaigne 2012];

- w badaniu *ALFA-0701* poważne odchylenia od protokołu odnotowano u dużej liczby chorych (139 (49,6%) z 280 chorych), co może stanowić ograniczenie względem braku pewności odnośnie zgodności dokumentacji badania z protokołem i wzbudza obawy dotyczące wiarygodności wyników z analiz pierwotnych, jednakże w badaniu dodatkowo przedstawiono wyniki pochodzące z analiz wrażliwości, potwierdzające wiarygodność i spójność uzyskanych wyników [EMA AR 2018];
 - w badaniu *ALFA-0701* nie zastosowano zaślepienia, co potencjalnie może stanowić ograniczenie analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*). Natomiast brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z nowotworami i jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018b]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, takich jak EFS, OS, RFS, czy odpowiedzi na leczenie, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż uzyskane wyniki nie zależą od subiektywnej oceny chorego. Dodatkowo, w celu uniknięcia błędnej oceny wyników przez lokalnych badaczy, w przypadku analizy m.in. pierwszorzędowego punktu końcowego (EFS) w badaniu *ALFA-0701* przeprowadzono niezależną zaślepioną ocenę wyników;
 - w przypadku badania *ALFA-0701*, w dokumencie *EMA AR 2018* wskazano, iż dzień 30 kwietnia 2013 r. stanowił datę odcięcia dla zbierania wyników OS, natomiast dla danych zebranych retrospektywnie datą odcięcia był 1 listopada 2013 r. Jednakże, w publikacji nadrzędnej *Lambert 2019*, dzień 1 listopada 2013 r. przedstawiono jako datę zbierania danych dotyczących wyłącznie częstości występowania VOD w ramach oceny bezpieczeństwa (dane te zbierano aż do wystąpienia zgonu chorego lub do dnia 1 listopada 2013 r. (w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej)). Biorąc pod uwagę ustalone zasady ekstrakcji, za prawidłowe uznano informacje pochodzące z publikacji nadrzędnej *Lambert 2019*;
 - w badaniu *ALFA-0701* wyniki przedstawiono m.in. w podgrupach wyodrębnionych ze względu na grupy ryzyka wg NCCN, czy ELN, jednak nie przedstawiono informacji z którego roku pochodzą wyżej wymienione klasyfikacje. Biorąc pod uwagę, iż stosowane również obecnie klasyfikacje są dość zbieżne, a w *ChPL Mylotarg®* nie przedstawiono informacji na podstawie jakiej klasyfikacji określa się ryzyko
-

cytogenetyczne u chorych, można wnioskować, iż ograniczenie to nie wpływa na wyniki analizy.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Ocena skuteczności GO + AraC + DNR vs AraC + DNR na podstawie badania randomizowanego

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *ALFA-0701* stanowiła **ocena EFS**⁴⁰. W populacji ITT oraz populacji mITT mediana EFS (w ocenie badacza) była dłuższa w grupie badanej niż kontrolnej. Różnice między grupami były znamienne statystycznie. W przypadku populacji mITT również ocena EFS w niezależnej zaślepionej ocenie potwierdziła wyniki uzyskane na podstawie oceny badacza. Jak wskazali autorzy publikacji *Castaigne 2012*, różnice między grupami nadal pozostały znamienne statystycznie po tym jak dane dla chorych, którzy otrzymali HSCT w czasie trwania CR lub CRp zostały ocenzone w okresie uzyskania przeszczepu. Ponadto, podobne wyniki dla populacji ITT oraz populacji mITT uzyskano dla większości analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na typ mutacji, ryzyko cytogenetyczne, genotyp, płeć lub wiek.

Zarówno analiza dla populacji ITT jak i analiza dla populacji mITT wykazała, że **niekorzystne zdarzenia ogółem** występowały znamienne statystycznie rzadziej w grupie GO + AraC + DNR niż w grupie AraC + DNR. Niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji. Analiza dla populacji ITT w podgrupach wykazała zaś, że niekorzystne zdarzenia ogółem występowały znamienne statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej w przypadku podgrupy chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznych, z niekorzystnym i nieznanym genotypem oraz w każdej z grup wiekowych i niezależnie od obecności mutacji genu FLT3-ITD, czy NPM1. Dodatkowo w badaniu *ALFA-0701* analizie poddano także zdarzenia analizowane odrębnie w ramach tego punktu końcowego, tj. niepowodzenie leczenia indukującego, nawrót choroby lub zgon. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie

⁴⁰ definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia indukującego (niepowodzenia w uzyskaniu CR lub CRp), nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze

różnic między grupami, jednak one również występowały u zbliżonego lub mniejszego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej (analiza dla populacji ITT i mITT)⁴¹.

Zgodnie z wynikami badania *ALFA-0701* **prawdopodobieństwo 2-letniego EFS** w populacji ITT oraz **prawdopodobieństwo 3-letniego EFS w populacji mITT** było większe w grupie badanej niż kontrolnej. Podobne wyniki uzyskano dla większości analizowanych podgrup.

Dla daty odcięcia 01.08.2011 r. w populacji ITT **czas przeżycia całkowitego** był istotnie statystycznie dłuższy w grupie GO + AraC + DNR niż w grupie AraC + DNR (mediana wynosiła odpowiednio 34,0 mies. i 19,2 mies.). Wyniki wskazujące na znamienne statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną uzyskano także w przypadku podgrupy chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym, w wieku <60 lat, z mutacją genu NPM1 oraz FLT3-ITD, a także z niekorzystnym genotypem. W przypadku populacji mITT i danych dla daty odcięcia 30.04.2013 r., czas przeżycia całkowitego również był dłuższy w grupie badanej niż w kontrolnej, jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zgony oceniane w ramach analizy OS występowały ogółem częściej w grupie AraC + DNR (51,8% dla daty odcięcia 01.08.2011 r. oraz 64,7% dla daty odcięcia 30.04.2013 r.) niż GO + AraC + DNR (42,4% dla daty odcięcia 01.08.2011 r. oraz 59,3% dla daty odcięcia 30.04.2013 r.), jednak różnica między grupami nie była znamienne statystycznie. Jako najczęstszą przyczynę zgonu wskazano progresję lub nawrót choroby. Analiza w podgrupach wyodrębnionych z populacji ITT wykazała, że w większości analizowanych podgrup (za wyjątkiem chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym i korzystnym genotypem) zgony występowały częściej w grupie kontrolnej niż badanej, natomiast różnice istotne statystycznie odnotowano jedynie w przypadku chorych z obecnością mutacji genu FLT3-ITD.

Zgodnie z wynikami badania *ALFA-0701* **prawdopodobieństwo 2-letniego OS** w populacji ITT oraz **prawdopodobieństwo 3-letniego OS** w populacji mITT było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

⁴¹ wyniki te przedstawiono w celu uwzględnienia wymagań formalnych AOTMiT, niemniej jednak należy mieć na uwadze, iż w kontekście oceny EFS, sumaryczny wynik dla niekorzystnych zdarzeń ogółem jest najbardziej istotny, a wyników dla oceny EFS ogółem i dla oceny poszczególnych niekorzystnych zdarzeń nie należy interpretować rozłącznie

W przypadku populacji ITT całkowitą **odpowieź na leczenie** (CR + CRp), CR, CRp oraz zgony w trakcie indukcji obserwowano częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, ale różnice między grupami w populacji ogółem nie były znamienne statystycznie. [REDACTED]

W badaniu ALFA-0701, w populacji ITT, odnotowano istotnie statystycznie dłuższy **czas przeżycia wolnego od nawrotów choroby** w grupie badanej (mediana 28,1 mies.) niż kontrolnej (mediana 11,4 mies.). Jak wskazali autorzy publikacji *Castaigne 2012*, różnice między grupami nadal pozostały znamienne statystycznie po tym jak dane dla chorych, którzy otrzymali HSCT w czasie trwania CR lub CRp zostały ocenzone w okresie uzyskania przeszczepu. Analiza RFS dla podgrup z populacji ITT wykazała znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy badanej dla większości rozpatrywanych podgrup. W przypadku oceny RFS w populacji mITT również odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną (odnotowano 47% redukcję ryzyka wystąpienia nawrotów w grupie badanej w porównaniu z kontrolną).

W odniesieniu do oceny częstości występowania **nawrotów choroby**, analiza w populacji ITT u chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie wykazała znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii badanej względem leczenia AraC +

DNR zarówno dla oceny nawrotu choroby, zgonu przed nawrotem choroby, jak i obu zdarzeń łącznie. W przypadku analizy dla populacji mITT, zdarzenia oceniane w ramach RFS ogółem (nawrót choroby lub zgon) oraz analizowany odrębnie nawrót choroby odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej, a niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji. **Prawdopodobieństwo 2-letniego RFS** było wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej zarówno dla populacji ogółem, jak i większości podgrup wyodrębnionych ze względu na typ mutacji, ryzyko cytogenetyczne, genotyp czy wiek.

Na podstawie publikacji *Lambert 2014* możliwe było określenie częstości występowania **MRD** u chorych na AML z nadekspresją genu WT1 lub mutacją genu NPM1. Wykazano, że terapia GO nie miała wpływu na uzyskanie ujemnego wyniku w teście na obecność MRD w przypadku chorych z nadekspresją genu WT1. Odsetek chorych z ujemnym wynikiem wynosił po zakończeniu leczenia indukującego ok. 75% w grupie badanej i ok. 65% w grupie kontrolnej, natomiast po całkowitym zakończeniu terapii, odpowiednio ok. 82% i 80% w grupie chorych stosujących GO i w grupie kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Jak wskazują autorzy publikacji, prawdopodobną przyczyną uzyskanych wyników była niska wrażliwość markera WT1, dla którego mediana redukcji MRD w czasie od postawienia diagnozy do uzyskania remisji wynosiła w próbkach 1 log. Z kolei, u chorych z mutacją genu NPM1 znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano ujemny wynik MRD zarówno po zakończeniu leczenia indukującego (odpowiednio ok. 39% i ok. 7%), jak i całej terapii (odpowiednio ok. 91% i ok. 61%).

Ocena bezpieczeństwa GO + AraC + DNR vs AraC + DNR na podstawie badania randomizowanego

W przypadku większości rozpatrywanych w badaniu *ALFA-0701* kategorii zdarzeń dotyczących występowania **zgonów** nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Jedynie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu w czasie trwania CR lub CRp występowały w badaniu *ALFA-0701* znamienne statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej.

W badaniu *ALFA-0701* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku częstości występowania **ciężkich TEAE związanych z badanym lekiem** ogółem. Do najczęściej występujących ciężkich TEAE związanych z badanym lekiem zaliczono zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem. W przypadku tych dwóch

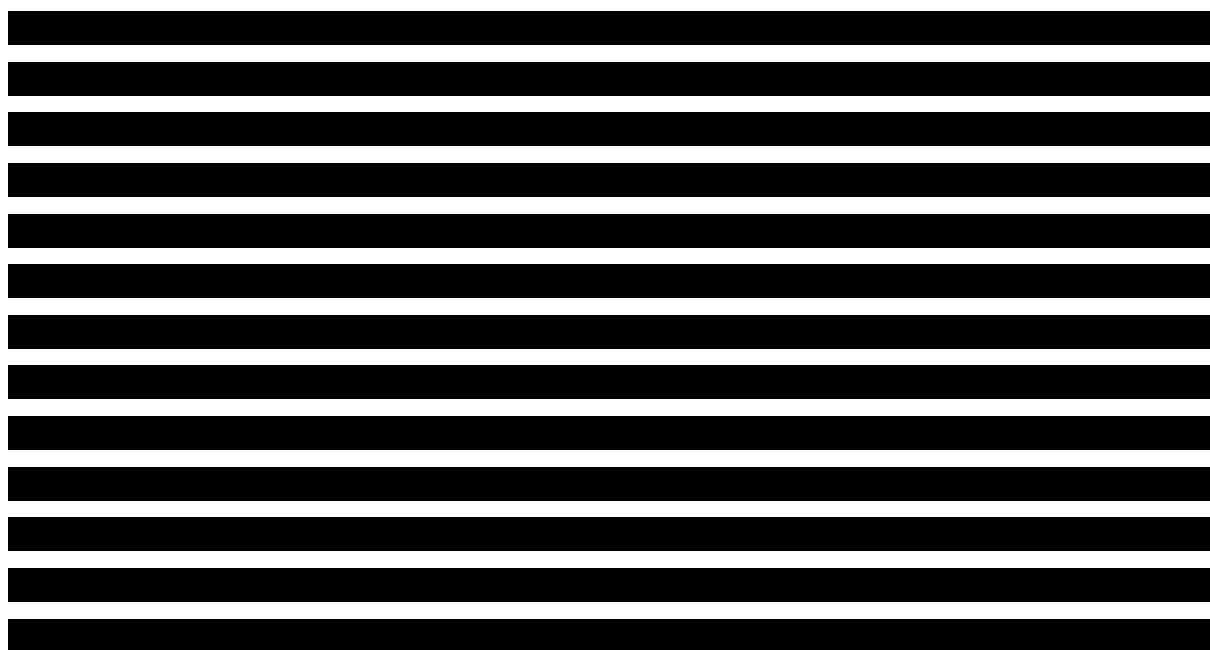
ostatnich kategorii oraz małopłytkowości zaobserwowano, iż występowały one znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. **Ciężkie zdarzenia niepożądane** zaistniałe w trakcie leczenia zaobserwowano ogółem u 67,2% chorych w grupie przyjmującej GO oraz u 55,5% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi TEAE były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych obserwowane u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej niż kontrolnej zaobserwowano także w przypadku wystąpienia posocznicy bakteryjnej, zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem, ostrej białaczki szpikowej, małopłytkowości, krwotoku, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem oraz VOD. Ciężkie TEAE związane z badanym lekiem i ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zdarzeń zebranych na podstawie elektronicznych kart chorego, obejmujących istotne zakażenia, krwotok, VOD i inne zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do stałego zaprzestania przyjmowania badanych leków odnotowano istotnie statystycznie częściej u chorych z grupy stosującej GO niż u chorych z grupy kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem odnotowano ogółem u 98,5% chorych z grupy badanej i 92,0% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Również w przypadku TEAE związanych z badanym lekiem prowadzących do stałego zaprzestania stosowania GO i/lub chemioterapii oraz zakażeń o 3./4. stopniu nasilenia lub o ciężkim stopniu nasilenia związanych z badanym lekiem odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami na korzyść grupy kontrolnej. **Zdarzenia niepożądane** zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. TEAE prowadzące do stałego zaprzestania stosowania GO i/lub chemioterapii odnotowano ogółem u 31,3% chorych z grupy GO + AraC + DNR oraz 7,3% chorych z grupy AraC + DNR. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3 .) i VOD wystąpiły ogółem u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W przypadku krwotoków ogółem różnice między grupami były znamienne statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Krwotoki o 3. stopniu nasilenia również wystąpiły znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej, czego nie zaobserwowano jednak w przypadku krwotoków o 4. i 5. stopniu nasilenia. Spośród pozostałych TEAE, do zdarzeń, dla których odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej niż kontrolnej zaliczono ból o dowolnym i 3. stopniu nasilenia, wzrost aktywności AspAT

o dowolnym stopniu nasilenia, wzrost aktywności ALP o dowolnym i 3./4. stopniu nasilenia oraz toksyczność związaną z błoną śluzową o dowolnym stopniu nasilenia.

Utrzymującą się **małopłytkowość** obserwowano w badaniu *ALFA-0701* znamienne statystycznie rzadziej w grupie kontrolnej niż badanej ogółem oraz prawie w każdym z cykli leczenia. Odsetek chorych, u których odnotowano wzrost liczby płytek krwi do 50 000 lub 100 000/mm³ był zbliżony w obu grupach. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do 50 000 lub 100 000/mm³ była dłuższa w grupie badanej niż kontrolnej zarówno w czasie leczenia indukcyjnego, jak i podczas każdego z cykli leczenia konsolidującego. W badaniu *ALFA-0701* odnotowano istotnie statystycznie dłuższy czas trwania **neutropenii** indukowanej leczeniem w grupie badanej niż w grupie kontrolnej jedynie po pierwszym i drugim cyklu leczenia konsolidującego, podczas gdy czas indukowanej przez leczenie małopłytkowości był znamienne statystycznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej po wszystkich trzech kursach chemioterapii.

Po każdym cyklu leczenia (leczenia indukującego oraz po obu cyklach leczenia konsolidującego) mediana liczby wykonanych **transfuzji** płytek krwi była w badaniu *ALFA-0701* istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej niż kontrolnej. Z kolei, w przypadku oceny liczby wykonanych transfuzji krwinek czerwonych, jedynie po pierwszym cyklu leczenia konsolidującego odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść grupy kontrolnej.



[REDACTED]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa GO

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również informacje pochodzące z dokumentów odnalezionych na stronie EMA i FDA oraz danych z bazy ADRReports, czy WHO UMC.

Na podstawie danych z *ChPL Mylotarg®* i dokumentu *FDA Mylotarg® label* stwierdzono, że stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny może sprzyjać wystąpieniu hepatotoksyczności (w tym VOD/SOS), reakcji związanych z infuzją, TLS, krwotoku, czy zahamowaniu czynności szpiku kostnego. W powyższych dokumentach wskazano na konieczność monitorowania chorych pod kątem wystąpienia powyższych zdarzeń i w razie potrzeby przerwania lub zaprzestania stosowania GO.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w *ChPL Mylotarg®*, dokumencie FDA oraz na stronach ADRReports i WHO UMC jest zbieżny z wynikami z badań klinicznych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania leku były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

[REDACTED]

Stosunek korzyści do ryzyka leku Mylotarg® oceniono także na podstawie dokumentu *EMA AR 2018*. **Stosunek ten uznano za korzystny w analizowanym wskazaniu.** Wnioski płynące z przedstawionych dowodów naukowych świadczą o skuteczności klinicznej GO we wnioskowanej populacji chorych. Zidentyfikowane zagrożenia (obecnie rozpoznane i potencjalne) oraz brakujące informacje związane z terapią GO w większości zostały zawarte w obowiązującym *ChPL Mylotarg®*. Ponadto nie zalecono dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka, gdyż uznano, iż nie są one obecnie wymagane.

Wnioski

Ostra białaczka szpikowa jest szybko postępującą chorobą, której obraz kliniczny zależy m.in. od profilu cytogenetycznego i wieku chorych. Objawy obserwowane u chorych na AML, takie jak zmęczenie, osłabienie, duszność, utrata pamięci, krwawienia i częste infekcje, powodują ograniczenie ich sprawności i obniżenie jakości życia. Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce cechują się ograniczoną skutecznością, gdyż oczekiwany czas przeżycia chorych nadal pozostaje na stosunkowo niskim poziomie, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej populacji.

W tym kontekście szczególne znaczenie mają nowe terapie ukierunkowane molekularnie, takie jak gemtuzumab ozogamycyny, który umożliwia leczenie celowane, ukierunkowane na komórki nowotworowe wykazujące ekspresję antygenu CD33.

Analiza skuteczności GO dodanego do schematu DNR i AraC wykazała, iż stosowanie leku Mylotarg® przyczynia się do znaczącej poprawy w odniesieniu do EFS, czy zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, zwłaszcza u chorych z grupy korzystnego/pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Ponadto, podczas terapii GO obserwowano także poprawę względem wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i wyższą odpowiedź na leczenie w porównaniu do grupy kontrolnej. Lek charakteryzuje znany i akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz korzystny stosunek korzyści do ryzyka.

W związku z powyższym, zasadnym jest stosowanie leku Mylotarg® w schemacie ze standardową terapią indukującą w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną

metodę leczenia chorych na wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 *de novo*.

6. Dyskusja

Ostra białaczka szpikowa jest szybko postępującą chorobą, której obraz kliniczny zależy m.in. od profilu cytogenetycznego i wieku chorych. U chorych na AML obserwuje się objawy powodujące ograniczenie ich sprawności i obniżenie jakości życia, takie jak zmęczenie, osłabienie, duszność, utratę pamięci, krwawienia i częste infekcje. Szczególnie złą prognozą cechują się chorzy nie reagujący na leczenie lub u których obserwuje się początkową odpowiedź, a następnie nawrót AML. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba wdrożenia nowych terapii, które wpłyną na redukcję odsetka wczesnych zgonów i nawrotów choroby u chorych *de novo*, a także które mogłyby zwiększyć szanse na skuteczne leczenie indukcyjne po pierwszej remisji.

Mając na uwadze, iż zalecane przez wytyczne kliniczne rekomendacje dotyczące leczenia chorych na AML są zróżnicowane, a wytyczne polskiej Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej zostały opublikowane dość dawno, w 2013 r.,

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*, celem analizy klinicznej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. W niniejszej analizie

przedstawiono wyniki dla porównania z AraC + DNR, tj. jednym z komparatorów wybranych zgodnie z zapisami powyższego *Rozporządzenia* oraz *Wytycznymi AOTMiT*. ██████████

██████████ Przedstawione w załączniku wnioski z przeprowadzonej analizy homogeniczności badania *ALFA-0701* względem zidentyfikowanych badań dla kladrybiny, potwierdzają, iż nie jest zasadnym wykonanie porównania pośredniego dla leku Mylotarg® z terapią indukującą opartą na kladrybinie.

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną, istotną statystycznie przewagę skuteczności gemtuzumabu ozogamycyny dodanego do standardowego schematu chemioterapii indukującej względem AraC i DNR w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od zdarzeń i czasu przeżycia bez nawrotu choroby. Podczas stosowania leku Mylotarg® obserwowano także poprawę względem wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i wyższą odpowiedź na leczenie niż w grupie kontrolnej. Lek charakteryzuje znany i akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań [Gajewski 2008]. Wyniki niniejszej analizy zostały oparte przede wszystkim na randomizowanym badaniu *ALFA-0701*, przeprowadzonym w licznej i zróżnicowanej grupie chorych. W badaniu tym ryzyko błędu analizowane zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook dla wszystkich ocenianych domen oceniono jako niskie. Badanie *ALFA-0701* uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad. 2 punkty zostały odjęte ze względu na brak zastosowania zaślepienia w badaniu. Należy jednak podkreślić, iż z etycznego punktu widzenia metodyka ta ma zastosowanie w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak EFS, OS, RFS, czy odpowiedź na leczenie. Dodatkowo, w celu uniknięcia błędnej oceny wyników przez lokalnych badaczy, w przypadku analizy m.in. pierwszorzędowego punktu

końcowego (EFS) przeprowadzono niezależną zaślepioną ocenę wyników. Jak wskazano w dokumencie *FDA 2018b*, zastosowanie zaślepienia często nie sprawdza się w praktyce, gdyż charakterystyczne działania niepożądane danej terapii mogą bezpośrednio wskazywać na zastosowane leczenie w danej grupie. Ponadto, utrzymywanie zaślepienia w czasie wystąpienia progresji choroby, czy działań niepożądanych może spowodować, że u chorego z grupy kontrolnej zostanie zastosowana zbędna terapia w celu złagodzenia toksyczności błędnie przypisanej badanej interwencji. Utrzymywanie zaślepienia po wystąpieniu progresji choroby może również negatywnie wpływać na wdrożenie kolejnej terapii u chorego, potencjalnie uniemożliwiając choremu z grupy kontrolnej otrzymanie zarejestrowanej terapii lub opóźniając lub uniemożliwiając choremu udział w innym badaniu klinicznym. Podsumowując, stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Badanie *ALFA-0701* umożliwiło przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa GO dodanego do schematu opartego AraC i DNR względem terapii z zastosowaniem wyłącznie tych dwóch leków. W badaniu tym brali udział wcześniej nieleczeni chorzy na AML w wieku 50-70 lat, co w przypadku analizowanej populacji docelowej nie stanowi poważnego ograniczenia, gdyż chorzy ci stanowią reprezentatywną grupę chorych na AML *de novo* (zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego Mylotarg®*, mediana wieku rozpoznania AML wynosi 67 lat, a częstość występowania zwiększa się z wiekiem). Mimo że ekspresja antygenu CD33 nie stanowiła kryterium włączenia do badania, większość chorych wykazywała jego obecność. Jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2018*, dane demograficzne i charakterystyka chorych na początku badania były zgodne z oczekiwanymi dla populacji AML *de novo* w wieku 50-70 lat. Nie wykazano dużych rozbieżności między obiema grupami, poza nieznacznie wyższym odsetkiem mężczyzn przydzielonym do grupy badanej niż kontrolnej. Również odsetek chorych w wieku ≥ 60 lat był nieznacznie wyższy w grupie badanej niż kontrolnej, co jednak w kontekście możliwej przewagi interwencji badanej stanowi podejście konserwatywne, biorąc pod uwagę fakt, że starsi chorzy zwykle mają gorsze wyniki. Odsetek chorych, u których zastosowano leczenie indukujące oraz konsolidujące również był zbliżony w obu grupach. Odnotowano jedynie, iż u większej liczby chorych z grupy kontrolnej niż badanej wystąpiła konieczność zastosowania II cyklu leczenia indukującego, co mogło świadczyć o wczesnej skuteczności terapii z zastosowaniem GO lub o większym odsetku chorych z oporną chorobą w grupie kontrolnej. Mimo, że w badaniu *ALFA-0701* kryterium włączenia nie stanowiła przynależność do konkretnej grupy ryzyka cytogenetycznego, co z kolei zostało określone w kryteriach włączenia do wnioskowanego *Programu lekowego* (chorzy z korzystnym / pośrednim lub nieznanym ryzykiem), należy podkreślić, iż wyniki dotyczące skuteczności

i bezpieczeństwa GO w niniejszej analizie zostały przedstawione również dla tak zdefiniowanych podgrup chorych. W związku z powyższym, można stwierdzić, iż populacja włączona do badania ALFA-0701 jest zgodna z proponowaną w *Programie lekowym*. Należy mieć na uwadze, iż w niniejszym raporcie nie uwzględniono badań obserwacyjnych, co uniemożliwia określenie czy wyniki uzyskane w badaniu klinicznym pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach nieeksperymentalnych. Jedynie wyszukiwanie w bazach dodatkowych wskazało na istnienie obserwacyjnego badania NCT00161668, które ma na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mylotarg® w rutynowej praktyce w Stanach Zjednoczonych, jednakże nieznana jest data zakończenia tego badania oraz niemożliwe jest określenie wyników. W raporcie przedstawiono natomiast szeroką, dodatkową ocenę bezpieczeństwa opiniowanej interwencji. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę, iż populację uwzględnioną w badaniu włączonym do analizy można uznać za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej, tak wiarygodność zewnętrzną analizy określono jako średnią.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ALFA-0701 była ocena EFS. Zazwyczaj, standardowym pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniach fazy III dotyczących nowotworów jest OS (czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny), natomiast w badaniach wczesnej fazy najbardziej powszechnie stosowanym punktem końcowym jest CR. Uzyskanie CR jest głównym celem chemioterapii indukcyjnej w AML i wiąże się ze zwiększonym przeżyciem chorych. CR stanowi surogat dla oceny korzyści klinicznych (głównie OS), ponieważ chorzy, którzy osiągają CR przeżywają dłuższy czas niż ci, u których go nie osiągnięto [Estey 2016, Medeiros 2018]. Z kolei, czas przeżycia całkowitego jest istotnym klinicznie punktem końcowym, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. Jednakże, jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego Mylotarg®*, zastosowanie OS jako punktu końcowego, zwłaszcza w badaniach klinicznych dotyczących AML wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Ocena OS może wymagać długotrwałego okresu obserwacji w celu zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń, aby sformułować wnioski dotyczące istotności statystycznej. Ponadto, biorąc pod uwagę, iż AML występuje częściej u osób starszych, których charakteryzuje wyższe ryzyko zgonu, wyniki badań przeprowadzonych w tej grupie chorych, z zastosowaniem OS jako punktu końcowego, mogą zostać obciążone błędem wynikającym z możliwości wystąpienia zgonu z innych przyczyn niż AML. OS może także nie być najlepszym wskaźnikiem skuteczności ze względu na zakłócający wpływ allo-HSCT lub terapii ratunkowych zastosowanych po wystąpieniu nawrotu choroby lub po niepowodzeniu leczenia

(niepowodzeniu uzyskania CR), przez co uzyskany wynik OS może nie być bezpośrednio związany z zastosowaniem badanej terapii. W związku z powyższym, aby uniknąć wyników obciążonych błędem oraz aby lepiej odzwierciedlić skuteczność wyłącznie terapii badanej, jako punkt końcowy należy zastosować EFS, który obejmuje niepowodzenie terapii, wystąpienie progresji choroby lub zgon z dowolnej przyczyny, w tym z powodu toksyczności zastosowanego leczenia.

EFS jest powszechnie stosowanym punktem końcowym w badaniach dotyczących AML. Może być on rozpatrywany jako surogatowy punkt końcowy lub może reprezentować bezpośrednie korzyści kliniczne w zależności od analizowanego schorzenia, kontekstu zastosowania EFS, wielkości efektu, dostępności terapii i stosunku korzyści do ryzyka. U chorych z nowo zdiagnozowaną AML, stopniowa poprawa EFS wiąże się z wystąpieniem korzyści klinicznych i zmniejszeniem wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, nawet wśród chorych o zbliżonym czasie trwania OS. Może to potencjalnie przełożyć się na poprawę jakości życia, którą ciężko ocenić w końcowych latach życia chorych, a ma ona istotny wpływ dla oceny ekonomicznej analizowanej interwencji. Zatem wydłużenie EFS zapewnia cenne kliniczne korzyści u chorych na AML [*Analiza problemu decyzyjnego Mylotarg®*, FDA 2017].

Mimo, że w badaniu ALFA-0701 nie oceniano jakości życia chorych, można się spodziewać, że skuteczność leczenia GO, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa może wpłynąć na poprawę jakości życia związaną ze zdrowiem, wpływając nie tylko na ograniczenie uciążliwych objawów choroby, lecz także na stan psychiczny chorych i ich opiekunów, związany ze świadomością stosowania terapii, która wykazuje widoczne korzyści.

Analiza skuteczności przeprowadzona na podstawie badania ALFA-0701 wykazała, że włączenie produktu leczniczego Mylotarg® do standardowego schematu chemioterapii indukującej u chorych z wcześniej nieleczoną *de novo* AML spowodowało istotną statystycznie i klinicznie znaczącą poprawę EFS, co wykazano w analizie pierwotnych i w dodatkowych analizach wrażliwości. Również w przypadku RFS wykazano znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść terapii GO. Odpowiedź na leczenie także występowała częściej w grupie badanej niż kontrolnej, jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Znamienne statystycznie różnice między grupami odnotowano także w przypadku analizy OS dla daty odcięcia 01.08.2011 r. Mimo, że w ostatecznej analizie OS, 30.04.2013 r. czas przeżycia całkowitego nadal pozostał dłuższy w grupie badanej niż w kontrolnej, różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Należy jednak podkreślić, iż badanie ALFA-

0701 zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między grupami w odniesieniu do EFS, w związku z tym stosunkowo niewielka liczba chorych włączonych do badania prawdopodobnie nie była wystarczająca do wykazania korzyści dotyczącej OS [Lambert 2019].

Analiza w podgrupach w badaniu ALFA-0701 wykazała, iż korzystniejsze wyniki terapii GO + AraC + DNR dla punktów końcowych takich jak EFS, OS, RFS, czy odpowiedź na leczenie obserwuje się u chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. [REDACTED]

[REDACTED]

Profil bezpieczeństwa GO uzyskany na podstawie badania eksperymentalnego jest spójny z analizowanym w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Podczas stosowania GO najczęściej występujące przypadki obejmują zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych. U chorych leczonych produktem leczniczym Mylotarg® najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były krwotok, VOD i zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia. W badaniu *ALFA-0701* wykazano, iż profil bezpieczeństwa u chorych z korzystnym/pośrednim ryzykiem choroby wg ELN był spójny z obserwowanym dla populacji ogółem. Jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2018*, większość zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem GO, takie jak mielosupresja, zakażenia, czy zdarzenia żołądkowo-jelitowe można uznać za spodziewane w tej populacji chorych. Ponadto sposoby zapobiegania wystąpieniu lub opanowania obserwowanych zdarzeń zostały opisane szczegółowo w *ChPL Mylotarg®*. Część z obserwowanych działań/zdarzeń niepożądanych może wynikać z mechanizmu działania leku, którego działanie polega na eliminacji wybranych, wczesnych komórek prekursorowych szpiku, co może prowadzić do wystąpienia mielosupresji, zwłaszcza gdy lek stosowany jest w monoterapii. Biorąc pod uwagę korzyści kliniczne płynące z terapii GO oraz potencjalne zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Mylotarg® EMA uznała, iż stosunek korzyści do ryzyka gemtuzumabu ozogamycyny stosowanego we wnioskowanej populacji chorych za korzystny.

Jednym ze zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania ocenianym w badaniu *ALFA-0701* była VOD. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia zdaje się być względnie niskie, gdy GO stosowany jest w dawce nie większej niż 3 mg/m² w skojarzeniu z konwencjonalnym leczeniem w ramach początkowej terapii AML. Ryzyko VOD wzrasta natomiast wraz ze stosowaniem wyższej dawki leku lub w przypadku zastosowania GO u chorych leczonych wcześniej intensywną chemioterapią [*Appelbaum 2017*].

Warto również zwrócić uwagę, iż mimo że odsetek chorych z badania *ALFA-0701*, którzy stale zaprzestali stosowania leczenia z powodu wystąpienia TEAE był wyższy u chorych stosujących GO niż w grupie kontrolnej, tak należy podkreślić, iż w badaniu tym kryterium włączenia nie stanowiła ocena stanu chorych pod kątem kwalifikacji do intensywnej

chemioterapii indukującej (do badania mogli zostać włączeni chorzy nietolerujący tego typu terapii, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki). Co istotne, informacja wskazująca na istotność takiego doboru chorych została przedstawiona w *ChPL Mylotarg®*.

Kwestie dotyczące bezpieczeństwa GO zostały także podniesione przez FDA. Agencja ta wydała pierwotnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Mylotarg® w ramach przyspieszonej rejestracji w 2000 r. Decyzja ta uzależniona była spełnieniem określonych wymagań po wprowadzeniu leku do obrotu w celu potwierdzenia korzyści klinicznych w na podstawie randomizowanego badania. Wnioskodawca przedstawił FDA wyniki badania *SWOG S0106 [Petersdorf 2013]*, porównującego GO w dawce 6 mg/m² stosowanego razem z DNR względem DNR u nowozdiagnozowanych chorych na AML w wieku <60 lat. Badanie to nie wykazało skuteczności terapii GO w odniesieniu poprawy CR, przeżycia wolnego od choroby, czy OS. Ponadto, odnotowano wyższą toksyczność prowadzącą do zgonu podczas stosowania terapii indukującej w ramieniu GO niż kontrolnym (5,8% vs 1,3%). W związku z powyższym, w 2010 r. FDA uznało, iż korzyści kliniczne nie zostały potwierdzone i że istnieje potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa chorych z powodu wzrostu liczby wcześniej występujących zgonów. Na tej podstawie Wnioskodawca dobrowolnie wycofał GO z obrotu w Stanach Zjednoczonych. Lek pozostał dostępny dla indywidualnych chorych w ramach tzw. leczenia „ostatniej szansy” (ang. *compassionate use program*). Ze względu na krytyczną niezaspokojoną potrzebę leczenia chorych na AML, klinicyści nadal wykazywali duże zainteresowanie oceną GO stosowanego w różnych dawkach i schematach terapeutycznych. Przeprowadzone badania dostarczyły więcej informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Mylotarg®. Po ukazaniu się wyników badań, w tym *ALFA-0701*, w których wykazano skuteczność i akceptowalne bezpieczeństwo GO stosowanego w niższej dawce (3 mg/m²) w terapii skojarzonej z DNR i AraC produkt leczniczy Mylotarg® został ponownie dopuszczony do obrotu 1 września 2017 r. w terapii wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na AML *de novo* z ekspresją antygenu CD33.⁴² W Stanach Zjednoczonych GO jest także dopuszczony do obrotu w terapii dorosłych

⁴² w Europie, zgodnie z decyzją EMA, 18 października 2000 r. produkt leczniczy Mylotarg® został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy w leczeniu AML. 20 września 2007 r. organy EMA wydały negatywną opinię, zalecając odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Mylotarg® w terapii chorych na AML ze względu na brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo GO (główne badania przedstawione wówczas przez Wnioskodawcę dot. stosowanej dawki GO 9 mg/m², bez skojarzenia z DNR i AraC). Po ponownym

i dzieci w wieku 2 lat i starszych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie CD33-pozytywną AML. Lek Mylotarg® zarejestrowany jest także w Japonii (od lipca 2005) w leczeniu chorych na nawrotową lub oporną na leczenie CD33-pozytywną AML [ADC Review 2017, EMA AR 2018, FDA 2017].

AML jest heterogenną chorobą, w której można wyodrębnić różne grupy ryzyka choroby. Istnieją również dodatkowe, niezależne czynniki ryzyka, takie jak wiek, który jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w przypadku osób starszych, związanym z wyższym wskaźnikiem występowania niekorzystnych aberracji molekularnych. Skuteczność leku Mylotarg® u chorych w wieku <50 lat może opierać się na ekstrapolacji wyników, ponieważ jak wspomniano powyżej, do badania ALFA-0701 rekrutowano tylko chorych w wieku 50-70 lat. Ustalono jednak, że GO charakteryzuje pozytywny stosunek korzyści do ryzyka u wszystkich chorych z *de novo* AML z ekspresją antygenu CD33 w wieku 18 lat i powyżej. Założenie to oparte jest na podobieństwie choroby w różnych grupach wiekowych, na podstawie którego stwierdzono, że wszelkie (znane lub nieznanne) różnice biologiczne spowodowane wiekiem chorych nie wpływają na zmiany w uzyskiwanych wynikach, a przez to nie przyczyniają się do wystąpienia różnic w ustalonych klinicznie istotnych korzyściach w tej grupie chorych. Dane farmakokinetyczne wskazują na podobieństwo w ekspozycji na lek u dorosłych i młodzieży, a wyniki badań (w tym metaanaliz, badań prospektywnych, czy ankietowych) potwierdzają założenie, że osoby młodsze lepiej tolerują intensywną chemioterapię niż starsi chorzy. Warto także podkreślić, iż nie tylko badania potwierdzają podobieństwo w przebiegu choroby i odpowiedzi na terapie stosowane w AML, niezależne od zastosowania ich u młodzieży, młodych osób dorosłych, czy osób starszych, lecz także w wytycznych klinicznych można zauważyć, iż zastosowane kryterium dotyczące doboru terapii w zależności od wieku odnosi się do podziału na chorych w wieku poniżej lub powyżej 60 lat, natomiast nie do podgrup dorosłych i dzieci [Analiza problemu decyzyjnego Mylotarg®, EMA AR 2018].

Powyższe dane potwierdzają także informacje zamieszczone w ChPL Mylotarg® oraz dokumentach EMA, w których opisano wyniki badania randomizowanego AAML0531,

rozpatrzeniu opinii na prośbę Wnioskodawcy, EMA w dniu 24 stycznia 2008 r. potwierdziła odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenia do obrotu [EMA 2008, EMA AR 2008]. Produkt leczniczy Mylotarg® w niższej stosowanej dawce (3 mg/m²) w skojarzeniu z DNR i AraC został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 19 kwietnia 2018 r. [ChPL Mylotarg®]

nieuwzględnionym w niniejszej analizie, ze względu na zastosowanie schematu terapeutycznego odmiennego od wskazanego w kryteriach włączenia do przeglądu. W badaniu *AAML0531* oceniano stosowanie standardowego schematu chemioterapii samodzielnie lub w skojarzeniu z GO u 1022 nowozdiagnozowanych dzieci (94,3% chorych w wieku <18 lat) i młodych osób dorosłych (5,7% chorych). Mediana wieku chorych wynosiła 9,7 roku (zakres: 0,003; 29,8 roku). Chorzy na AML *de novo* zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej wyłącznie standardowy schemat chemioterapii podawanej w 5 cyklach lub do grupy otrzymującej ten sam schemat chemioterapii w skojarzeniu z 2 dawkami GO (3 mg/m² pc./dawkę), które podawano podczas 1. cyklu leczenia indukującego (pierwsza dawka) i podczas 2. cyklu intensyfikacji leczenia (druga dawka). W badaniu wykazano, że dodanie produktu leczniczego Mylotarg® do schematu intensywnej chemioterapii spowodowało wydłużenie EFS (3 lata: 53,1% vs 46,9%; HR=0,83 (95% CI: 0,70; 0,99); p=0,04), zmniejszając ryzyko nawrotu choroby. Wykazano także tendencję do wydłużenia OS w grupie chorych otrzymujących GO, co nie było jednak istotne statystycznie (3 lata: 69,4% vs 65,4%; HR=0,91 (95% CI: 0,74; 1,13); p=0,39). Pomimo wzrostu częstości występowania zgonów z powodu toksycznego działania GO (3 lata: 6,6% vs 4,1%; HR=1,69 (95% CI: 0,93; 3,08); p=0,09) wykazano, że terapia z zastosowaniem produktu leczniczego Mylotarg® wpływa korzystnie na czas przeżycia wolny od choroby (3 lata: 60,6% vs 54,7%; HR=0,82 (95% CI: 0,67; 1,02); p=0,07) [*ChPL Mylotarg®*, *EMA AR 2019*, *EMA AR 2018*, *Gamis 2014*].

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa GO dodanego do standardowych schematów chemioterapii indukującej u chorych na AML. Opracowania te dotyczyły zarówno badań, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia (m.in. dawkowanie odmierne niż w *ChPL Mylotarg®*), jak i badania *ALFA-0701* włączonego do analizy. W większości odnalezionych publikacji wykazano, iż stosowanie chemioterapii skojarzonej z GO przyczynia się do znaczącej poprawy w odniesieniu do EFS, czy zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, zwłaszcza u chorych z grupy korzystnego/pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Co istotne, większość metaanaliz wykazała, iż terapia GO wiąże się także ze znaczącą poprawą w odniesieniu do OS. Profil bezpieczeństwa terapii jest znany i akceptowalny, co jest zgodne z danymi uzyskanymi w ramach niniejszej analizy.

Wnioskowana interwencja – produkt leczniczy Mylotarg® – wskazany jest do stosowania w populacji chorych z nieleczoną *de novo* AML, z wyjątkiem APL. W ciągu ostatnich

dziesięcioleci wprowadzono niewiele nowych opcji terapeutycznych, które mogłyby wpłynąć na poprawę stanu chorych, jednak oczekiwany czas przeżycia osób z AML nadal pozostaje na niskim poziomie, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej populacji. Wszelkie korzyści związane z leczeniem u chorych na *de novo* AML powinny znaleźć odzwierciedlenie we wzroście liczby chorych z utrzymującą się pierwszą remisją, co pozwoli na wykonanie przeszczepienia szpiku u większej liczby chorych (w przypadku spełnienia przez nich kryteriów kwalifikacji do tego zabiegu), co ostatecznie może mieć odzwierciedlenie w wydłużeniu czasu przeżycia całkowitego. Jednakże każde wydłużenie okresu remisji może być uznane za korzyść kliniczną, zwłaszcza w kontekście możliwości zastosowania leczenia pierwszego rzutu i obserwowania korzyści, jakie chorzy mogą uzyskać przez dłuższy czas nie stosując kolejnej terapii w chorobie, w której nawrót zwykle występuje wcześniej. W powyższym kontekście klinicznym, zastosowanie EFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu *ALFA-0701* jest zasadne i stanowi klinicznie znaczący punkt końcowy [EMA AR 2018].

Produkt leczniczy Mylotarg® jest lekiem od niedawna wprowadzonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej, jednak uzyskał już trzy pozytywne decyzje refundacyjne we wnioskowanym wskazaniu. HAS określił, iż rzeczywistą korzyść kliniczną płynącą ze stosowania GO można określić jako ważną. Dokumenty opublikowane przez NICE i SMC w 2018 r. wskazują, iż zasadnym jest stosowanie GO w we wnioskowanej populacji pod warunkiem jej ograniczenia do chorych z korzystnym, pośrednim lub nieznanym ryzykiem cytogenetycznym (warunek ten jest zgodny z uwzględnionym w niniejszym raporcie w opisie *Programu lekowego*). W Polsce, produkt leczniczy Mylotarg® był także obiektem analiz, jednak u chorych z odmiennych niż wnioskowana populacji docelowych. 8 lutego 2019 r. GO uzyskał pozytywną opinię AOTMiT w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Z kolei 5 października 2018 r. AOTMiT wydała negatywną opinię dot. finansowania GO u chorych na AML FLT3+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, uzasadniając swoją decyzję brakiem odpowiednich badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo terapii GO we wnioskowanym wskazaniu oraz ograniczone wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania GO w tej populacji chorych. Należy mieć na uwadze, iż w przeciwieństwie do wytycznych i dowodów naukowych dotyczących chorych na AML FLT3+, tak w przypadku chorych na AML z ekspresją antygenu CD33 opublikowane zostały zarówno najnowsze zalecenia terapeutyczne (opisane szczegółowo w *Analizie problemu decyzyjnego Mylotarg®*), jak i opublikowane badania (wskazane w niniejszej analizie

klinicznej) wskazujące na zasadność zastosowania produktu leczniczego Mylotarg® we wnioskowanej populacji.

AML jest uznawana za chorobę rzadko występującą, a lek Mylotarg® ma status leku sierocego.

Należy zauważyć, iż w rekomendacjach Prezesa AOTMiT wskazano, iż choroby rzadkie jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowych działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Wskazano również, iż wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna takich technologii medycznych powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają ocenom ekonomicznym, ale również etycznym [*Analiza problemu decyzyjnego Mylotarg®, Rekomendacja Prezesa AOTMiT Cystadane® 2010, Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nplate® 2010*].

Przedstawione w niniejszym raporcie dane potwierdzają skuteczność terapii gemtuzumabem ozogamycyny dodanej do standardowego schematu AraC + DNR w odniesieniu do wydłużenia EFS i poprawy większości drugorzędowych punktów końcowych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii. Wydłużenie okresu remisji oraz przeżycia wolnego od nawrotów choroby, przy stosunkowo niskiej toksyczności terapii GO, umożliwi chorym uzyskanie dłuższego czasu, zanim ich jakość życia ulegnie pogorszeniu z powodu pojawienia się objawów choroby lub działań niepożądanych związanych z chemioterapią. W związku z powyższym, należy uznać za zasadne stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg® w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną w terapii chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.

7. Załączniki

7.1. Ocena zasadności porównania pośredniego GO + AraC + DNR vs CLA + AraC + DNR

Niniejsza analiza miała na celu porównanie schematu GO + AraC + DNR ze zdefiniowanym zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* komparatorem, tj. z terapią AraC + DNR lub CLA + AraC + DNR. W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badanie *ALFA-0701* umożliwiające porównanie wnioskowanej interwencji z jednym z komparatorów, tj. schematem 7 + 3, przez co spełnione zostały warunki dotyczące prawidłowego przeprowadzenia przeglądu systematycznego opisane w wyżej wymienionym *Rozporządzeniu*. Biorąc pod uwagę, iż w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schemat GO + AraC + DNR względem CLA + AraC + DNR, zdecydowano o wykonaniu wstępnego przeszukiwania baz informacji medycznej, w ramach którego możliwe będzie zidentyfikowanie badań pierwotnych, które posłużą wykonaniu porównania pośredniego przez wspólną referencję, jaką stanowi ramię komparatora z badania *ALFA-0701* – grupa AraC + DNR. Postępowanie to miało na celu kompleksowe uzupełnienie analizy w zakresie możliwości uwzględnienia dodatkowych informacji dla porównania leku Mylotarg® z drugim komparatorem.

7.1.1. Strategia wyszukiwania oraz selekcja odnalezionych badań

Wyszukiwanie baz informacji medycznych (Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library) przeprowadzono analogicznie jak w przypadku postępowania dla gemtuzumabu ozogamycyny, co opisano w rozdziale 3.4. Celem przeglądu było odnalezienie eksperymentalnych, randomizowanych badań z grupą kontrolną dla schematu CLA + AraC + DNR stosowanego w indukcji w populacji docelowej, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego przez wspólnego komparatora z badania *ALFA-0701* – grupę AraC + DNR.

W poniższych tabelach przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań (tabela 34) oraz zastosowaną strategię wyszukiwania (tabela 35).

Tabela 34.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 <i>de novo</i>, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.</p> <p>Komentarz: Zgodnie z opisem proponowanego <i>Programu lekowego</i>, [redacted] 43).</p>	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy na APL, chorzy wcześniej leczeni.
Interwencja	<p><u>Indukcja:</u> Cytarabina i daunorubicyna stosowane w schemacie 7 + 3 (AraC (200 mg/m² i.v. (łac. <i>in venam</i> – dożylnie) przez 7 dni) + DNR (60 mg/m² i.v. w dniu 1., 2., 3.)), razem z kładrybiną (5 mg/m² przez 5/7 dni).</p> <p><u>Konsolidacja</u> Jedna z poniżej wymienionych terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabina (1000 mg/m² i.v. co 12 godzin w dniach 1.-4.) i daunorubicyna (60 mg/m² i.v. w dniu 1. (I cykl) lub 1. i 2. (II cykl)); • HiDAC (1-3 g/m² co 12 godzin przez 3 dni); • HiDAC (3 g/m² co 12 godzin przez 3 dni) i mitoksantron (10 mg/m² przez 3 dni). <p>Szczegółowy opis komparatorów opisano w <i>Analizie problemu decyzyjnego Mylotarg®</i>, stanowiącej integralną część raportu.</p> <p>Komentarz: Ze względu na brak spójności w terapiach stosowanych w ramach konsolidacji wskazanych w wytycznych klinicznych i przez ankietowanych ekspertów, dopuszczono możliwość włączenia badań, w których chorym podawano nie w pełni spójne z wymienionymi powyżej schematy leczenia stosowane w ramach konsolidacji.</p>	Niezgodny z założonymi.
Komparatory ⁴⁴	<p><u>Indukcja:</u> Cytarabina i daunorubicyna stosowane w schemacie 7 + 3 (AraC (200 mg/m² i.v. (łac. <i>in venam</i> – dożylnie) przez 7 dni) + DNR (60 mg/m² i.v. w dniu 1., 2., 3.)).</p> <p><u>Konsolidacja</u> Jedna z poniżej wymienionych terapii:</p>	Niezgodny z założonymi.

43 [redacted]

⁴⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> Cytarabina (1000 mg/m² i.v. co 12 godzin w dniach 1.-4.) i daunorubicyna (60 mg/m² i.v. w dniu 1. (I cykl) lub 1. i 2. (II cykl)); HiDAC (1-3 g/m² co 12 godzin przez 3 dni); HiDAC (3 g/m² co 12 godzin przez 3 dni) i mitoksantron (10 mg/m² przez 3 dni). <p>Szczegółowy opis komparatorów opisano w <i>Analizie problemu decyzyjnego Mylotarg®</i>, stanowiącej integralną część raportu.</p> <p>Komentarz: Ze względu na brak spójności w terapiach stosowanych w ramach konsolidacji wskazanych w wytycznych klinicznych i przez ankietowanych ekspertów, dopuszczono możliwość włączenia badań, w których chorym podawano nie w pełni spójne z wymienionymi powyżej schematy leczenia stosowane w ramach konsolidacji.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe zbieżne (pod kątem definicji i/lub okresu raportowania) z punktami końcowymi analizowanymi w badaniu ALFA-0701 odnalezionym w II etapie przeglądu, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń; przeżycie całkowite; odpowiedź na leczenie; przeżycie wolne od nawrotów choroby; minimalna choroba resztkowa; profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.
Metodyka	Badania eksperymentalne, randomizowane z grupą kontrolną.	Badania wtórne, opisy przypadków.
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

Tabela 35.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Acute"	1 219 196	130 258	1 529 475
#2	"Leukemia" OR "Leukemias" OR "Leukaemia" OR "Leukaemias"	318 276	14 276	319 046
#3	"Myeloid" OR "Myelogenous" OR "Myeloblastic" OR "Myelocytic" OR "Myelogenous" OR "Nonlymphoblastic" OR "Nonlymphocytic" OR "Granulocytic"	146 732	6 812	168 163

#4	"cladribine" OR "leustatin" OR "biodribin" OR "intoceel" OR "leustat" OR "leustatine" OR "litak" OR "litax" OR "mavenclad" OR "movectro" OR "mylinax" OR "rwj 26251" OR "rwj26251"	1 962	330	2496 ^{^^}
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	164	56 [^]	247
#6	[embase]/lim	n/d	n/d	130

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL

^{^^}dotatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 26.06.2019 r.

Łącznie do analizy włączono 2 badania randomizowane: *Hołowiecki 2012*⁴⁵ oraz *Hołowiecki 2004*⁴⁶. Przyczyny wykluczeń pozostałych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Powody wykluczenia badań dla kladrybiny na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Hołowiecki 2002	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu CLA + AraC + DNR.	Hołowiecki J., Robak T., Kyrzcz-Krzemien S. i in., <i>Daunorubicin, cytarabine and 2-CdA (DAC-7) for remission induction in "de novo" adult acute myeloid leukaemia patients. Evaluation of safety, tolerance and antileukemic activity</i> , Acta Haematologica Polonica 2002, 33 (2): 239-247
Hołowiecki 2005	Niewłaściwa populacja	Porównanie skuteczności pobierania komórek krwiotwórczych CD34 z krwi obwodowej lub szpiku kostnego u chorych którzy uzyskali pierwszą całkowitą remisję po zastosowaniu indukcji opartej na CLA + AraC + DNR lub AraC + DNR.	Hołowiecki J., Grosicki S., Sadus-Wojciechowska M. i in., <i>Addition of cladribine to induction/consolidation regimen does not impair peripheral blood stem cell mobilization and bone marrow harvest for autotransplantation in acute myeloid leukemia patients</i> , Transplant Proc. 2005, 37 (10): 4482-4487
Lech-Maranda 2010	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne oparte na wynikach z badania <i>Hołowiecki 2004</i> , w których oceniano przypadki wystąpienia zakażeń i komplikacji z nimi związanych.	Lech-Maranda E., Seweryn M., Giebel S. i in., <i>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)</i> , Int J Infect Dis. 2010, 14 (2): 132-140

⁴⁵ Hołowiecki J., Grosicki S., Robak T. i in., *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 2004, 18: 989-997

⁴⁶ Hołowiecki J., Grosicki S., Giebel S. i in., *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, 30: 2441-2448

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Libura 2016	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, oparte na danych z badań pierwotnych, w którym analizowano wyniki u chorych z mutacjami FLT3-ITD. oraz NPM1.	Libura M., Giebel S., Piatkowska-Jakubas B. i in., <i>Cladribine added to daunorubicin-cytarabine induction prolongs survival of FLT3-ITD+ normal karyotype AML patients</i> , Blood 2016, 127 (3): 360-362
Pluta 2017	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali niewłaściwe dawki AraC (100 mg/m ² w dobowej infuzji, w dniach 1.-7. w indukcji) i DNR (45 mg/m ² w dniach 1.-3. w indukcji). Ponadto, do badania włączono także chorych z wtórną postacią AML (ok. 14% w grupie badanej i 32% w grupie kontrolnej – jest to znamienna różnica między grupami), wyników nie przedstawiono w podziale na podgrupy chorych z AML <i>de novo</i> i postacią wtórną (rokowanie we wtórnej postaci choroby jest gorsze [Boddu 2017, Larson 2007 ⁴⁷]).	Pluta A., Robak T., Wrzesien-Kus A. i in., <i>Addition of cladribine to the standard induction treatment improves outcomes in a subset of elderly acute myeloid leukemia patients. Results of a randomized Polish Adult Leukemia Group (PALG) phase II trial</i> , Am J Hematol 2017, 92: 359-366
Robak 2014	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy na temat kladrybiny i jej zastosowania w badaniach u chorych na AML.	Robak T., Wierzbowska A., <i>Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia</i> , Leuk Res. 2014, 38 (4): 425-427
Wierzbowska 2017	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, oparte na danych z badań randomizowanych, w którym analizowano m.in. wyniki u chorych z kariotypem monosomalnym i złożonym.	Wierzbowska A., Wawrzyniak E., Siemienuk-Rys M. i in., <i>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)</i> , Leuk Lymphoma. 2017, 58 (4): 889-897

7.1.2. Badania pierwotne, ocena homogeniczności

Zidentyfikowano publikacje *Hołowiecki 2012* oraz *Hołowiecki 2004*. Oba randomizowane badania miały na celu porównanie schematu CLA + AraC + DNR względem terapii z zastosowaniem AraC + DNR. W badaniu *Hołowiecki 2012* oceniano także schemat z zastosowaniem fludarabiny, czego jednak nie uwzględniono w niniejszej analizie.

⁴⁷ Boddu P., Kantarijan H. M., Garcia-Manero G. i in., *Treated secondary acute myeloid leukemia: a distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis*, Blood Adv. 2017, 1 (17): 1312-1323; Larson R. A., *Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia?*, Best Practice & Research Clinical Haematology 2007, 20 (1): 29-37

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę homogeniczności badań *Hołowiecki 2004* oraz *Hołowiecki 2012* względem badania *ALFA-0701* pod kątem metodyki, charakterystyki interwencji i komparatorów, danych demograficznych, a także punktów końcowych.

Tabela 37.

Ocena homogeniczności badań *Hołowiecki 2004* oraz *Hołowiecki 2012* względem badania *ALFA-0701*

Parametr		Badanie <i>ALFA-0701</i>	Badanie <i>Hołowiecki 2004</i>	Badanie <i>Hołowiecki 2012</i>
Metodyka				
Typ badania		RCT, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe	RCT, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe	RCT, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe
Klasyfikacja AOTMiT		IIA	IIA	IIA
Ocena w skali Jadad		3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia)	3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia)	3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia)
Ocena ryzyka błędów systematycznego wg Cochrane Collaboration	Ryzyko błędu selekcji – losowy przydział do grup	Niskie	Niskie	Niskie
	Ryzyko błędu selekcji – utajnienie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie
	Ryzyko znajomości interwencji	Niskie	Niskie	Niskie
	Ryzyko związane z oceną punktów końcowych	Niskie	Niskie	Niskie
	Ryzyko związane z wykluczeniem	Niskie	Niskie	Niskie
	Ryzyko błędu raportowania	Niskie	Niskie	Niskie
	Ryzyko innych błędów	Niskie	Niskie	Niskie
Sponsor		Wyeth (Pfizer)	Komitet Badań Naukowych (częściowe wsparcie przez grant)	Komitet Badań Naukowych (częściowe wsparcie przez grant)
Testowana hipoteza		<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>

Parametr		Badanie ALFA-0701	Badanie Hołowiecki 2004	Badanie Hołowiecki 2012
Utrata chorych z badania – liczba chorych, którzy otrzymali dany cykl leczenia, n (%) ^{^^^}	I cykl leczenia indukującego	Populacja ITT: 139 (100,0) z grupy badanej i 138 (99,3) z grupy kontrolnej. Populacja mITT: 134 (99,3) z grupy badanej i 134 (98,5) z grupy kontrolnej.	200 (100,0) z grupy badanej i 200 (100,0) z grupy kontrolnej.	222 (100,0) z grupy badanej i 211 (100,0) z grupy kontrolnej.
	II cykl leczenia indukującego	Populacja ITT: b/d. Populacja mITT: 19 (14,1) z grupy badanej i 34 (25,0) z grupy kontrolnej.	58 (29,0) z grupy badanej i 58 (29,0) z grupy kontrolnej.	b/d
	I cykl leczenia konsolidującego	Populacja ITT: 100 (71,9) z grupy badanej i 98 (70,5) z grupy kontrolnej. Populacja mITT: 97 (71,9) z grupy badanej i 97 (71,3) z grupy kontrolnej.	144 (72,0) z grupy badanej i 136 (68,0) z grupy kontrolnej.	150 (67,6) z grupy badanej i 118 (55,9) z grupy kontrolnej.
	II cykl leczenia konsolidującego	Populacja ITT: 87 (62,6) z grupy badanej i 90 (64,7) z grupy kontrolnej. Populacja mITT: 82 (60,7) z grupy badanej i 89 (65,4) z grupy kontrolnej.	121 (60,5) z grupy badanej i 110 (55,0) z grupy kontrolnej.	146 (65,8) z grupy badanej i 114 (54,0) z grupy kontrolnej.
Analiza wyników		ITT, mITT (analiza skuteczności), AT (analiza bezpieczeństwa)	ITT	ITT
Okres obserwacji		Dla daty odcięcia 1 sierpnia 2011 r.: mediana 14,8 mies. (IQR: 9,3; 23,8) ogółem oraz 20,0 mies. (IQR: 14,5; 30,5) w przypadku chorych, którzy przeżyli. Dla daty odcięcia 30 kwietnia 2013 r.: mediana 47,6 mies. w grupie badanej oraz 41,0 mies. w grupie kontrolnej.	Ogółem mediana 18 mies. (1,5 roku).	Ogółem mediana 32,4 mies. (2,8 roku).
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> wiek 50-70 lat; lokalnie potwierdzona, morfologiczna diagnoza ostrej białaczki szpikowej (choroba <i>de novo</i>); brak wcześniejszego leczenia; prawidłowa czynność serca oceniona na podstawie scyntygrafii radionuklidowej lub echokardiografii; 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 16-60 lat; diagnoza AML zgodnie z klasyfikacją francusko-amerykańsko-brytyjską ostrej białaczki szpikowej (dozwolone było uwzględnienie chorych z zespołem mielodysplastycznym); wykonane oznaczenie immunofenotypów; 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 16-60 lat; diagnoza AML zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (dozwolone było uwzględnienie chorych z zespołem mielodysplastycznym); wykonane oznaczenie immunofenotypów;

Parametr	Badanie ALFA-0701	Badanie Hołowiecki 2004	Badanie Hołowiecki 2012
	<ul style="list-style-type: none"> stan sprawności w skali ECOG od 0 do 3. 	<ul style="list-style-type: none"> pobranie próbek krwi do badań cytogenetycznych oraz biologii molekularnej. 	<ul style="list-style-type: none"> pobranie próbek krwi do badań cytogenetycznych oraz biologii molekularnej.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> APL; stwierdzony w wywiadzie przebyty zespół mieloproliferacyjny lub mielodysplastyczny lub wcześniejsza ekspozycja na chemioterapię lub radioterapię (mogące skutkować wtórną postacią AML); zajęcie przez AML centralnego układu nerwowego; niekontrolowane zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia; obecność innej, aktywnej choroby nowotworowej; dysfunkcja wątroby (aktywność aminotransferaz osoczowych $\geq 2,5$ x GGN, stężenie bilirubiny w osoczu ≥ 2 x GGN); seropozytywność wobec ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności, wirusowi zapalenia wątroby typu B lub C (za wyjątkiem wyników pozytywnych po szczepieniu); dysfunkcja nerek (stężenie kreatyniny w osoczu $\geq 2,5$ x GGN); <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie przeciwbiałaczkowe, z wyjątkiem stosowania hydroksymocznika w przypadku białaczki hiperleukocytowej; pozytywny wynik testu ciążowego. 	<ul style="list-style-type: none"> podtyp M3 w klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej ostrej białaczki szpikowej z rearanżacją PML/RAR-alfa i/lub t(15,17); stan sprawności $< 40\%$ wg skali Karnofsky'ego; uprzednio stosowana chemioterapia lub radioterapia; poważne zaburzenia czynności narządów; <ul style="list-style-type: none"> ciąża. 	<ul style="list-style-type: none"> APL z rearanżacją RAR-alfa i/lub t(15,17); stan sprawności $< 40\%$ wg skali Karnofsky'ego; uprzednio stosowana chemioterapia lub radioterapia; poważne zaburzenia czynności narządów; <ul style="list-style-type: none"> ciąża.
Charakterystyka interwencji i komparatora			
Interwencja	<u>GO + AraC + DNR</u>	<u>CLA + AraC + DNR</u>	<u>CLA + AraC + DNR</u>

Parametr		Badanie ALFA-0701		Badanie Hołowiecki 2004		Badanie Hołowiecki 2012	
		<p>Indukcja: GO 3 mg/m² i.v. w dniach 1., 4., 7. + AraC 200 mg/m² w dniach 1.-7. + DNR 60 mg/m² w dniach 1.-3. (dozwolony drugi cykl indukcji, bez GO)</p> <p>Konsolidacja: 2 cykle: GO 3 mg/m² i.v. w dniu 1. + AraC 1 000 mg/m²/12 godzin, w dniach 1.-4. + DNR 60 mg/m² w dniu 1. (I cykl) lub 1. i 2. (II cykl).</p>		<p>Indukcja: CLA 5 mg/m² w dniach 1.-5. + AraC 200 mg/m² w dniach 1.-7. + DNR 60 mg/m² w dniach 1.-3. (dozwolony drugi cykl indukcji)^{^^}</p> <p>Konsolidacja: I cykl: AraC 1 500 mg/m², w dniach 1.-3. + mitoksantron 10 mg/m² w dniach 3.-5.; II cykl: HiDAC 2 g/m²/12 godzin w dniach 1., 3., 5. + CLA 5 mg/m² w dniach 1., 3., 5.</p>		<p>Indukcja: CLA 5 mg/m² w dniach 1.-5. + AraC 200 mg/m² w dniach 1.-7. + DNR 60 mg/m² w dniach 1.-3. (dozwolony drugi cykl indukcji)</p> <p>Konsolidacja: I cykl: AraC 1 500 mg/m², w dniach 1.-3. + mitoksantron 10 mg/m² w dniach 3.-5.; II cykl: HiDAC 2 g/m²/12 godzin w dniach 1., 3., 5.</p>	
Komparator		<p><u>AraC + DNR</u></p> <p>Indukcja: AraC 200 mg/m² w dniach 1.-7. + DNR 60 mg/m² w dniach 1.-3. (dozwolony drugi cykl indukcji)</p> <p>Konsolidacja: 2 cykle: AraC 1 000 mg/m²/12 godzin w dniach 1.-4. + DNR 60 mg/m² w dniu 1. (I cykl) lub 1. i 2. (II cykl).</p>		<p><u>AraC + DNR</u></p> <p>Indukcja: AraC 200 mg/m² w dniach 1.-7. + DNR 60 mg/m² w dniach 1.-3. (dozwolony drugi cykl indukcji)^{^^}</p> <p>Konsolidacja: I cykl: AraC 1 500 mg/m², w dniach 1.-3. + mitoksantron 10 mg/m² w dniach 3.-5.; II cykl: HiDAC 2 g/m²/12 godzin w dniach 1., 3., 5.</p>		<p><u>AraC + DNR</u></p> <p>Indukcja: AraC 200 mg/m² w dniach 1.-7. + DNR 60 mg/m² w dniach 1.-3. (dozwolony drugi cykl indukcji)</p> <p>Konsolidacja: I cykl: AraC 1 500 mg/m², w dniach 1.-3. + mitoksantron 10 mg/m² w dniach 3.-5.; II cykl: HiDAC 2 g/m²/12 godzin w dniach 1., 3., 5.</p>	
Charakterystyka chorych – populacja ITT							
Liczba chorych		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
		139	139	200	200	222	211
Mężczyźni, n (%)		77 (55,4)	61 (43,9)	98 (49,0)	95 (47,5)	112 (50,5)	105 (49,8)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		62,8 (IQR: 59,3; 66,8)	61,7 (IQR: 57,4; 65,6)	44 (16; 60)	46 (17; 60)	48 (18; 60)	47 (18; 60)
Ryzyko cytogenetyczne, n (%) [*]	Korzystne	3 (2,2)	6 (4,3)	15 (7,5)	28 (14,0)	18 (8,1) ^{***}	15 (7,1) ^{***}
	Pośrednie	91 (65,5)	91 (65,5)	82 (41,0)	75 (37,5)	115 (51,8) ^{***}	106 (50,2) ^{***}
	Niekorzystne	28 (20,1)	30 (21,6)	26 (13,0)	20 (10,0)	36 (16,2) ^{***}	34 (16,1) ^{***}
	Nieznane	17 (12,2)	12 (8,6)	77 (38,5)	77 (38,5)	53 (23,9) ^{***}	57 (27,0) ^{***}
Zespół mielodysplastyczny w wywiadzie, n (%)		0 (0,0) [^]	0 (0,0) [^]	33 (15) ^{**}	30 (14) ^{**}	29 (13,1) ^{***}	29 (13,7) ^{***}

Parametr	Badanie ALFA-0701		Badanie Hołowiecki 2004		Badanie Hołowiecki 2012	
WBC, mediana (zakres) [x 10 ⁹ /l]	6,9 (IQR: 2,3; 30,4)	5,0 (IQR: 1,9; 26,7)	18,5 (0,7; 438,5)	23,6 (0,8; 500)	13,5 (0,78; 338)	14,4 (0,2; 292)
Punkty końcowe						
Przeżycie wolne od progresji choroby (EFS, LFS)	EFS – czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia indukującego (niepowodzenia w uzyskaniu CR lub CRp), nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>).		LFS, przeżycie wolne od białaczki (ang. <i>leukemia-free survival</i>) – czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu w czasie CR, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze.		LFS – czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu w czasie CR, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze.	
	Rozbieżność ocenianych punktów końcowych względem badania ALFA-0701.					
Przeżycie całkowite	OS – czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Wyniki przedstawiono dla czasu przeżycia całkowitego, częstości występowania zgonów oraz prawdopodobieństwa 2- i 3-letniego OS (3-letnie prawdopodobieństwo OS – wyniki dla populacji mITT, tylko w populacji ogółem).		OS – czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Wyniki przedstawiono jedynie jako prawdopodobieństwo 3-letniego OS dla populacji ogółem.		OS – czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (<u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>). Wyniki przedstawiono jedynie dla czasu przeżycia całkowitego (wyłącznie mediany, bez obliczania HR) dla populacji ogółem oraz dla prawdopodobieństwa 3-letniego OS dla populacji ogółem oraz chorych wyodrębnionych ze względu na korzystne/pośrednie/niekorzystne/nieznane ryzyko cytogenetyczne.	
	Potencjalna możliwość wykonania jedynie zestawienia wyników dla czasu przeżycia całkowitego dla populacji ogółem (badanie ALFA-0701 vs Hołowiecki 2012) oraz prawdopodobieństwa 3-letniego OS w populacji ogółem (populacja mITT z badania ALFA-0701 vs ITT z pozostałych 2 badań).					
Odpowiedź na leczenie	CR – odsetek blastów w szpiku normokomórkowym <5%, ANC >1,0 x 10 ⁹ /l, płytki krwi ≥100 x 10 ⁹ /l we krwi obwodowej (wg EMA AR 2018 również: hemoglobina >9 g/dl oraz brak konieczności transfuzji krwi); CRp – CR z przetrwałą małopłytkowością (<100 x 10 ⁹ /l).		CR – ANC ≥1,8 x 10 ⁹ /l, płytki krwi ≥100 x 10 ⁹ /l, <5% blastów w szpiku kostnym, nieobecne blasty w krwi obwodowej, brak chorób pozaszpikowych oraz hemoglobina ≥6,8 mmol/l przed rozpoczęciem terapii konsolidującej (odsetek chorych z CR po I cyklu indukcji stanowił <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu).		CR – ANC ≥0,5 x 10 ⁹ /l, płytki krwi ≥50 x 10 ⁹ /l oraz brak konieczności transfuzji płytek krwi. Wyniki oceniano dla populacji chorych ogółem.	

Parametr	Badanie ALFA-0701	Badanie Hołowiecki 2004	Badanie Hołowiecki 2012
	Wyniki dla CR oceniano dla populacji chorych ogółem.	Wyniki oceniano dla populacji chorych ogółem oraz wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne.	
	Potencjalna możliwość wykonania porównania pośredniego dla CR dla populacji ogółem. Ograniczenie – rozbieżności w definicjach CR oraz różnice w badaniach w zakresie odsetków chorych z określonym ryzykiem cytogenetycznym – w porównaniu do badania ALFA-0701, do badań Hołowiecki 2004 i Hołowiecki 2012 włączono więcej chorych z korzystnym a mniej chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, co może wpływać na uzyskiwane wyniki.		
Przeżycie wolne od nawrotów choroby	RFS – czas od uzyskania CR lub CRp do daty wystąpienia nawrotu lub zgonu, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze.	Oceniano jedynie czas do wystąpienia nawrotu choroby (przedstawiono wyłącznie mediany, bez obliczania HR).	Nie oceniano.
	Brak możliwości wykonania porównania pośredniego.		
Minimalna choroba resztkowa	MRD oceniano w podgrupach chorych z nadekspresją genu WT1 lub mutacją genu NPM1.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
	Brak możliwości wykonania porównania pośredniego.		
Profil bezpieczeństwa	Oceniano.	Oceniano.	Oceniano.
	Możliwość wykonania porównania pośredniego dla wybranych punktów końcowych.		

*w badaniu ALFA-0701 ryzyko cytogenetyczne oceniano na podstawie kryteriów Międzynarodowego Systemu Nazewnictwa Cytogenetycznego (ang. *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*), natomiast w badaniach Hołowiecki 2004 i Hołowiecki 2012 zgodnie z kryteriami Południowo-Zachodniej Grupy Onkologicznej (ang. *South-West Oncology Group*)

**przedstawione przez autorów publikacji odsetki nie zgadzają się z wartościami n, z tego powodu odstąpiono od ich obliczania; w tekście podano informację, iż zespół mielodysplastyczny w wywiadzie odnotowano łącznie u 57 (14%) chorych

***wartości n obliczono samodzielnie na podstawie odsetków przedstawionych przez autorów badania, dlatego mogą nieznacznie różnić się od wskazanych w badaniu

^stwierdzony w wywiadzie przebyty zespół mieloproliferacyjny lub mielodysplastyczny stanowił kryterium wykluczenia z badania

^^u wybranych chorych z grupy badanej i kontrolnej stosowano także schemat CLA + AraC + G-CSF jednak nie uwzględniono go w tabeli, gdyż nie jest on przedmiotem rozważań w niniejszej analizie dodatkowej

^^^przedstawiono jedynie główne informacje na temat przeływu chorych w badaniach

Wszystkie trzy badania zaprojektowano jako randomizowane, otwarte, III fazy. W badaniu *ALFA-0701* analizie skuteczności poddano populację ITT oraz mITT, a bezpieczeństwo oceniono w populacji AT, natomiast w badaniach *Hołowiecki 2004* oraz *Hołowiecki 2012* wszystkie analizy przeprowadzono dla populacji ITT. Odnotowano nieznaczne różnice odnośnie okresu obserwacji oraz liczebność chorych, która była niższa w badaniu *ALFA-0701* niż pozostałych 2 badaniach.

Terapie stosowane w ramieniu komparatora w ramach leczenia indukującego były takie same we wszystkich trzech badaniach (AraC 200 mg/m² w dniach 1.-7. + DNR 60 mg/m² w dniach 1.-3. (dozwolony drugi cykl indukcji)). Leczenie konsolidujące różniło się w zależności od badania, jednak biorąc pod uwagę, iż w niniejszej analizie również odnotowano rozbieżności w odniesieniu do terapii konsolidującej stosowanej po AraC i DNR, tak nie stanowi to znacznego ograniczenia dla niniejszej dodatkowej analizy.

W badaniu *ALFA-0701* brali udział chorzy na AML *de novo*, w wieku 50-70 lat, z dobrym do ograniczonego stanem sprawności w skali ECOG (0-3). Z kolei, do badań *Hołowiecki 2004* oraz *Hołowiecki 2012* włączano chorych na AML w wieku od 16 do 60 lat, z niskim stanem sprawności (40% wg skali Karnofsky'ego). Co istotne, dozwolone było uwzględnienie chorych z zespołem mielodysplastycznym, co wykluczały kryteria włączenia do badania *ALFA-0701*. Rozbieżność w wieku chorych może stanowić znaczne ograniczenie, biorąc pod uwagę wyniki badań (np. uzyskane w niniejszej analizie dla OS, czy pochodzące z wykluczonego z niniejszej analizy badania *Pluta 2017*) wskazujące, iż lepsze wyniki uzyskiwane są w młodszej populacji chorych dorosłych, tj. ≤60 lat⁴⁸. W badaniu *ALFA-0701* mediana wieku chorych wynosiła ponad 60 lat, natomiast w badaniach dla schematu z kladrybiną około 44-48 lat. Z kolei, występowanie zespołu mielodysplastycznego u chorych z badań dla kladrybiny może faworyzować wyniki dla leku Mylotarg®, gdyż schorzenie to jest czynnikiem warunkującym gorszą odpowiedź na leczenie [*Analiza problemu decyzyjnego Mylotarg®*].

⁴⁸ jak wskazano w dyskusji, w rozdziale 6, podobnych wyników terapii można spodziewać się u dorosłych i młodzieży, ze względu na podobną ekspozycję leków (w tym wypadku GO) w tych grupach chorych, natomiast granica wieku ok. 60 lat (m.in. wskazywana w wytycznych klinicznych) wskazuje, iż różnice w wynikach leczenia stają się widoczne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza punktów końcowych ocenianych w badaniach wykazała, że definicje lub sposób prezentacji większości punktów końcowych w badaniach *Hołowiecki 2004* i *Hołowiecki 2012* różnią się od tych z badania *ALFA-0701*. Mimo, że definicje OS były spójne, tak sposób przedstawienia danych umożliwia wyłącznie wykonanie zestawienia wyników dla porównania GO + AraC + DNR względem CLA + AraC + DNR. W badaniu *Hołowiecki 2012* przedstawiono mediany czasu przeżycia całkowitego dla obu grup, jednak bez podania wartości HR, co uniemożliwia porównanie z wynikami z badania *ALFA-0701*. Z kolei, w obu badaniach dla kladrybiny przedstawiono wyniki dla prawdopodobieństwa 3-letniego OS, podobnie jak w badaniu dla leku Mylotarg®, jednak w tym wypadku również możliwe byłoby jedynie zestawienie wyników (w badaniu *ALFA-0701* wyniki przedstawiono jako % (95% CI), nie obliczając wartości „n” oraz OR/RD, co uzasadniono w rozdziale 3.7, w badaniu *Hołowiecki 2012* wyniki przedstawiono w podobny sposób, podając odsetek chorych, wartość błędu standardowego i p-wartości dla różnic między grupami, natomiast w badaniu *Hołowiecki 2004* wyniki te zaprezentowano jako n (%) i podając p-wartości). Należy także podkreślić, iż w przypadku oceny prawdopodobieństwa 3-letniego OS możliwe byłoby porównanie wyłącznie dla populacji ogółem, gdyż w badaniu *ALFA-0701* wyniki dla podgrup wyodrębnionych m.in. ze względu na ryzyko cytogenetyczne przedstawiono jedynie dla prawdopodobieństwa 2-letniego OS. Jedynym punktem końcowym, dla którego możliwe byłoby wykonanie porównania pośredniego jest ocena CR. Jednak i w tym wypadku odnotowano rozbieżności w definicjach CR, co stanowiłoby ograniczenie analizy. Ponadto, w tym wypadku również możliwe byłoby jedynie porównanie wyników dla populacji ogółem, gdyż w badaniu *ALFA-0701* wyniki dla podgrup przedstawiono jedynie dla oceny odpowiedzi całkowitej, tj. CR + CRp, natomiast w badaniach dla kladrybiny nie oceniano CRp, co ze względu na odmienną definicję, uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego w podgrupach chorych wyodrębnionych m.in. ze względu na ryzyko cytogenetyczne. Dodatkowo uwzględnienie populacji ogółem w ocenie CR, bez podziału na podgrupy chorych wyodrębnione ze względu na ryzyko cytogenetyczne także może stanowić ograniczenie analizy, ze względu na wspomniane powyżej różnice w badaniach w zakresie odsetków chorych z określonym ryzykiem cytogenetycznym – w porównaniu do badania *ALFA-0701*, do

badania *Hołowiecki 2004* i *Hołowiecki 2012* włączono więcej chorych z korzystnym a mniej chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, co może wpływać na uzyskiwane wyniki.

Odnosnie porównania pośredniego bezpieczeństwa, możliwe byłoby wykonanie go dla wybranych punktów końcowych, jednak ze względu na heterogeniczność w zakresie charakterystyki populacji i brak możliwości wnioskowania na temat skuteczności wnioskowanej interwencji względem schematu opartego na kladrybinie, nie uznano za zasadne wykonanie porównania pośredniego wyłącznie dla wyników dot. bezpieczeństwa obu schematów terapeutycznych.

Przeprowadzona analiza homogeniczności wykazała, że badania różnią się pomiędzy sobą pod względem charakterystyki populacji, okresu obserwacji, a także definicji lub sposobu prezentacji punktów końcowych. Biorąc pod uwagę powyższe, odstąpiono od wykonywania porównania pośredniego GO + AraC + DNR względem CLA + AraC + DNR, natomiast zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, tj. z AraC + DNR.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 38.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Acute"	1 219 196	130 257	1 529 475
#2	"Leukemia" OR "Leukemias" OR "Leukaemia" OR "Leukaemias"	318 276	14 276	319 046
#3	"Myeloid" OR "Myelogenous" OR "Myeloblastic" OR "Myelocytic" OR "Myelogenous" OR "Nonlymphoblastic" OR "Nonlymphocytic" OR "Granulocytic"	146 732	6 812	168 163
#4	"CMA 676" OR "CMA-676" OR "CMA676" OR "gemtuzumab ozogamicin" OR "gemtuzumab-ozogamicin" OR "Mylotarg" OR "CD33 antibody calicheamicin conjugate" OR "calicheamicin CD33 antibody conjugate"	601	164	1 967^^
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	482	130^	874

#6	[embase]/lim	n/d	n/d	593
----	--------------	-----	-----	-----

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library) (129), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 1 (Cochrane Reviews)

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 26.06.2019 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 39.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Mylotarg	59
	gemtuzumab ozogamicin	256
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Mylotarg	1
	gemtuzumab ozogamicin	1
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Mylotarg	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Mylotarg	37
	gemtuzumab ozogamicin	40
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Mylotarg OR gemtuzumab ozogamicin	90
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Mylotarg OR gemtuzumab ozogamicin	28
URPLWMIPIB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Mylotarg	0
	gemtuzumab ozogamicyny	0

*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

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

Data wyszukiwania: 26.06.2019 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 40.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Ashaye 2019</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Medline Embase the Cochrane Central Register of Controlled Trials the Database of Abstracts of Reviews of Effects (od 01.01.2000 r. do 29.09.2015 r.) abstrakty konferencyjne organizacji onkologicznych, odniesienia bibliograficzne z ostatnio opublikowanych przeeglądów systematycznych (opublikowanych między styczniem 2012 r. a wrześniem 2015 r.) przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w styczniu 2018 r. w celu indyfikacji nowych publikacji, które mogły pojawić się od czasu ostatniego przeszukania baz	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa GO stosowanego w skojarzeniu z AraC i DNR względem powszechnie stosowanych terapii indukujących u chorych na nowozdiagnozowaną AML na podstawie metaanalizy sieciorowej.	Do metaanalizy sieciowej włączono 17 badań, w tym 1 dla GO stosowanego zgodnie z <i>ChPL Mylotarg®</i> w skojarzeniu z DNR + AraC – badanie <i>ALFA-0701</i> (publikacja <i>Castaighe 2012</i>). Wykazano, że GO stosowany w schemacie z DNR i AraC wykazuje znaczącą przewagę w odniesieniu do OS i RFS oraz podobny wskaźnik wystąpienia CR względem większości powszechnie stosowanych terapii indukujących ocenianych w ramach metaanalizy. Wyniki te uzyskano zarówno w podgrupie chorych na AML <i>de novo</i> , jak i w podgrupie chorych stosujących GO w monoterapii / w skojarzeniu z DNR i AraC lub innym schematem terapeutycznym. Ocena bezpieczeństwa wykazała wyższą częstość występowania krwotoków o co najmniej 3. stopniu nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą u chorych stosujących GO, co jest spójne ze znanym dotychczas profilem bezpieczeństwa GO. Powyższe wnioski wyciągnięto na podstawie oceny wszystkich badań włączonych do metaanalizy, w tym badania <i>ALFA-0701</i> .
<i>Loke 2015</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA	Medline (od 1946 r. do 2013 r.) Embase (od 1974 r. do 2013 r.)	Ocena skuteczności terapii opartych na zastosowaniu przeciwciał anti-CD33	Do metaanalizy włączono 11 publikacji, w tym 1 dla GO stosowanego zgodnie z <i>ChPL Mylotarg®</i> w skojarzeniu z DNR + AraC – badanie <i>ALFA-0701</i> (publikacja <i>Castaighe 2012</i>).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	the Cochrane Library (do grudnia 2013 r.) abstrakty konferencyjne organizacji onkologicznych i hematologicznych, rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, controlledtrials.com, ISRCTN)	w populacji chorych na AML na podstawie metaanalizy.	Autorzy przeglądu przedstawili wnioski, które dotyczyły także zastosowania GO w schematach terapeutycznych odmiennych niż w <i>ChPL Mylotarg</i> ®, na podstawie których wykazano, iż mimo że zastosowanie GO zwiększyło częstość występowania zgonów w indukcji, tak jego stosowanie przyczyniło się do redukcji w odniesieniu do występowania oporności choroby. Podczas gdy stosowanie GO wpłynęło na poprawę RFS, tak nie wykazano ogólnych korzyści w odniesieniu do OS. Warto natomiast podkreślić, iż GO wpłynął na poprawę OS u chorych z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego, czego nie wykazano u chorych z pośrednim lub niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym.
<i>Hills 2014</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	PubMed (do 01.05.2013 r.) dane pozyskane od autorów badań i firmy Pfizer	Ocena skuteczności GO dodanego do chemioterapii indukującej u dorosłych chorych na AML na podstawie metaanalizy.	Do metaanalizy włączono 5 badań, w tym 1 dla GO stosowanego zgodnie z <i>ChPL Mylotarg</i> ® w skojarzeniu z DNR + AraC – badanie <i>ALFA-0701</i> (publikacja <i>Castaigne 2012</i>). Na podstawie badania <i>ALFA-0701</i> wykazano, że dodanie GO do standardowego schematu chemioterapii indukującej istotnie redukuje ryzyko wystąpienia nawrotu choroby i zgonu ocenianego w ramach OS oraz wpływa na wydłużenie RFS. Skuteczność terapii wykazano zwłaszcza w grupach z korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Stosowanie GO w dawce 3 mg/m ² wiązało się z niższym odsetkiem wczesnym zgonów w porównaniu z dawką 6 mg/m ² , przy porównywalnej skuteczności. Ogółem, dla GO stosowanego w różnych dawkach i schematach terapeutycznych u dorosłych chorych na AML wykazano, że wykazuje on znaczne korzyści w odniesieniu do przeżycia u chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego oraz może być bezpiecznie stosowany w terapii skojarzonej.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Li 2014	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Medline Embase Cochrane Library Chinese Biology Medicine (do 23.07.2013 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa GO stosowanego w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukującą w populacji nowozdiagnozowanych chorych na AML na podstawie metaanalizy.	Do metaanalizy włączono 5 badań, w tym 1 dla GO stosowanego zgodnie z <i>ChPL Mylotarg®</i> w skojarzeniu z DNR + AraC – badanie <i>ALFA-0701</i> (publikacja <i>Castaigne 2012</i>). Na podstawie randomizowanych badań, w których nowozdiagnozowani chorzy na AML stosowali GO (w zróżnicowanych dawkach i/lub schematach terapeutycznych) stwierdzono, iż dodanie GO do standardowej chemioterapii indukującej może znacząco wydłużyć OS oraz RFS, zmniejszyć częstość występowania choroby opornej i nawrotów AML, jednak może także wpłynąć na zwiększenie ryzyka wystąpienia nudności/wymiotów o 3./4. stopniu nasilenia, biegunki oraz wzrostu aktywności AspAT. Otrzymane dane sugerują, że korzyści ze stosowania GO mogą być ograniczone do chorych z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego.
Kharfan- Dabaja 2013	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Medline Cochrane Central (do 22.11.2012 r.) abstrakty konferencyjne organizacji onkologicznych i hematologicznych (od 01.01.2009 r. do 22.11.2012 r.) odniesienia bibliograficzne włączonych publikacji	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa GO dodanego do standardowej chemioterapii indukującej w leczeniu nowozdiagnozowanych chorych na AML na podstawie metaanalizy.	Do metaanalizy włączono 7 badań, w tym 1 dla GO stosowanego zgodnie z <i>ChPL Mylotarg®</i> w skojarzeniu z DNR + AraC – badanie <i>ALFA-0701</i> (publikacja <i>Castaigne 2012</i>). Uzyskane wyniki z badań dot. zastosowania GO w różnych dawkach i/lub schematach terapeutycznych sugerują, że dodanie GO do standardowej chemioterapii wpływa na poprawę RFS i EFS, czego nie wykazano w przypadku OS. Wyniki wskazują także na wpływ GO na występowanie wczesnego zgonu. Metaanaliza wykazała korzystny wpływ terapii skojarzonej z GO na populację chorych z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Analiza bezpieczeństwa wykazała wyższe ryzyko wystąpienia VOD/SOS w grupie chorych stosujących GO, co jest jednak znany działaniem niepożądanym dla ocenianej terapii.

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 41

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla gemtuzumabu ozogamicyny w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>Prospective Observational Study of Mylotarg (Gemtuzumab Ozogamicin) in Usual Care</i>	NCT00161668	Badanie w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Wyeth (Pfizer)	Obserwacyjne, długookresowe, prospektywne	Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mylotarg® w rutynowej praktyce w Stanach Zjednoczonych	Październik 2001 r.	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 26.06.2019 r.

7.2. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 42.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE				
		<i>Ashaye 2019</i>	<i>Loke 2015</i>	<i>Hills 2014</i>	<i>Li 2014</i>	<i>Kharfan-Dabaja 2013</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	b/d	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	b/d	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE				
		<i>Ashaye 2019</i>	<i>Loke 2015</i>	<i>Hills 2014</i>	<i>Li 2014</i>	<i>Kharfan-Dabaja 2013</i>
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE				
		<i>Ashaye 2019</i>	<i>Loke 2015</i>	<i>Hills 2014</i>	<i>Li 2014</i>	<i>Kharfan-Dabaja 2013</i>
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

7.3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.3.1. ALFA-0701

ALFA-0701 (publikacje <i>Castaigne 2012</i> , <i>Lambert 2019</i>) ⁴⁹
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe</p> <p>Publikacja <i>Castaigne 2012</i> zawiera dane dot. pierwotnych wyników dla daty odcięcia 1 sierpnia 2011 r., dla 278 chorych z populacji ITT. Publikacja <i>Lambert 2019</i> umożliwiła prezentację zaktualizowanych wyników badania <i>ALFA-0701</i> dla 271 chorych z populacji mITT, tj. m.in. ostatecznych wyników dla OS i wyników EFS analizowanych na podstawie niezależnej, zaślepionej oceny (dane te zostały zebrane retrospektywnie). Publikacja <i>Lambert 2019</i> uwzględniała zatem dane dla wcześniejszej daty odcięcia oraz dla wyników zebranych do 30 kwietnia 2013 r.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja centralna z zastosowaniem telefonu, w oparciu o komputerowo wygenerowaną listę randomizacyjną. Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 4) w stosunku 1:1 do grup GO + AraC + DNR (grupa badana) lub AraC + DNR (grupa kontrolna). Stratyfikacja przeprowadzona względem ośrodka badawczego;</p> <p>Zaślepienie: brak; jedynie część wyników analizowano w ramach niezależnej, zaślepionej oceny (zaślepionej względem przydzielonego leczenia);</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania oraz zastosowane leczenie:</p> <p><u>W populacji ITT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 140 chorych z grupy GO + AraC + DNR, 1 (0,7%) chory nie otrzymał I cyklu terapii indukcyjnej (z powodu wycofania zgody na udział w badaniu), zatem I cykl terapii indukującej otrzymało 139 chorych, których dystrybucję w badaniu opisano w wierszach poniżej; • spośród 140 chorych z grupy AraC + DNR, 2 (1,4%) chorych nie otrzymało I cyklu terapii indukcyjnej (1 (0,7%) chory z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (0,7 %) chory z powodu zgonu), zatem I cykl terapii indukującej otrzymało 138 chorych, których dystrybucję w badaniu opisano w wierszach poniżej. <p><u>W populacji mITT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 280 chorych włączonych do badania analizie poddano 271 chorych (135 chorych z grupy GO + AraC + DNR oraz 136 chorych z grupy AraC + DNR), gdyż 9 (3,2%) chorych wykluczono z analizy z powodu braku zgody na udział w badaniu (w ośrodkach badawczych nie odnaleziono kopii podpisanej świadomej zgody uczestników na udział w badaniu); • spośród 135 chorych z grupy GO + AraC + DNR 1 (0,7%)&& chory nie otrzymał I cyklu terapii indukcyjnej, zatem I cykl terapii indukującej otrzymało 134 chorych, których dystrybucję w badaniu opisano w wierszach poniżej; • spośród 136 chorych z grupy GO + AraC + DNR 2 (1,5%)&& chorych nie otrzymało I cyklu terapii indukcyjnej, zatem I cykl terapii indukującej otrzymało 134 chorych, których dystrybucję w badaniu opisano w wierszach poniżej; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w publikacji <i>Castaigne 2012</i> – przedstawiono wyniki dla populacji ITT, tj. dla wszystkich chorych losowo przydzielonych do grup na początku badania, chyba że wycofali zgodę na udział w badaniu, N=278 chorych; • w publikacji <i>Lambert 2019</i> – przedstawiono wyniki dla populacji mITT, tj. dla wszystkich zrandomizowanych chorych, chyba że wycofali zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem

⁴⁹ brakujące informacje uzupełniono na podstawie publikacji *EMA AR 2018*

ALFA-0701 (publikacje Castaigne 2012, Lambert 2019)⁴⁹

leczenia i którzy zostali poddani analizie zgodnie z pierwotną randomizacją do badanych grup, N=271 chorych;

- analizę bezpieczeństwa na podstawie publikacji Lambert 2019 przeprowadzono dla populacji leczonej (AT), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. W przypadku nieprawidłowego rozmieszczenia leczenia, zdarzenia dla chorych z populacji AT odnotowano zgodnie z otrzymaniem lub nie terapii GO;

Klasyfikacja AOTMiT: IIa;

Sponsorzy: Wyeth (Pfizer);

Liczba ośrodków: 26 (Francja);

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji w czasie pierwotnej analizy wykonanej 1 sierpnia 2011 r. wynosiła 14,8 mies. (IQR: 9,3; 23,8) ogółem oraz 20,0 mies. (IQR: 14,5; 30,5) w przypadku chorych, którzy przeżyli. W momencie końcowej analizy OS, dla daty odcięcia 30 kwietnia 2013 r., mediana okresu obserwacji wynosiła 47,6 mies. w grupie badanej oraz 41,0 mies. w grupie kontrolnej; datą odcięcia dla danych zbieranych retrospektywnie (np. dot. bezpieczeństwa) był 1 listopada 2013 r. Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji EMA AR 2018, mediana czasu trwania badania (od przyjęcia pierwszej dawki leku do daty przyjęcia ostatniej dawki jakiegokolwiek leku stosowanego w badaniu (nie dotyczy HSCT)) dla populacji AT (z publikacji Lambert 2019) wynosiła w grupie badanej 12,14 (zakres: 0,6; 22,1) tyg., a w grupie kontrolnej 11,71 (zakres: 0,3; 19,0) tyg.;

Analiza statystyczna: cenzurowane punkty końcowe (EFS, OS i RFS) analizowano w oparciu o metody wykorzystujące czas do wystąpienia danego niekorzystnego zdarzenia (niepowodzenia) dla daty odcięcia 1 sierpnia 2011 r. Dane cenzurowane prawostronnie zostały oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera i porównane przy użyciu testu log-rank⁵⁰, a wartości dla obliczeń HR (95% CI), zostały określone przy użyciu modeli Coxa, po sprawdzeniu założenia proporcjonalnego hazardu za pomocą testu Grambsch'a i Therneau. Porównania między grupami zostały następnie dopasowane względem niezbalansowania współzmiennych prognostycznych za pomocą wielowymiarowego modelu Coxa. Efekt centralny został oceniony za pomocą modeli z efektami losowymi (ang. *frailty models*). Dane binarne porównywano za pomocą dokładnego testu Fishera (ang. *Fisher's exact test*), a dane ciągle porównywano za pomocą testu Manna-Whitneya. EFS i RFS zostały również obliczone po cenzurowaniu danych dla chorych, u których przeprowadzono HSCT w czasie pierwszej CR lub CRp w momencie przeszczepu. Ilościowe interakcje między efektem randomizacji i podgrupami chorych analizowano za pomocą testu Gaila i Simona. W eksploracyjnej analizie wrażliwości uwzględniono potencjalny efekt dot. zmian w protokole poprzez stratyfikację głównego porównania wyników w odniesieniu do tego, czy chorzy byli włączani przed, czy po zmianie w protokole. Poziom istotności statystycznej p=0,05;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 50-70 lat;
- lokalnie potwierdzona, morfologiczna diagnoza ostrej białaczki szpikowej (choroba *de novo*);
- brak wcześniejszego leczenia;
- prawidłowa czynność serca oceniona na podstawie scyntygrafii radionuklidowej lub echokardiografii;
- stan sprawności w skali ECOG od 0 do 3.

Kryteria wykluczenia:

- APL;
- stwierdzony w wywiadzie przebyty zespół mieloproliferacyjny lub mielodysplastyczny lub wcześniejsza ekspozycja na chemioterapię lub radioterapię (mogące skutkować wtórną postacią AML);
- zajęcie przez AML centralnego układu nerwowego;
- niekontrolowane zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia;
- obecność innej, aktywnej choroby nowotworowej;
- dysfunkcja wątroby (aktywność aminotransferaz osoczkowych $\geq 2,5$ x GGN, stężenie bilirubiny w osoczu ≥ 2 x GGN);
- seropozytywność wobec ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności, wirusowi zapalenia wątroby typu B lub C (za wyjątkiem wyników pozytywnych po szczepieniu);

⁵⁰ w publikacji Lambert 2019 wskazano, że 95% CI obliczone dla median oszacowano wykorzystując metodę Brookmeyera-Crowleya z transformacją logarytmiczną

ALFA-0701 (publikacje <i>Castaigne 2012, Lambert 2019</i>) ⁴⁹					
<ul style="list-style-type: none"> dysfunkcja nerek (stężenie kreatyniny w osoczu $\geq 2,5$ x GGN); wcześniejsze leczenie przeciwbiałaczkowe, z wyjątkiem stosowania hydroksymocznika w przypadku białaczki hiperleukocytowej; pozytywny wynik testu ciążowego. 					
Dane demograficzne					
Parametr		(publikacja <i>Castaigne 2012</i> – populacja ITT)		(publikacja <i>Lambert 2019</i> – populacja mITT)	
		GO + AraC + DNR	AraC + DNR	GO + AraC + DNR	AraC + DNR
Liczba chorych		139	139	135	136
Mężczyźni, n (%)		77 (55,4)	61 (43,9)	74 (54,8)	60 (44,1)
Wiek [lata]	Mediana (IQR)	62,8 (59,3; 66,8)	61,7 (57,4; 65,6)	62 (50; 70)	61 (50; 70)
	Średnia (SD)	b/d	b/d	62,1 (5,02) ^{^^}	60,8 (5,39) ^{^^}
Wiek, n (%)	<60 lat	39 (28,1)	53 (38,1)	38 (28,1)	52 (38,2)
	≥ 60 lat	100 (71,9)	86 (61,9)	97 (71,9)	84 (61,8)
Powierzchnia ciała [m ²] ^{@@@}	Mediana (zakres)	b/d	b/d	1,83 (1,5; 2,3) / N=135 ^{^^}	1,85 (1,3; 2,4) / N=135 ^{^^}
	Średnia (SD)	b/d	b/d	1,83 (0,182) / N=135 ^{^^}	1,83 (0,214) / N=135 ^{^^}
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	50 (36,0)	54 (38,8)	121 (89,6)	117 (86,0)
	1	75 (54,0)	65 (46,8)		
	2	13 (9,4)	17 (12,2)	14 (10,4)	18 (13,2)
	3	1 (0,7)	1 (0,7)		
	Brak danych	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
WBC ⁵¹ , mediana (IQR) [x 10 ⁹ /l]		6,9 (2,3; 30,4)	5,0 (1,9; 26,7)	b/d	b/d
WBC [x 10 ⁹ /l], n (%)	<30	b/d	b/d	108 (80,0)	114 (83,8)
	≥ 30	b/d	b/d	26 (19,3)	21 (15,4)
Liczba płytek krwi, mediana (IQR) [x 10 ⁹ /l]		66,0 (36,5; 118,5)	67,5 (36,3; 125,5)	b/d	b/d
Komórki wykazujące ekspresję CD33, mediana (IQR) [%]		92 (67; 97)	88 (57; 96)	b/d	b/d
Ekspresja CD33, n (%)	N	b/d	b/d	100 (74,1)	94 (69,1)
	<30%	b/d	b/d	17 (12,6) [#]	20 (14,7) [#]
	$\geq 30\%$	b/d	b/d	83 (61,5) [#]	74 (54,4) [#]
	<70%	b/d	b/d	37 (27,4) [#]	31 (22,8) [#]
	$\geq 70\%$	b/d	b/d	63 (46,7) [#]	63 (46,3) [#]
Korzystne		3 (2,2)	6 (4,3)	3 (2,2) [^]	6 (4,4) [^]

⁵¹ ang. *white blood cells* – liczba białych krwinek

ALFA-0701 (publikacje <i>Castaigne 2012, Lambert 2019</i>) ⁴⁹					
Ryzyko cytogenetyczne, n (%) [*]	Pośrednie	91 (65,5)**	91 (65,5)**	91 (67,4) [^]	89 (65,4) [^]
	Niekorzystne	28 (20,1)	30 (21,6)	27 (20,0) [^]	30 (22,1) [^]
	Nieznane	17 (12,2)***	12 (8,6)***	14 (10,4) [^]	11 (8,1) [^]
Grupa ryzyka wg NCCN, n (%) ^{^^^}	Korzystne/pośrednie	b/d	b/d	80 (59,3)	80 (58,8)
	Złe/niekorzystne	b/d	b/d	43 (31,9)	46 (33,8)
	Nieznane	b/d	b/d	12 (8,9)	10 (7,4)
Grupa ryzyka wg ELN, n (%) ^{^^^}	Korzystne/pośrednie	b/d	b/d	86 (63,7)	91 (66,9)
	Złe/niekorzystne	b/d	b/d	37 (27,4)	36 (26,5)
	Nieznane	b/d	b/d	12 (8,9)	9 (6,6)
Status NPM1, n (%) ^{##}	Zmutowany	45 (32,4)	48 (34,5)	b/d	b/d
	Typ dziki	91 (65,5)	90 (64,7)	b/d	b/d
	Nieznany	3 (2,2)	1 (0,7)	b/d	b/d
Status FLT3-ITD, n (%) ^{##}	Pozytywny	22 (15,8)	27 (19,4)	b/d	b/d
	Negatywny	115 (82,7)	111 (79,9)	b/d	b/d
	Nieznany	2 (1,4)	1 (0,7)	b/d	b/d
Status CEBPA, n (%) ^{##}	Zmutowany	10 (7,2)	8 (5,8)	b/d	b/d
	Typ dziki	110 (79,1)	119 (85,6)	b/d	b/d
	Nieznany	19 (13,7)	12 (8,6)	b/d	b/d
Genotyp, n (%)	Korzystny ^{^^}	24 (17,3)	24 (17,3)	27 (20,0) [^]	24 (17,6) [^]
	Niekorzystny	95 (68,3)	101 (72,7)	44 (32,6) [^]	40 (29,4) [^]
	Nieznany	20 (14,4)	14 (10,1)	64 (47,4) [^]	72 (52,9) [^]
Dystrybucja chorych w badaniu					
Liczba chorych, którzy otrzymali I cykl leczenia indukującego, n (%)		139 (100,0)	138 (99,3)	134 (99,3) ^{&&&}	134 (98,5)
Utrata w trakcie leczenia indukującego, n (%)	Ogółem	26 (18,7)	34 (24,5)	b/d	b/d
	Zgon	9 (6,5)	5 (3,6)	b/d	b/d
	Choroba oporna	17 (12,2)	29 (20,9)	b/d	b/d
Liczba chorych, którzy otrzymali II cykl leczenia indukującego, n (%)		b/d	b/d	19 (14,1)	34 (25,0)
Liczba chorych, którzy otrzymali chemioterapię ratunkową, n (%)		b/d	b/d	5 (3,7)	5 (3,7)
Utrata po uzyskaniu CR lub CRp po indukacji, przed I cyklem leczenia konsolidującego, n (%)	Ogółem	13 (9,4)	6 (4,3)	37 (27,4)	37 (27,2)
	Przeciwwskazania kliniczne	8 (5,8)	3 (2,2)	b/d	b/d
	Naruszenie protokołu badania	2 (1,4)	3 (2,2)	b/d	b/d

ALFA-0701 (publikacje <i>Castaigne 2012, Lambert 2019</i>) ⁴⁹					
	Trombocyto-penia	2 (1,4)	0 (0,0)	b/d	b/d
	Allo-HSCT	1 (0,7)	0 (0,0)	b/d	b/d
Liczba chorych, którzy otrzymali I cykl leczenia konsolidującego, n (%)		100 (71,9) ^{###}	98 (70,5)	97 (71,9) [@]	97 (71,3)
Utrata po I cyklu leczenia konsolidującego, przed II cyklem leczenia konsolidującego, n (%)	Ogółem	13 (9,4)	8 (5,8)	15 (11,1)	8 (5,9)
	Przeciwwskazania kliniczne	3 (2,2)	2 (1,4)	b/d	b/d
	Trombocyto-penia	6 (4,3)	0 (0,0)	b/d	b/d
	Allo-HSCT	2 (1,4)	5 (3,6)	b/d	b/d
	Nawrót choroby	2 (1,4)	0 (0,0)	b/d	b/d
	Decyzja badacza	0 (0,0)	1 (0,7)	b/d	b/d
Liczba chorych, którzy otrzymali II cykl leczenia konsolidującego, n (%)		87 (62,6) ^{&}	90 (64,7)	82 (60,7) ^{@@}	89 (65,4)
INTERWENCJA					
<u>Leczenie indukujące</u>					
poprzedzone premedykacją m.in. metyloprednizolonem ⁵² :					
Interwencja badana: GO + AraC + DNR, GO dodany do schematu 7 + 3:					
<ul style="list-style-type: none"> GO w postaci 2-godzinnej ciągłego dożylnego wlewu, w dawce 3 mg/m² (maksymalna dawka wynosiła 5 mg), w dniach 1., 4. oraz 7.; AraC w postaci ciągłego dożylnego wlewu, w dawce 200 mg/m² przez 7 dni; DNR w postaci dożylniej, w dawce 60 mg/m²/dobę, w dniach 1., 2. i 3. 					
Interwencja kontrolna: AraC + DNR, tzn. schemat 7 + 3:					
<ul style="list-style-type: none"> AraC w postaci ciągłego dożylnego wlewu, w dawce 200 mg/m² przez 7 dni; DNR w postaci dożylniej, w dawce 60 mg/m²/dobę, w dniach 1., 2. i 3. 					
<u>Drugi cykl leczenia indukującego</u>					
[redacted] wg EMA AR 2018 ≥5% ^{^^^}) przetrwałych blastów, chorym podawano drugi cykl leczenia indukującego:					
<ul style="list-style-type: none"> AraC w postaci dożylnego, 2-godzinnej wlewu, w dawce 1 000 mg/m²/12 godzin, przez 3 dni; [redacted] według publikacji <i>Castaigne 2012</i> dawka ta wynosiła 60 mg/m²/dobę w dzień 1. i 2., według publikacji <i>Lambert 2018</i> i fig. 4. w publikacji <i>EMA AR 2018</i> wynosiła ona 35 mg/m²/dobę przez okres 2 dni, natomiast według tekstu ze s. 87 <i>EMA AR 2018</i> było to 35 mg/m²/dobę stosowane przez 3 dni). 					
Nie podawano wówczas GO.					

⁵² według EMA AR 2018, na godzinę przed infuzją GO wymagana była premedykacja z zastosowaniem dekschlorfeniraminu (Polaramine®) z/bez metyloprednizolonu (Solumedrol®) w dawce 1 mg/kg, terapia ta mogła być w razie potrzeby powtórzona. Infuzja leku Mylotarg® była przeprowadzona pod ścisłą kontrolą kliniczną (obserwacja pulsu, ciśnienia krwi i temperatury) i mogła być przerwana, jeśli u chorego wystąpiła duszność lub klinicznie istotne niedociśnienie. W przypadku AML ze stwierdzoną hiperleukocytozą (liczba leukocytów >30 000/mm³), chorym podawano rasburykazę lub allopurinol aby zapobiec wystąpieniu TLS. Zalecono również odroczenie podawania leku Mylotarg® i przeprowadzenie leukoredukcji za pomocą hydroksymocznika podawanego doustnie oraz stosowanie tylko AraC przez 2 dni przed podaniem DNR i GO zgodnie ze zwykłym schematem dawkowania

ALFA-0701 (publikacje Castaigne 2012, Lambert 2019)⁴⁹

Chemioterapia ratunkowa

Jako alternatywna opcja dla chorych, którzy nie otrzymali drugiego cyklu leczenia indukującego, a którzy nie uzyskali CR po indukcji oferowana była chemioterapia ratunkowa z zastosowaniem:

- IDA w dawce 12 mg/m² w dniu 1. i 2.;
- AraC w dawce 1 000 mg/m² 2 razy dziennie w dniach od 1. do 4.

Następnie, od dnia 6. chorym codziennie podawano G-CSF (lenograstim) w postaci dożylniej, w dawce 263 µg aż do regeneracji neutrofilów.

Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie indukcyjne (tj. z zastosowaniem 2 cykli leczenia indukującego lub chemioterapii ratunkowej), zostali wyłączeni z badania i poddani innej terapii, zgodnie z opinią lekarza.

Leczenie konsolidujące

Chorzy, którzy uzyskali CR lub CRp otrzymali 2 cykle leczenia konsolidującego. Przypisanie do grupy było zgodne z pierwotnym.

Interwencja badana: GO + AraC + DNR

- GO w postaci 2-godzinnej ciągłego dożylnego wlewu, w dawce 3 mg/m² w dniu 1.
- AraC w postaci ciągłego dożylnego wlewu, w dawce 1 000 mg/m²/12 godzin w dniach 1.-4.;
- DNR w postaci dożylniej, w dawce 60 mg/m² w dniu 1. (pierwszy cykl) lub 1. i 2. (drugi cykl).

Interwencja kontrolna: AraC + DNR

- AraC w postaci ciągłego dożylnego wlewu, w dawce 1 000 mg/m²/12 godzin w dniach 1.-4.;
- DNR w postaci dożylniej, w dawce 60 mg/m² w dniu 1. (pierwszy cykl) lub 1. i 2. (drugi cykl).

W grudniu 2009 r. do protokołu wniesiono poprawki, według których GO nie powinien być stosowany w czasie leczenia konsolidacyjnego u chorych z liczbą płytek krwi <100 x 10⁹/l utrzymującą się przez 45 dni od rozpoczęcia chemioterapii.

Pozostałe terapie

Zgodnie z protokołem, chorym, którzy osiągnęli CR można było zaoferować allo-HSCT, w przypadku dostępności zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego oraz po spełnieniu odpowiednich kryteriów dot. stanu sprawności w skali ECOG, wieku oraz ryzyka cytogenetycznego i genotypu. Zalecano 2-miesięczną przerwę między podaniem ostatniej dawki GO a wykonaniem przeszczepu.

Jak wskazano w publikacji *Castaigne 2012*, u 40 chorych z populacji ITT wykonano HSCT w pierwszym CR lub CRp (17 (12,2%) chorych w grupie badanej i 23 (16,5%) chorych w grupie kontrolnej), podczas gdy u 25 chorych przeprowadzono HSCT po tym, jak nie osiągnęli CR lub CRp (2 (1,4%) chorych z grupy badanej i 6 (4,3%) chorych z grupy kontrolnej) lub po wystąpieniu nawrotu choroby (6 (4,3%) chorych z grupy badanej i 11 (7,9%) chorych z grupy kontrolnej).

Jak wskazano w publikacji *Lambert 2019*, po zakończeniu badania chorzy z populacji mITT stosowali następujące terapie:

- chorzy stosujący ≥1 terapię: 96 (71,1%) chorych z grupy GO + AraC + DNR i 109 (80,1%) chorych z grupy AraC + DNR;
- GO: 2 (1,5%) chorych z grupy GO + AraC + DNR i 30 (22,1%) chorych z grupy AraC + DNR⁵³;
- HSCT: 32 (23,7%) chorych z grupy GO + AraC + DNR i 53 (39,0%) chorych z grupy AraC + DNR (wszystkie przeszczepy były allo-HSCT, z wyjątkiem 1 przeszczepu autologicznego w grupie kontrolnej), w tym:
 - w czasie I remisji u chorych z odpowiedzią na leczenie: 17 (12,6%) chorych z grupy GO + AraC + DNR i 22 (16,2%) chorych z grupy AraC + DNR;
 - po niepowodzeniu indukcji: 2 (1,5%) chorych z grupy GO + AraC + DNR i 9 (6,6%) chorych z grupy AraC + DNR;
 - po nawrocie choroby: 13 (9,6%) chorych z grupy GO + AraC + DNR i 22 (16,2%) chorych z grupy AraC + DNR.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

⁵³ 30 (22,1%) chorych z grupy kontrolnej stosowało GO w ramach terapii ratunkowej po niepowodzeniu indukcji lub wystąpieniu nawrotu choroby jako tzw. leczenie „ostatniej szansy” (ang. *compassionate use program*)

ALFA-0701 (publikacje Castaigne 2012, Lambert 2019)⁴⁹

- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie wolne od nawrotów choroby;
- minimalna choroba resztkowa;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż maksymalny wskazany w publikacji *Castaigne 2012* lub *Lambert 2019*, gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- analiza wyników w zależności od określonych poziomów AAS (ang. *amino acid substitution* – substytucja aminokwasu) przedstawione w dokumencie *EMA AR 2018* – nie jest to celem niniejszej analizy;
- analiza skuteczności (określenie parametrów HR dla EFS, OS, RFS) po dopasowaniu do czynników prognostycznych, m.in. takich jak wiek, obecność określonych mutacji itp. / stratyfikowanych względem grup ryzyka wg ELN/NCCN, gdyż nie jest to celem niniejszej analizy, ponadto w raporcie przedstawiono osobno wyniki dot. tych punktów końcowych w podgrupach chorych wyodrębnionych m.in. ze względu na ww. parametry;
- wyniki dot. porównania grupy chorych stosujących DNR w dawce 60 mg/m² historyczną grupą kontrolną stosującą DNR w dawce 80 mg/m², gdyż nie jest to celem niniejszej analizy;
- wyniki przedstawione dla obu grup łącznie lub wyłącznie dla 1 z grup, uniemożliwiające wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami (np. z tabeli 38. dokumentu *EMA AR 2018*, czy z suplementu do publikacji *Castaigne 2012* ze s. 3);
- wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla podgrup chorych innych niż wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN lub ryzyko cytogenetyczne, gdyż nie jest to celem niniejszej analizy (np. wyniki z tabeli 39., czy 48. dokumentu *EMA AR 2018*);
- dane przedstawione jako wyniki zbiorcze/metaanalizy kilku badań z dokumentu *EMA AR 2018*;
- dane z tabeli S4. publikacji *Lambert 2019*, gdyż jest to opis pojedynczych przypadków chorych, u których odnotowano VOD. Dane te w sposób skrócony przedstawiono w ekstrakcji bezpieczeństwa w formie opisowej;
- wyniki z *ChPL Mylotarg®* dotyczące zdarzeń takich jak: wydłużony czas protrombinowy, czy wydłużony APTT, gdyż nieznaną jest liczba chorych, u których oceniano ww. zdarzenia (jak można wnioskować na podstawie danych z publikacji nadrzędnych i dokumentu *EMA AR 2018*, w przypadku wyników dotyczących badań diagnostycznych liczba chorych, u których oceniano te zdarzenia nie odpowiadała tej z populacji AT).

*immunofenotypowanie i testy cytogenetyczne wykonano lokalnie; ryzyko cytogenetyczne oceniano na podstawie kryteriów Międzynarodowego Systemu Nazewnictwa Cytogenetycznego (ang. *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*) jako:

- korzystne – t(8;21), inv(16)/t(16;16);
- pośrednie – pozostałe anomalie (poza uwzględnionymi w obrębie grup korzystnego lub niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego) oraz prawidłowy kariotyp (tj. występowanie w próbce szpiku kostnego co najmniej 20 mitoz bez anomalii chromosomalnych);
- niekorzystne – monosomia 5 lub del(5q), monosomia 7 lub del(7q), t(6;11), t(9;22), zaburzenia 3q26 oprócz t(3; 5), zaburzenia 11q23 oprócz t(9;11) oraz złożony kariotyp z ≥ 3 nieprawidłowościami

**w tym 72 prawidłowe kariotypy w grupie AraC + DNR i 70 w grupie GO + AraC + DNR

***u 21 chorych analiza nie wykazała wyników w analizowanych próbkach, a u 8 chorych nie możliwe było jej wykonanie

^zgodnie z klasyfikacją centrum szpitalnego w Wersalu

^^zgodnie z zaleceniami ELN z 2010 r., korzystny genotyp definiowano jako kariotyp prawidłowy i obecność mutacji genu NPM1 bez FLT3-ITD lub kariotyp prawidłowy i obecność mutacji CEBPA. Zgodnie z tą definicją określono, że 24 (33,3%) spośród 72 chorych oraz 24 (34,3%) spośród 70 chorych z kariotypem prawidłowym zaliczono do grupy z korzystnym genotypem, odpowiednio w grupie kontrolnej i badanej. Biorąc pod uwagę liczbę chorych z określonym kariotypem i liczbę chorych, których poddano badaniu skriningowemu pod kątem wykrycia wymienionych 3 mutacji, ogółem 244 chorych

mogłoby zostać zaklasyfikowanych zgodnie z korzystną zmienną genotypową, bez wykazania różnic w obu analizowanych grupach

^^^dane z publikacji *EMA AR 2018*

#odsetki obliczono dla populacji mITT

##analizę mutacji przeprowadzono centralnie

###5 (3,6%) chorych w ramach I cyklu leczenia konsolidującego nie otrzymało GO z następujących powodów: u 3 (2,2%) chorych wystąpiła trombocytopenia, u 1 (0,7%) chorego wystąpiły przeciwwskazania kliniczne, a u kolejnego (0,7%) chorego wykonano allo-HSCT

&14 (10,1%) chorych w ramach II cyklu leczenia konsolidującego nie otrzymało GO z następujących powodów: u 11 (7,9%) chorych wystąpiła trombocytopenia, u 2 (1,4%) chorych wykonano allo-HSCT, a u 1 (0,7%) chorego stwierdzono toksyczność związaną z wątrobą

&&przyczyną był zgon lub niespełnienie kryteriów włączenia z powodu nowotworu przełyku lub zapalenia wątroby typu B

&&&3 (2,2%) chorych w ramach I cyklu leczenia indukującego nie otrzymało GO z powodu nieprawidłowego funkcjonowania wątroby, niespełniania kryteriów włączenia lub zgonu

@6 (4,4%) chorych w ramach I cyklu leczenia konsolidującego nie otrzymało GO

@@18 (13,3%) chorych w ramach II cyklu leczenia konsolidującego nie otrzymało GO

@@@masa ciała [kg] 0,425 x wzrost [cm] 0,725 x 71,84/104 [*EMA AR 2018*]

7.4. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 43.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Amadori 2008	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Amadori S., Stasi R., <i>Integration of monoclonal antibodies and immunoconjugates into the treatment of acute myeloid leukemia</i> , Curr Opin Hematol 2008, 15 (2): 95-100
Assi 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Assi R., Kantarjian H., Ravandi F., Daver N., <i>Immune therapies in acute myeloid leukemia: a focus on monoclonal antibodies and immune checkpoint inhibitors</i> , Curr Opin Hematol 2018, 25 (2): 136-145
Brandwein 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Brandwein J. M., Zhu N., Kumar R. i in., <i>Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised Canadian consensus guidelines</i> , Am J Blood Res 2017, 7 (4): 30-40
Burnett 2012	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Burnett A. K., <i>New induction and postinduction strategies in acute myeloid leukemia</i> , Curr Opin Hematol 2012, 19 (2): 76-81
Castaigne 2012 erratum	Niewłaściwa metodyka	Errata do publikacji Castaigne 2012 dot. aktualizacji tabeli 1., która została także uwzględniona w najnowszej wersji publikacji włączonej do niniejszego raportu.	Castaigne S., Pautas C., Terre C. i in., <i>Erratum: effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study (The Lancet 2012, 379 (9825): 1508-1516)</i> , Lancet 2018, 391 (10123): 838
Cerrano 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Cerrano M., Itzykson R., <i>New Treatment Options for Acute myeloid leukemia in 2019</i> , Curr Oncol Rep 2019, 21 (2; 16): 1-12
Click 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Click Z. R., Seddon A. N., Bae Y. R. i in., <i>New Food and Drug Administration-Approved and Emerging Novel Treatment Options for Acute myeloid leukemia</i> , Pharmacotherapy 2018, 38 (11): 1143-1154

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Eom 2011	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali GO w dawce/schemacie terapeutycznym niezgodnym z ChPL Mylotarg®.	Eom K.-S., Kim H.-J., Cho B.-S. i in., <i>Hematopoietic stem cell transplant following remission induction chemotherapy including gemtuzumab ozogamicin is a feasible and effective treatment option in elderly patients with acute myeloid leukemia</i> , <i>Leukemia and Lymphoma</i> 2011, 52 (12): 2321-2328
Estey 2001	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Estey E. H., <i>Therapeutic options for acute myelogenous leukemia</i> , <i>Cancer</i> 2001, 92 (5): 1059-1073
Fenton 2005	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dot. oceny terapii stosowanych u chorych na AML. Żadne z włączonych do przeglądu badań nie uwzględniało zastosowania GO w dawce i/lub populacji zgodnej z ChPL Mylotarg®.	Fenton C., Perry C. M., <i>Gemtuzumab ozogamicin: A review of its use in acute myeloid leukaemia</i> , <i>Drugs</i> 2005, 65 (16): 2405-2427
Fernandez 2010	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Fernandez H. F., Rowe J. M., <i>Induction therapy in acute myeloid leukemia: intensifying and targeting the approach</i> , <i>Curr Opin Hematol</i> 2010, 17 (2): 79-84
Giles 2001	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali GO w dawce/schemacie terapeutycznym niezgodnym z ChPL Mylotarg®.	Giles F. J., Kantarjian H. M., Kornblau S. M. i in., <i>Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) therapy is associated with hepatic venoocclusive disease in patients who have not received stem cell transplantation</i> , <i>Cancer</i> 2001, 92 (2): 406-413
Hütter 2011	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hütter M.-L., Schlenk R. F., <i>Gemtuzumab ozogamicin in non-acute promyelocytic acute myeloid leukemia</i> , <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> 2011, 11 (10): 1369-1380
Lichtenegger 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Lichtenegger F. S., Krupka C., Haubner S. i in., <i>Recent developments in immunotherapy of acute myeloid leukemia</i> , <i>Journal of Hematology and Oncology</i> 2017, 10 (1): 1-20
Lynch 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Lynch R. C., Medeiros B. C., <i>Chemotherapy options for previously untreated acute myeloid leukemia</i> , <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2015, 16 (14): 2149-2162
McHayleh 2010	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali GO w dawce/schemacie terapeutycznym niezgodnym z ChPL Mylotarg®.	McHayleh W., Foon K., Redner R. i in., <i>Gemtuzumab ozogamicin as first-line treatment in patients aged 70 years or older with acute myeloid leukemia</i> , <i>Cancer</i> 2010, 116 (12): 3001-3005

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
McKoy 2007	Niewłaściwa interwencja	Publikacja dot. oceny działań niepożądanych występujących podczas terapii GO. Uwzględnione w publikacji dane dotyczą GO stosowanego w dawkach lub schematach terapeutycznych odmiennych niż zalecane w <i>ChPL Mylotarg®</i> .	McKoy J. M., Angelotta C., Bennett C. L. i in., <i>Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): an overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project</i> , Leuk Res 2007, 31 (5): 599-604
Nabhan 2005	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali GO w dawce/schemacie terapeutycznym niezgodnym z <i>ChPL Mylotarg®</i> .	Nabhan C., Rundhaugen L. M., Riley M. B. i in., <i>Phase II pilot trial of gemtuzumab ozogamicin (GO) as first line therapy in acute myeloid leukemia patients age 65 or older</i> , Leuk Res 2005, 29 (1): 53-57
Parigger 2016	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dot. zastosowania GO w terapii dzieci chorych na AML. Żadne z włączonych do przeglądu badań nie uwzględniało zastosowania GO w dawce i/lub populacji zgodnej z <i>ChPL Mylotarg®</i> .	Parigger J., Zwaan C. M., Reinhardt D., Kaspers G. J., <i>Dose-related efficacy and toxicity of gemtuzumab ozogamicin in pediatric acute myeloid leukemia</i> , Expert Rev Anticancer Ther 2016, 16 (2): 137-146
Rao 2007	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Rao A. V., Schmader K., <i>Monoclonal antibodies as targeted therapy in hematologic malignancies in older adults</i> , Am J Geriatr Pharmacother 2007, 5 (3): 247-262
Redaelli 2003	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dot. epidemiologii i terapii stosowanych u chorych na AML. Żadne z włączonych do przeglądu badań nie uwzględniało zastosowania GO w dawce i/lub populacji zgodnej z <i>ChPL Mylotarg®</i> .	Redaelli A., Lee J. M., Stephens J. M., Pashos C. L., <i>Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia</i> , Expert Rev Anticancer Ther 2003, 3 (5): 695-710
Renneville 2014	Niewłaściwa metodyka	Ocena wpływu mutacji na wyniki kliniczne chorych na AML na podstawie badania <i>ALFA-0701</i> . Jedyne wyniki zaprezentowane dla porównania GO vs grupa badana dotyczą występowania nawrotów choroby, czy zgonu. Dane te przedstawiono dla chorych ogółem i w podgrupach na podstawie publikacji nadrzędnej <i>Castaigne 2012</i> , które to wyniki w większości uwzględnione zostały już w niniejszym raporcie na podstawie publikacji włączonych do analizy, natomiast analiza w podgrupie chorych wyodrębnionych ze względu na cytogenetycznie prawidłowy obraz AML nie jest przedmiotem niniejszej analizy. Ponadto zaprezentowane w publikacji dane nie są zbieżne z tymi z publikacji nadrzędnej, tj. <i>Castaigne 2012</i> .	Renneville A., Abdelali R. B., Chevret S. i in., <i>Clinical impact of gene mutations and lesions detected by SNP-array karyotyping in acute myeloid leukemia patients in the context of gemtuzumab ozogamicin treatment: results of the ALFA-0701 trial</i> , Oncotarget 2014, 5 (4): 916-932

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Robak 2009	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dot. oceny terapii stosowanych u chorych na AML. Żadne z włączonych do przeglądu badań nie uwzględniało zastosowania GO w dawce i/lub populacji zgodnej z <i>ChPL Mylotarg</i> ®.	Robak T., Wierzbowska A., <i>Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia</i> , Clinical Therapeutics 2009, 31 (2): 2349-2370
Stasi 2008	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Stasi R., <i>Gemtuzumab ozogamicin: an anti-CD33 immunoconjugate for the treatment of acute myeloid leukaemia</i> , Expert Opin Biol Ther 2008, 8 (4): 527-540
Tallman 2013	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w badaniu przedstawiono niezależnie od stosowanych dawek GO, których średnia wynosiła 14,8 mg/infuzję. Około 87% chorych uprzednio przyjmowało chemioterapię.	Tallman M. S., McDonald G. B., DeLeve L. D. i in., <i>Incidence of sinusoidal obstruction syndrome following Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin): a prospective observational study of 482 patients in routine clinical practice</i> , Int J Hematol 2013, 97 (4): 456-464
Thol 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Thol F., Schlenk R. F., <i>Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia revisited</i> , Expert Opin Biol Ther 2014, 14 (8): 1185-1195
Wadleigh 2003	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział 7 chorych na AML <i>de novo</i> . GO stosowano w dawkach niezgodnych z <i>ChPL Mylotarg</i> ®.	Wadleigh M., Richardson P. G., Zahrie D. i in., <i>Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation</i> , Blood 2003, 102 (5): 1578-1582
Yoon 2013	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali GO w dawce/schemacie terapeutycznym niezgodnym z <i>ChPL Mylotarg</i> ®.	Yoon J. H., Cho B. S., Kim H. J. i in., <i>Outcomes of elderly de novo acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status</i> , Am J Hematol 2013, 88 (12): 1074-1081
Ziogas 2011	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza sieciowa dot. porównania terapii stosowanych w ramach indukcji u chorych na AML. Żadne z włączonych do metaanalizy badań nie uwzględniało zastosowania GO w dawce i/lub populacji zgodnej z <i>ChPL Mylotarg</i> ®.	Ziogas D. C., Voulgarelis M., Zintzaras E., <i>A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly</i> , Clin Ther 2011, 33 (3): 254-279

7.5. Skale oceny jakości badań

Tabela 44.
Kryteria Cook

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

Tabela 45.
Skala AMSTAR 2

Domena	Publikacja		Publikacja	
	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2. Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3. Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4. Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5. Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6. Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8. Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze		Tak		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Nie		
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 46.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 47.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Niejasne ryzyko błędu

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<p>Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)</p>	<p>Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Niejasne ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
<p>Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</p>	<p>Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Niejasne ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
<p>Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</p>	<p>Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Niejasne ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacja) (ang. <i>attrition bias</i>)		
<p>Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</p>	<p>Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Niejasne ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
<p>Wybiórcze raportowanie</p>	<p>Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Niejasne ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
<p>Inne źródła błędów</p>	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Niejasne ryzyko błędu

Tabela 48.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

7.7. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 51.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.10 – 3.11
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 7.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.3

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.3
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.3
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.3
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.3
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.3
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.3
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.3
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.10 – 3.11
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA	Tak, rozdział 3.13

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	26
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	34
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	38
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie <i>ALFA-0701</i>	50
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	52
Tabela 6. Czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	58
Tabela 7. Częstość występowania niekorzystnych zdarzeń na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	65
Tabela 8. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	71
Tabela 9. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	74
Tabela 10. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	77
Tabela 11. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	80
Tabela 12. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	84
Tabela 13. Czas przeżycia wolnego od nawrotów choroby na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	90

Tabela 14. Częstość występowania nawrotów choroby na podstawie badania ALFA-0701.....	93
Tabela 15. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia wolnego od nawrotów choroby na podstawie badania ALFA-0701	96
Tabela 16. Częstość występowania minimalnej choroby resztkowej na podstawie badania ALFA-0701.....	98
Tabela 17. Częstość występowania zgonów na podstawie badania ALFA-0701	103
Tabela 18. Częstość występowania zgonów w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN oraz ryzyko cytogenetyczne na podstawie badania ALFA-0701	106
Tabela 19. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z badanym lekiem na podstawie badania ALFA-0701	108
Tabela 20. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z badanym lekiem na podstawie badania ALFA-0701.....	110
Tabela 21. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania ALFA-0701	112
Tabela 22. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN na podstawie badania ALFA-0701	116
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania ALFA-0701.....	121
Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na ryzyko choroby wg ELN na podstawie badania ALFA-0701.....	131

Tabela 25. Częstość występowania zmian w parametrach dotyczących krwinek na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	143
Tabela 26. Czas do wystąpienia oraz czas trwania zmian w wynikach dot. liczby krwinek na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	146
Tabela 27. Liczba wykonanych transfuzji na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	149
Tabela 28. Częstość występowania hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	150
Tabela 29. Czas spędzony na oddziale intensywnej terapii na podstawie badania <i>ALFA-0701</i>	150
Tabela 30. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Mylotarg® na podstawie dokumentu <i>EMA AR 2018</i>	152
Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Mylotarg® stosowanym w monoterapii* oraz po jego wprowadzeniu do obrotu	161
Tabela 32. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Mylotarg® na podstawie danych z bazy ADRReports	166
Tabela 33. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Mylotarg® na podstawie danych z bazy WHO UMC	167
Tabela 34. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	192
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla kladrybiny	193
Tabela 36. Powody wykluczenia badań dla kladrybiny na podstawie ich pełnych tekstów	194
Tabela 37. Ocena homogeniczności badań <i>Hołowiecki 2004</i> oraz <i>Hołowiecki 2012</i> względem badania <i>ALFA-0701</i>	196

Tabela 38	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla gemtuzumabu ozogamycyny w populacji docelowej.....	210
Tabela 39.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	204
Tabela 40.	Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	206
Tabela 41.	Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	207
Tabela 42.	Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	211
Tabela 43.	Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	222
Tabela 44.	Kryteria Cook.....	226
Tabela 45.	Skala AMSTAR 2.....	226
Tabela 46.	Ocena jakości danych wg skali Jadad	228
Tabela 47.	Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	228
Tabela 48.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	230
Tabela 49.	Przykładowy wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	231
Tabela 50.	Przykładowy wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	231
Tabela 51.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	232

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji30

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ADC Review 2017	Hofland P., <i>FDA Approval for Gemtuzumab Ozogamicin: Reintroduction Based on Favorable Risk:Benefit Profile</i> , 2017, https://adcreview.com/news/fda-approval-gemtuzumab-ozogamicin-reintroduction-based-favorable-riskbenefit-profile/ (data dostępu: 27.06.2019 r.)
Analiza problemu decyzyjnego Mylotarg®	<i>Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicyny) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczonej ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA, Warszawa 2019
Appelbaum 2017	Appelbaum F. R., Bernstein I. D., <i>Gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia</i> , <i>Blood</i> . 2017, 130 (22): 2373-2376
ChPL Mylotarg®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Mylotarg®</i>
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med</i> 1997. 126 (5): 376-80
CTCAE 2017	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> , Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 27.06.2019 r.)
ELN 2017	Döhner H., Estey E., Grimwade D. i in., <i>Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel</i> , <i>Blood</i> 2017, 129 (4): 424-447
EMA 2008	European Medicines Agency, <i>Pytania i odpowiedzi dotyczące zalecenia odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczące preparatu Mylotarg</i> , EMEA/186660/2008, 2008, 1-2
EMA AR 2019	European Medicines Agency, <i>Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006</i> , EMEA/780336/2018, 2019, 1-27
EMA AR 2008	European Medicines Agency, <i>Refusal assessment report for Mylotarg</i> , EMEA/CHMP/5130/2008, 2008, 1-44
ESMO 2015	Tannock I., Aamdal S., Arnold D. i in., <i>ESMO, Clinical Trial Endpoints</i> , 2015, 1-14
Estey 2016	Estey E., Othus M., Lee S. J. i in., <i>New drug approvals in acute myeloid leukemia: what's the best end point?</i> , <i>Leukemia</i> (2016) 30, 521-525
FDA 2017	Food and Drug Administration, <i>Center for Drug Evaluation and Research, Application Number: 761060orig1s000, 761060orig2s000, Statistical Review(s), Mylotarg® (Gemtuzumab Ozogamicin [GO]) for injection</i> , 2017, 1-32
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry</i> , 2018, 1-19
FDA 2018a	Food and Drug Administration, <i>Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment, Guidance for Industry, Draft Guidance</i> , 2018, 1-21
FDA 2018b	Food and Drug Administration, <i>Hematologic Malignancy and Oncologic Disease: Considerations for Use of Placebos and Blinding in Randomized Controlled Clinical Trials for Drug Product Development Guidance for Industry, Draft Guidance</i> , 2018, 1-6
Gajewski 2008	Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J., <i>Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów</i> , <i>Medycyna Praktyczna</i> 2008, 1-192

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Gamis 2014	Gamis A. S., Alonzo T. A., Meshinchi S. i in., <i>Gemtuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With De Novo Acute Myeloid Leukemia Improves Event-Free Survival by Reducing Relapse Risk: Results From the Randomized Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531</i> , J Clin Oncol 2014, 32: 3021-3032
Higgins 2011	Higgins J. P. T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 27.06.2019 r.)
Hourigan 2017	Hourigan C. S., Gale R. P., Gormley N. J. i in., <i>Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia</i> , Leukemia accepted article preview 7 April 2017; doi: 10.1038/leu.2017.113, 1-45
Jadad 1996	Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996, 17: 1-12
Medeiros 2018	Medeiros B. C., <i>Interpretation of clinical endpoints in trials of acute myeloid leukemia</i> , Leukemia Research 2018, 68: 32-39
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 27.06.2019 r.)
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance, ta545</i> , 2018
Petersdorf 2013	Petersdorf S. H., Kopecky K. J., Slovak M. i in., <i>A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia</i> , Blood 2013, 121 (24): 4854-4860
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 27.06.2019 r.)
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Cystadane® 2010	Agencja Oceny technologii Medycznych, <i>Rekomendacja nr 6/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (homocystynurii) przy wykorzystaniu produktu leczniczego betaina bezwodna (Cystadane®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</i> , Warszawa 2010, 1-2
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nplate® 2010	Agencja Oceny technologii Medycznych, <i>Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010 r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostem (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</i> , Warszawa 2010, 1-2
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	<i>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</i>
Shea 2017	Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017, 358 (j4008): 1-8

Odwołanie	Opis bibliograficzny
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium, <i>Gemtuzumab ozogamicin 5 mg powder for concentrate for solution for infusion (Mylotarg®)</i> , SMC No2089, 2018
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Ashaye 2019	Ashaye A. O., Khankhel Z., Xu Y. i in., <i>A comparative evaluation of gemtuzumab ozogamicin + daunorubicin-cytarabine and other treatments for newly diagnosed acute myeloid leukemia</i> , <i>Future Oncol</i> 2019, 15 (6): 663-681
Hills 2014	Hills R. K., Castaigne S., Appelbaum F. R. i in., <i>Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials</i> , <i>Lancet Oncol</i> 2014, 15 (9): 986-996
Kharfan-Dabaja 2013	Kharfan-Dabaja M. A., Hamadani M., Reljic T. i in., <i>Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis</i> , <i>Br J Haematol</i> 2013, 163 (3): 315-325
Li 2014	Li X., Xu S. N., Qin D. B. i in., <i>Effect of adding gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a meta-analysis of prospective randomized phase III trials</i> , <i>Ann Oncol</i> 2014, 25 (2): 455-461
Loke 2015	Loke J., Khan J. N., Wilson J. S. i in., <i>Mylotarg has potent anti-leukaemic effect: a systematic review and meta-analysis of anti-CD33 antibody treatment in acute myeloid leukaemia</i> , <i>Ann Hematol</i> 2015, 94 (3): 361-373
Badania włączone do analizy	
Castaigne 2012	Castaigne S., Pautas C., Terré C. i in., <i>Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study</i> , <i>Lancet</i> 2012, 379 (9825): 1508-1516
ChPL Mylotarg®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Mylotarg®</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
EMA AR 2018	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Mylotarg, EMA/155284/2018</i> , 2018, 1-138
Lambert 2019	Lambert J., Pautas C., Terré C. i in., <i>Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial</i> , <i>Haematologica</i> 2019, 104 (1): 113-119
Lambert 2014	Lambert J., Lambert J., Nibourel O. i in., <i>MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin</i> , <i>Oncotarget</i> 2014, 5 (15): 6280-6288
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka	
ADRReports 2019	European database of suspected adverse drug reaction reports, <i>Mylotarg®</i> , 22/06/2019, https://dap.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+224612 , (data dostępu: 27.06.2019 r.)
ChPL Mylotarg®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Mylotarg®</i>
EMA AR 2018	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Mylotarg, EMA/155284/2018</i> , 2018, 1-138
FDA Mylotarg® label	Food and Drug Administration, <i>Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin), label</i> , 4/2018

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[REDACTED]	[REDACTED]
WHO UMC 2019	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, <i>Mylotarg</i> ®, 2019, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 27.06.2019 r.)
