

INAR

A CERTARA COMPANY

Vyxeos®(CPX-351) w leczeniu  
nowo rozpoznanej ostrej białaczki  
szpikowej  
analiza efektywności klinicznej-  
*uzupełnienie*

Insytut Arcana sp. z o. o.

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel./Fax: +48 12 263 60 38

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, marzec 2020 r



## SPIS TREŚCI

1. Metodyka .....	5
2. Analiza efektywności klinicznej DAC vs DA w populacji chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką Szpikową.....	6
2.1. Wyniki wyszukiwania.....	6
2.2. Skuteczność kliniczna .....	6
2.3. Bezpieczeństwo .....	7
3. Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.....	10
4. Załączniki .....	14
4.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej dla DAC .....	14
4.2. Diagram wyszukiwania publikacji.....	17
4.3. Charakterystyka badań RCT dla dodatkowego komparatora.....	18
4.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	25
5. Piśmiennictwo .....	27
5.1. Badania włączone.....	27
5.1. Badania wykluczone .....	27

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy analizy efektywności klinicznej– Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: marzec 2020 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

**Dane kontaktowe:**

**Instytut Arcana sp. z o. o.**

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel./Fax: +48 12 263 60 38

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Jazz Pharmaceuticals*

## INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
AMSTAR	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i> )
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i> )
AML-MRC	Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>Acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPX-351	Vyxeos®
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DA	Schemat leczenia indukującego remisję wg PALG-AML1/2016 oraz PALG-AML2/2016 składający się z daunorubicyny i cytarabiny
DAC	Schemat leczenia indukującego remisję wg PALG-AML1/2016 oraz PALG-AML2/2016 składający się z daunorubicyny, cytarabiny i kładrybiny
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia(ang. <i>intention to treat analysis</i> )
mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
nd	Nie dotyczy
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i> ), interwencja (ang. <i>intervention</i> ), komparator (ang. <i>comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
r.	Rok
sAML	Wtórna ostra białaczka szpikowa (ang. <i>secondary acute myeloblastic leukemia</i> )
SCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplantation</i> )
tAML	Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (ang. <i>therapy-related acute myeloblastic leukemia</i> )
ww.	wyżej wymienione/wyżej wymienionych

## 1. METODYKA

W niniejszej części rozdziału przedstawiono jedynie elementy różnicujące względem schematu DAC (cytarabina, daunorubicyna, kladrybina). Sama metodologia przeprowadzenia przeglądu systematycznego (metodyka identyfikacji badań, ekstrakcja/opracowywanie danych, ocena jakości danych oraz analiza statystyczna) pozostała niezmienna i jest zgodna z wytycznymi AOTMiT i jest tożsama z tą przedstawioną w AKL dla Vyxeos®.

### 1.1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Vyxeos® vs DAC w omawianym wskazaniu, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w celu odnalezienia badań oceniających DAC vs DA, aby przez jedyny możliwy wspólny komparator (tj. DA) umożliwić wykonanie porównania pośredniego.

Poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do przeglądu dla komparatora sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu dla komparatora (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. <i>therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML</i> ) lub nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC</i> ) kwalifikujący się do leczenia intensywnego	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Schemat trójlewkowy składający się z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny (DAC)	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Schemat dwulewkowy składający się z daunorubicyny oraz cytarabiny (DA)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita remisja choroby;</li> <li>• Remisja choroby ogółem (CR + CRi);</li> <li>• Czas trwania remisji choroby;</li> <li>• Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT);</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Jakość życia</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Utrata z badania;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania opublikowane wyłącznie w postaci pełnego tekstu w języku polskim lub angielskim	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia



## 2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DAC VS DA W POPULACJI CHORYCH Z NOWO ROZPOZNANĄ OSTRĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ

### 2.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne *Pluta 2017*, *Hołowiecki 2004*, *Hołowiecki 2012* (IIA), porównujące efektywność kliniczną DAC vs DA w populacji chorych z nowo rozpoznaną AML. Szczegółowe charakterystyki badań przedstawiono w Załączniku w Tabeli 11, Tabela 12, Tabela 13.

### 2.2. Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników oceny skuteczności przeprowadzonej w ramach zidentyfikowanych badań. Ze względu na istotną heterogeniczność kliniczną pomiędzy badaniami (Tabela 5) nie przeprowadzono agregacji danych. Szczegółowe definicje analizowanych punktów końcowych przedstawiono w charakterystykach badań.

Tabela 2. Ocena skuteczności DAC vs DA – *Pluta 2017*, *Hołowiecki 2004*, *Hołowiecki 2012*

Rodzaj punktu końcowego/badanie	DAC	DA	HR (97,5% CI) Wartość p	
	Mediana (zakres)	Mediana (zakres)		
Przeżycie całkowite (OS)	<i>Pluta 2017</i>	8,6 (5,25-12,01)* miesiąca	9,1 (5,22-13,107)* miesiąca	p=0,64
	<i>Hołowiecki 2004</i>	3 letni OS: 34%	3 letni OS: 31%	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2012</i>	3 letni OS: 45% (4)* 24 (bd) miesiące	3 letni OS: 33% (4)* 14 (bd) miesiące	0,69 (0,5; 0,96) p=0,01
Przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS)	<i>Hołowiecki 2004</i>	3 letni LFS: 43%	3 letni LFS: 34%	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2012</i>	Bd	bd	p >0,05
Czas do nawrotu choroby	<i>Hołowiecki 2004**</i>	Nie osiągnięto	689 (25–922) di	p>0,05

\* wartość SD; \*\* 95% CI;

Wyniki przeprowadzonych badań, wskazują, iż jedynie w badaniu *Hołowiecki 2012* dodanie kładrybiny związane było z istotnym wzrostem prawdopodobieństwa przeżycia ogółem. W badaniu *Hołowiecki 2004* oraz *Pluta 2017* różnica w przeżyciu ogółem pomiędzy grupą pacjentów leczonych DAC a DA była nieistotna statystycznie. Pozostałe analizowane parametry tj. przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych nie różniło się istotnie pomiędzy grupą chorych przyjmujących DAC a ramieniem DA (*Hołowiecki 2004*, *Hołowiecki 2012*).

Warto tutaj również podkreślić, iż w badaniu *Pluta 2017* przeprowadzono analizę przeżycia całkowitego w podgrupie chorych z wtórną AML. Wyniki analizy w podgrupach nie wykazały aby schemat DAC w porównaniu do DA w sposób istotny statystycznie wydłużał przeżycie chorych ogółem (p=0,6). Podobnie w badaniu *Hołowiecki 2012* analiza w podgrupach AML-MDS nie wykazano, aby oszacowany przez autorów wskaźnik 3 letniego OS, który wynosił w grupie chorych poddanych terapii DAC - 20%, podczas gdy w ramieniu DA - 12% różnił się istotnie pomiędzy ramionami (p = 0,13).

Tabela 3. Ocena skuteczności DAC vs DA – *Pluta 2017, Hołowiecki 2004, Hołowiecki 2012*

Rodzaj punktu końcowego/badanie		DAC	DA	Wartość p
		n/N (%)	n/N (%)	
	<i>Hołowiecki 2004</i>	144/200 (72)	138/200 (69)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2012</i>	<b>150/222 (67,5)</b>	<b>118/211 (56)</b>	<b>p&lt;0,01</b>
Całkowita remisja choroby po I cyklu indukcji remisji	<i>Pluta 2017</i>	35/80 (44)	29/85 (34)	p=0,19
	<i>Hołowiecki 2004</i>	<b>27/200 (63,5)</b>	<b>(94/200 (47)</b>	<b>p=0,0009</b>
	<i>Hołowiecki 2012</i>	<b>138/222 (62)</b>	<b>107/211 (51)</b>	<b>p=0,02</b>
Częściowa remisja choroby	<i>Pluta 2017*</i>	8/80 (10)	11/85 (13)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004**</i>	25/200 (12,5)	34/200 (17)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2012</i>	1/222 (0,5)	0/211 (0)	p>0,05
Przeszczepienie HSCT	<i>Pluta 2017</i>	0/80 (0)	0/85 (0)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004</i>	68/200 (34)	72/200 (36)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2012</i>	9/222 (22)	40/211 (19)	p>0,05

\*w badaniu oceny remisji choroby w podziale na ramiona dokonano jedynie po I cyklu indukcji remisji; \*\*łącznie dla częściowej odpowiedzi na leczenie oraz braku odpowiedzi na leczenie

Wyniki przytoczonych badań wskazują, iż u pacjentów młodszych dodanie kladrybiny do schematu DA wiąże się z uzyskaniem istotnie częstszej całkowitej remisji choroby w porównaniu do samego DA (*Hołowiecki 2004, Hołowiecki 2012*). U chorych starszych nie wykazano, aby dołączenie kladrybiny związane było z istotny wzrostem częstości występowania całkowitej remisji choroby (*Pluta 2017*).

W przypadku pozostałych ocenianych powyżej punktów końcowych we wszystkich grupach wiekowych nie wykazano lepszej skuteczności w przypadku podania schematu DAC w porównaniu z DA.

### 2.3. Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe:

- Wczesna śmiertelność;
- Utrata z badania ogółem;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Okres obserwacji w badaniach wyniósł odpowiednio 6,4, 18 oraz 32,4 miesiąca.

Tabela 4. Ocena bezpieczeństwa DAC vs DA– *Pluta 2017, Hołowiecki 2004, Hołowiecki 2012*

Rodzaj punktu końcowego/badanie		DAC	DA	Wartość p
		n/N (%)	n/N (%)	
Wczesna śmiertelność	<i>Pluta 2017</i>	18/80 (23)	14/85 (17)	p=0,19
	<i>Hołowiecki 2004</i>	31/200 (15,5)	28/200 (14)	p>0,05
Utrata z badania ogółem	<i>Pluta 2017</i>	5/85 (5,8)	1/86 (1,2)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004</i>	0/200 (0)	0/200 (0)	NS

Rodzaj punktu końcowego/badanie		DAC	DA	Wartość p
		n/N (%)	n/N (%)	
Infekcje (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2004</i>	78 /200 (39)	68/200 (34)	p>0,05*
	<i>Hołowiecki 2012</i>	109/222 (49)	116/211 (55)	p>0,05
Zakażenia (II-IV stopnia)	<i>Pluta 2017</i>	71 /80 (88)	68/85 (80)	p>0,05
Trombocytopenia (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2004</i>	200/200 (100)	200/200 (100)	p>0,05
Granulocytopenia (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2004</i>	200/200 (100)	200/200 (100)	p>0,05
	<i>Pluta 2017</i>	85/85 (100)	80/80 (100)	p>0,05
Trombocytopenia (IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2012</i>	222/222 (100)	211/211 (100)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004</i>	8/200 (4)	8/200 (4)	p>0,05*
Krwawienia (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2012</i>	9/222 (4)	9/211 (4)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004</i>	24/200 (12)	16/200 (8)	p>0,05*
Zapalenie śluzówki (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2012</i>	64/222 (29)	49/211 (23)	p<0,05*
	<i>Hołowiecki 2004</i>	14/200 (7)	28/200 (14)	p<0,05*
Wymioty (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2012</i>	42/222 (19)	38/211 (18)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004</i>	18/200 (9)	14/200 (7)	p>0,05*
Biegunka (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2012</i>	36/222 (16)	34/211 (16)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004</i>	10/200 (5)	12/200 (6)	p>0,05*
Niewydolność wątroby (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2012</i>	27/222 (12)	19/211 (9)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004</i>	0/200 (0)	2/200 (1)	p>0,05*
Niewydolność nerek (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2012</i>	4/222 (3)	/6211 (2)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004</i>	4/200 (2)	6/200 (3)	p>0,05*
Niewydolność serca (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2012</i>	9/222 (4)	4/211 (2)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004</i>	0/200 (0)	2/200 (1)	p>0,05*
Polineuropatia (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2012</i>	4/222 (2)	4/211 (2)	p>0,05
	<i>Hołowiecki 2004</i>	106/200 (53)	94/200 (47)	p>0,05*
Łysienie (III/IV stopnia)	<i>Hołowiecki 2012</i>	173/222 (78)	173/211 (82)	p>0,05

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Pluta 2017*, podano iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Autorzy próby klinicznej *Hołowiecki 2004* wskazali, na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem wymiotów, które występowały istotnie częściej w grupie DA w porównaniu do DAC.



W publikacji *Hołowiecki 2012* autorzy wskazali, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem zapalenia śluzówki, które występowało istotnie częściej w grupie DA w porównaniu do DAC.

### 3. OCENA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze cechy badań zidentyfikowanych w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, celem oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 5. Analiza heterogeniczności badań Study 301 oraz badania Pluta 2017, Hołowiecki 2004, Hołowiecki 2012

Charakterystyka badania	Study 301		Pluta 2017		Hołowiecki 2004		Hołowiecki 2012**	
	Metodyka							
Metodyka badania (randomizacja, liczba ośrodków, zaślepienie)	RCT, MC, OL	RCT, MC	RCT, MC	RCT, MC	RCT, MC	RCT, MC	RCT, MC	RCT, MC
Utrata z badania, [%]	0,0	2,4	2,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Hipoteza badawcza	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority
Rodzaj przeprowadzonej analizy	ITT <sub>Sk,m</sub> ITT <sub>Bez</sub> ***	ITT <sub>Sk</sub> ,ITT <sub>Bez</sub>	ITT <sub>Sk</sub> ,ITT <sub>Bez</sub>	ITT <sub>Sk</sub> ,ITT <sub>Bez</sub>	ITT <sub>Sk</sub> ,ITT <sub>Bez</sub>	ITT <sub>Sk</sub> ,ITT <sub>Bez</sub>	ITT <sub>Sk</sub> ,ITT <sub>Bez</sub>	ITT <sub>Sk</sub> ,ITT <sub>Bez</sub>
Ocena jakości badania wg Cochrane Collaboration	niskie	umiarkowane	umiarkowane	umiarkowane	umiarkowane	umiarkowane	umiarkowane	umiarkowane
<b>Populacja</b>								
Wielkość populacji	309	171	171	400	400	441	441	441
Chorzy nowozdiagnozowani, [%]	100	100	100	100	100	100	100	100
t-AML, [%]	20,4	23,9*	23,9*	Bd	Bd	bd	bd	bd
AML z MDS, [%]	46,9	23,9*	23,9*	14	14	15,8	15,8	15,8
CMML, [%]	7,4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
De novo AML z kariotypem wykazującym nieprawidłowości wśród zielone z MDS, AML-MRC [%]	25,2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wiek chorych, mediana [w latach]	67,8 (60-75)^	66 (60-79)	66 (60-79)	45 (16-60)	45 (16-60)	47 (17 to 60)	47 (17 to 60)	47 (17 to 60)
<b>Interwencja wspólna</b>								

Charakterystyka badania	Study 301	Pluta 2017	Hołowiecki 2004	Hołowiecki 2012**
Dawkowanie DA w fazie indukcji remisji	Cytarabina: 100 mg/m <sup>2</sup> /d podawana przez 7 kolejnych dni we wlewie ciągłym Daunorubicyna: 60 mg/m <sup>2</sup> podawana dożylnie w dniu 1 oraz 3 cyklu (1 lub dwa cykle)	Cytarabina: 100 mg/m <sup>2</sup> /d podawana przez 7 kolejnych dni we wlewie ciągłym Daunorubicyna: 45 mg/m <sup>2</sup> podawana dożylnie w dniu 1 oraz 3 cyklu (1 lub 2 cykle)	Cytarabina: 200 mg/m <sup>2</sup> /d podawana przez 7 kolejnych dni we wlewie ciągłym Daunorubicyna: 60 mg/m <sup>2</sup> podawana dożylnie w dniu 1 oraz 3 cyklu (1 lub 2 cykle)	Cytarabina: 200 mg/m <sup>2</sup> /d podawana przez 7 kolejnych dni we wlewie ciągłym Daunorubicyna: 45 mg/m <sup>2</sup> podawana dożylnie w dniu 1 oraz 3 cyklu (1 lub 2 cykle)
Dawkowanie DA w fazie konsolidacji	Cytarabina: 100 mg/m <sup>2</sup> /d podawana przez 5 kolejnych dni we wlewie ciągłym Daunorubicyna: 60 mg/m <sup>2</sup> podawana dożylnie w dniu 1 oraz 2 cyklu	Cytarabina: 100 mg/m <sup>2</sup> /d podawana przez 5 kolejnych dni we wlewie ciągłym Mitoksantron: 6 mg/m <sup>2</sup> , podawany dożylnie w 1 oraz 2 dniu cyklu	1. <u>cykl</u> HAM Wysokie dawki cytarabiny podawane w ilości 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v./dobę (1–3, dzień cyklu) wraz z MITw dawce 10 mg/m <sup>2</sup> /dobę w 3-5 dniu cyklu 2. <u>cykl</u> Wysokie dawki cytarabiny podawane w ilości 2 g/m <sup>2</sup> i.v. co 12h w 1., 3., 5. dniu cyklu	1. <u>cykl</u> HAM Wysokie dawki cytarabiny podawane w ilości 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v./dobę (1–3, dzień cyklu) wraz z MITw dawce 10 mg/m <sup>2</sup> /dobę w 3-5 dniu cyklu 2. <u>cykl</u> Wysokie dawki cytarabiny podawane w ilości 2 g/m <sup>2</sup> i.v. co 12h w 1., 3., 5. dniu cyklu
Czas trwania obserwacji, mediana [miesiące]	20,7 (bd)	6,4 (0,03-61,3)	18 (bd)	32,4 (bd)
<b>Punkty końcowe<sup>^</sup></b>				
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od momentu randomizacji do zgonu (bez względu na przyczynę)	Czas od momentu randomizacji do zgonu (bez względu na przyczynę)	Czas od momentu randomizacji do zgonu (bez względu na przyczynę)	Czas od momentu randomizacji do zgonu (bez względu na przyczynę)
Całkowita remisja choroby (CR)	Zgodnie z kryteriami Cheson 2004	Zgodnie z kryteriami Cheson 2003	Zgodnie z kryteriami Cheson 2004	Zgodnie z kryteriami Cheson 2004
Częściowa remisja choroby (PR)	Zgodnie z kryteriami Cheson 2004	Zgodnie z kryteriami Cheson 2003	Zgodnie z kryteriami Cheson 2004	Zgodnie z kryteriami Cheson 2004
Bezpieczeństwo	Nie przedstawiono informacji odnośnie do zastosowanej kwasylfikacji	Zgodnie z klasyfikacją WHO	Zgodnie z klasyfikacją WHO	Zgodnie z klasyfikacją WHO

\* - do badania Pluta 2017 włączono chorych określonych jako populacja z wtórną AML wg definicji byli to chorzy z zależną od terapii AML (powstała w wyniku terapii guzów litych), chorzy z udokumentowaną historią MDS oraz MPN, \*\*w badaniu Hołowiecki 2012 przedstawiono jedynie dane dla dwóch ramion DAC vs DA; \*\*\* zmodyfikowana ITT pacjenci zrandomizowano, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; ^ przeprowadzono jedynie w oparciu o zbieżne punkty końcowe; ^ średnia



Analizując metodykę badań zidentyfikowanych celem analizy pośredniej należy uznać, iż ogólne założenia metodologiczne zidentyfikowanych badań są zbliżone. Wszystkie badania to wieloośrodkowe próby kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z dużym prawdopodobieństwem w schemacie otwartym. W większości badań nie utracono chorych, wyjątek stanowi badanie *Pluta 2017* gdzie odsetek ten był niewielki i wynosił 2,4%.

W próbie klinicznej *Study 301* zastosowano ocenę efektywności zgodnie z regułą ITT lub zmodyfikowaną regułą ITT (w przypadku oceny bezpieczeństwa), podczas gdy w badaniach dla komparatora, w domyśle należy uznać, iż zarówno do analizy skuteczności jak i bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych, którzy zostali przydzieleni do poszczególnych ramion badania. Wszystkie zidentyfikowane badania przeprowadzono w metodyce *superiority*.

Analizując kryteria włączenia chorych do zidentyfikowanych badań widoczne jest, iż w badaniu *Study 301* włączeniu do badania podlegali jedynie chorzy określani w ramach pięciu podtypów AML, charakteryzujących się odmienną biologią choroby i złymi rokowaniami, podczas gdy w badaniach dla komparatora populację stanowili chorzy z nowo rozpoznaną AML, niezawężoną do podtypów AML objętych badaniem *Study 301*. Do badania *Pluta 2017* włączono zarówno chorych z populacją *de novo* AML jak również chorych z tzw. wtórną AML, która zdefiniowano jako chorzy z: 1) zależną od terapii AML, 2) chorzy z udokumentowaną historią MDS oraz MPN. W badaniach *Hołowiecki 2004* oraz *Hołowiecki 2012* oceniających skuteczność schematu DAC vs DA włączono podgrupę chorych z udokumentowaną historią MDS, a odsetek chorych ze wspomnianym podtypem AML wynosił w badaniu *Hołowiecki 2004* – 14%, podczas gdy w próbie klinicznej *Hołowiecki 2012* – 15,8%

**Nieznane jest czy i jeśli tak to w jakiej części populacja chorych objęta badaniami *Hołowiecki 2004* oraz *Hołowiecki 2012* to chorzy reprezentujący pozostałe podtypy AML, analizowane w ramach badania *Study 301*, tj. CMML, t-AML oraz *de novo* AML z karyotypem wykazującym określone nieprawidłowości współdzielone z MDS.**

Porównując dawkowanie schematu DA widoczne są różnice w dawce pomiędzy badaniami już w fazie samej indukcji remisji. W badaniu *Study 301* dawkowanie DA w fazie indukcji remisji było następujące: cytarabina: 100 mg/m<sup>2</sup>/d podawana przez 7 kolejnych dni we wlewie ciągłym, daunorubicyna: 60 mg/m<sup>2</sup> podawana dożylnie w dniu 1 oraz 3 cyklu, w badaniu *Pluta 2017* dawka daunorubicyny wynosiła jedynie 45 mg/m<sup>2</sup> p.c. podczas gdy w badaniach *Hołowiecki 2004*, *Hołowiecki 2012* dawka cytarabiny była dwukrotnie większa (200 mg/m<sup>2</sup>/d). Co więcej schematy zastosowane w fazie konsolidacji remisji jak i w późniejszych fazach leczenia (podtrzymanie efektu) były również rozbieżne.

Okres obserwacji w badaniach wynosił odpowiednio dla badania *Study 301* 20,7 miesiące, podczas gdy w badaniach dla komparatora w próbie klinicznej *Pluta 2017* – 6,4 miesiąca, w pozostałych publikacjach 18 oraz 32,4 miesiące (*Hołowiecki 2004* oraz *Hołowiecki 2012*).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w próbie klinicznej *Study 301* oraz *Hołowiecki 2012* było przeżycie całkowite, podczas gdy w badaniach *Hołowiecki 2004* i *Pluta 2017* całkowita remisja choroby.

W pozostałe wspólne punkty końcowe z zakresu skuteczności ograniczały się jedynie do przeszczepienia HSCT.

Punkty końcowe analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu *Study 301* zaprezentowane w podziale na zdarzenia w stopniu nasilenia I i II jak również III-V podczas gdy oceny bezpieczeństwa w badaniach dla schematu DAC vs DA dokonano w oparciu o kryteria zgodne z WHO w większości przypadków z wyszczególnieniem kategorii III – IV stopniu nasilenia.

Podsumowując, biorąc pod uwagę istotne różnice w zakresie:

- populacji chorych włączonych do badania *Study 301* i badań dla komparatora;
- istnienie rozbieżności w zakresie dawkowania DA (potencjalny wspólny komparator);



odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego, uznając, iż ze względu na tak istotną heterogeniczność wyciągnięcie wiarygodnych wniosków co do porównywalności ocenianych interwencji jest niemożliwe. Stwierdzenie istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniem *Study 301* a badaniami dla komparatora stanowi niepodważalny argument braku podstaw merytorycznych do przeprowadzenia w tym przypadku porównania pośredniego.

## 4. ZAŁĄCZNIKI

### 4.1.Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej dla DAC

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed dla DAC

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR "acute myeloid leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR AML OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute nonlymphocytic leukemia"	85743
2.	Cladribine[Mesh] OR cladribine OR 2-CDA OR 2-Chloro-2'-deoxy-beta-adenosine OR 2-Chloro-2'-deoxyadenosine OR 2-Chloro-6-amino-9- (2-deoxy-beta-D-erythropentofuranosyl) purine OR 2-Chlorodeoxyadenosine OR adenosine, 2-chloro-2'-deoxy-) OR BRN 0624220 OR ccris 9374 OR chlorodeoxyadenosine OR cladribine OR hsdh 7564 OR leustatin OR NSC 105014 OR NSC 105014-F OR RWJ 26251 OR UNII-47M74X9YT5	7561
3	#1 AND #2	1027

Data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2020 r.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla DAC (przez platformę OVID)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Leukemia, Myeloid, Acute] Emtree	38891
2.	"acute granulocytic leukemia"	59114
3	"acute myeloblastic leukemia"	16717
3.	acute myeloid leukemia.mp	56077
4.	acute myelocytic leukemia.mp.	1214
5.	aml.mp.	62774
6.	acute myelogenous leukemia.mp	7755
7.	acute nonlymphocytic leukemia.mp.	3115
8.	OR/#1-7	127301
9.	cladribine (6785)	6785
10.	(cladribine or "2 cda" or "2 chloro 2 deoxy beta adenosine" or "2 chloro 2 deoxyadenosine" or "2-chloro-6-amino-9-2-deoxy-beta-d-erythropentofuranosyl purine" or "2 chlorodeoxyadenosine" or (adenosine adj1 2-chloro-2-deoxy) or "brn 0624220" or "ccris 9374" or chlorodeoxyadenosine or cladribine or "hsdh 7564" or leustatin\$ or "nsc 105014" or "nsc 105014-f" or "rwj 26251" or "unii 47m74x9yt5").mp	7121
11.	#9 OR #10	7171

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
12.	#8 AND #10	1059

Data ostatniego wyszukiwania: 20.03.2020 r.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* dla DAC

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Leukemia, Myeloid, Acute]	3458
2.	"acute myeloid leukemia"	3458
3	"acute myelocytic leukemia"	73
3.	AML	3936
4.	"acute myelogenous leukemia"	513
5.	acute nonlymphocytic leukemia"	125
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	56261
7.	MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees	94
8.	Cladribine	352
9.	"2 Chlorodeoxyadenosine"	39
10.	"CCRS 9374"	0
11.	"2 CDA"	0
12.	"BRN 0624220"	0
13.	"Adenosine, 2 chloro 2' deoxy"	0
14.	"2-Chloro-2'-deoxy-beta-adenosine"	0
15.	"2 Chloro 6 amino 9 (2 deoxy beta D erythropentofuranosyl)purine"	0
16.	"2 Chloro 2' deoxyadenosine"	11
17.	Chlorodeoxyadenosine	41
18.	Cladarabine	0
19.	"HSDB 7564"0	0
20.	Leustatin	4

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	"NSC 105014"	0
22.	"NSC 105014-F"	0
23.	"RWJ 26251"	0
24.	UNII-47M74X9YT5	0
25.	OR/ #8-24	382
26.	#6 AND #25	70

Data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2020 r.

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials***

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cladribine AND acute myeloid leukemia	45

Data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2020 r.

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu***

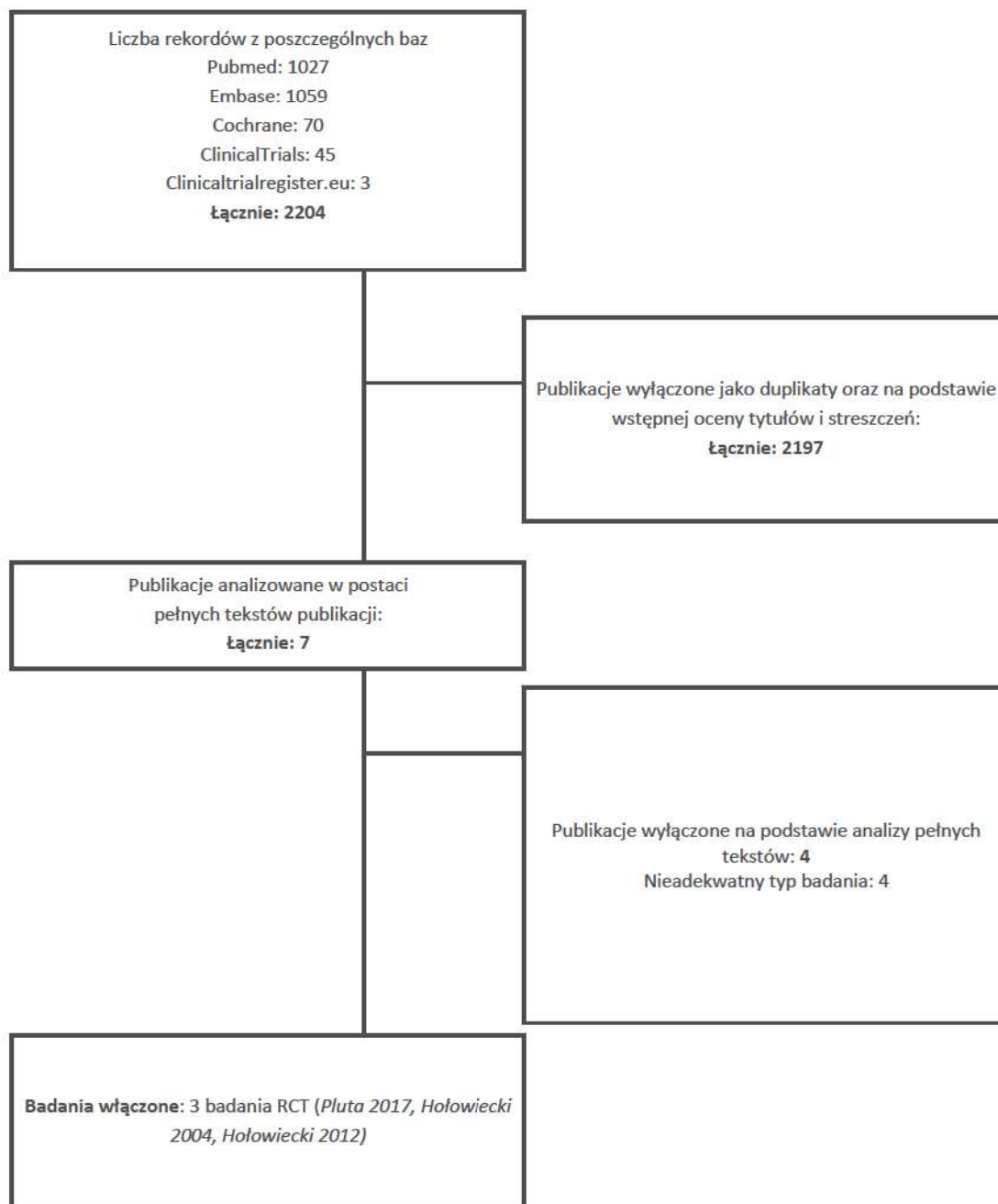
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cladribine AND acute myeloid leukemia	3

Data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2020 r.



## 4.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): DAC



### 4.3. Charakterystyka badań RCT dla dodatkowego komparatora

Tabela 11. Charakterystyka badania *Pluta 2017*

Badanie	<i>Pluta 2017</i>	
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania)	
Podtyp wg AOTMIT	IIA	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (17)	
Metodyka	Typ badania	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT
	Opis randomizacji	Randomizacja do dwóch grup w stosunku 1:1. Randomizacja komputerowa z zastosowaniem procedury centralnej.
	Zasłepienie	Brak informacji
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>I-rzędowe:</u> Odsetek pacjentów z całkowitą remisją (CR) po 1. cyklu leczenia indukującego	
Analiza ITT	Nie podano informacji	
Utrata pacjentów z badania	6/171 (3,5%)	
Źródła finansowania	<i>Grant z Medical University of Lodz (No. 503/1-093-01/503-11-003)</i>	
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Pluta 2017</i>	
Identyfikatory badania	Brak	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci (w wieku od 60 do 80 lat);</li> <li>• Nowo rozpoznana AML;</li> <li>• Status sprawności ogólnej wg ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>• Brak poważnych chorób współistniejących (wskaźnik Charlson <math>\leq 2</math>);</li> <li>• Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostra białaczka promielocytowa</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze)</b>		
Cecha populacji/parametr	DAC	DA
Liczebność populacji	51	47
Płeć, M/K, [%]	44/36	42/43
Wiek, mediana (zakres) [lata]	66 (60-79)	66 (60-79)

AML <i>de novo</i> , [%]	68	86	
Wtórna AML, [%]	32	14	
Klasyfikacja FAB, [%]	M0	7,8	4,8
	M1	26	27,4
	M2	32,5	32,1
	M4	27,3	27,4
	M5	6,5	6,0
	M6	0	2,4
	M7	0	0
Kariotyp, [%]	Korzystny	3,8	6,6
	Pośredni	73,6	73,8
	Niekorzystny	22,6	19,7
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
	<b>DAC</b>	<b>DA</b>	
Dawkowanie, częstość i sposób podania interwencji - faza indukcji remisji	<u>DAC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 45 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 100 mg/m<sup>2</sup> c.i./dobę (1–7. dzień cyklu)</li> <li>CL: 5 mg/m<sup>2</sup>/dobę (1–5. dzień cyklu)</li> </ul>	<u>DA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 45 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 100 mg/m<sup>2</sup> c.i./dobę (1–7. dzień cyklu)</li> </ul>	
Okres leczenia	1 lub 2 cykle	1 lub 2 cykle	
Dawkowanie, częstość i sposób podania interwencji - faza leczenia konsolidującego	<ul style="list-style-type: none"> <li>AraC: 100 mg/m<sup>2</sup> c.i./dobę (1–5. dzień cyklu)</li> <li>MiT: 6 mg/m<sup>2</sup> i.v. (1-2 dzień cyklu)</li> </ul>		
Okres leczenia	1 cykl		
Dawkowanie, częstość i sposób podania interwencji - faza leczenia podtrzymującego	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 30 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–2. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 100 mg/m<sup>2</sup> c.i./dobę (1–5. dzień cyklu)</li> <li>oraz</li> <li>Tioguanina 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. BID (1-5 dzień cyklu)</li> <li>AraC: 100 mg/m<sup>2</sup> c.i./dobę (1–5. dzień cyklu)</li> </ul>		
Okres leczenia	6 cykli		
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>			
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>		
Przeżycie całkowite (OS)	Przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu		
Przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS)	Przeżycie wolne od białaczki (LFS) definiowane jako czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu w czasie CR,		
Całkowita remisja (CR)	Całkowita remisja (CR) po 1. cyklu leczenia indukującego oraz ogółem po leczeniu indukującym definiowana jako poziom ANC $\geq 1,8 \times 10^9/L$ , PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ , <5% blastów w szpiku kostnym, nieobecne blasty we krwi obwodowej, brak chorób pozaszpikowych oraz poziom hemoglobiny (Hb) $\geq 6,8$ mmol/l przed rozpoczęciem terapii konsolidującej		

Toksyczność hematologiczna oraz niehematologiczna	Toksyczność terapii (kryteria WHO)	
<b>Tabela 12. Charakterystyka badania Hołowiecki 2004</b>		
<b>Badanie</b>	<b>Hołowiecki 2004</b>	
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania)	
Podtyp wg AOTMIT	IIA	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Randomizowane, badanie III fazy w układzie grup równoległych.
	<b>Opis randomizacji</b>	Randomizacja centralna 1:1, ze stratyfikacją ze względu na wiek (<40 vs ≥40 lat), ośrodki badawcze oraz podtypy FAB
	<b>Zaślepienie</b>	Nie podano informacji
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: Odsetek pacjentów z całkowitą remisją (CR) po 1. cyklu leczenia indukującego	
Analiza ITT	bd	
Utrata z badania pacjentów	Żaden pacjent nie został wycofany z badania, nie podano informacji o zaprzestaniu terapii	
Źródła finansowania	<i>Komitet Badań Naukowych (częściowe wsparcie przez grant)</i>	
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Hołowiecki 2004</i>	
Identyfikatory badania	<i>Brak</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdiagnozowane AML wg klasyfikacji FAB (dopuszczalne występowanie w przeszłości zespołu mielodysplastycznego);</li> <li>• Oznaczenie immunofenotypów;</li> <li>• Wiek: 16–60 lat;</li> <li>• Uzyskanie świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu;</li> <li>• Pobranie próbek krwi do badań cytogenetycznych oraz biologii molekularnej</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podtyp M3 w klasyfikacji FAB z rearanżacją PML/RAR-α i/lub t(15;17);</li> <li>• Niski stan sprawności (&lt;40% wg skali Karnofsky'ego);</li> <li>• Upřednio stosowana chemioterapia lub radioterapia bez względu na powód;</li> <li>• Poważne zaburzenia czynności narządów;</li> <li>• Cięża</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze)</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>DAC</b>	<b>DA</b>
Liczebność populacji	200	200
Płeć, M/K, [%]	51/49	53/47



Wiek, mediana, [lata (zakres)]	44 (16–60)	46 (17–60)	
WBC w momencie diagnozy, [ $\times 10^9/L$ ; mediana (zakres)]	18,5 (0,7–438,5)	23,6 (0,8–500)	
Zespół mielodysplastyczny w wywiadzie, [%]	15%	14%	
Hepatomegalia, [%]	24%	28%	
Splenomegalia, [%]	22%	25%	
Limfadenopatia, [%]	28%	28%	
Podtyp mutacji FLT3, [%]	TKD	bd	Bd
	ITD	bd	Bd
Mutacja NPM1, [%]	bd	Bd	
Klasyfikacja FAB, [%]	M0	4	5
	M1	25	21
	M2	28	30
	M4	34	35
	M5	7	7
	M6	3	2
	M7	1	1
Kariotyp, [%]	Korzystny	8	14
	Pośredni	41	38
	niekorzystny	13	10
	Nieokreślony	39	39
Charakterystyka interwencji			
	DAC	DA	
Dawkowanie, częstość i sposób podania interwencji - faza indukcji remisji	<u>DAC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 200 mg/m<sup>2</sup> c.i./dobę (1–7. dzień cyklu)</li> <li>CL: 5 mg/m<sup>2</sup>/dobę (1–5. dzień cyklu)</li> </ul> <u>CLAG:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>CL: 5 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–5. dzień cyklu)</li> <li>HD AraC: 2 g/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–5. dzień cyklu)</li> </ul>	<u>DA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 200 mg/m<sup>2</sup> c.i./dobę (1–7. dzień cyklu)</li> </ul> <u>CLAG:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>CL: 5 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–5. dzień cyklu)</li> <li>HD AraC: 2 g/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–5. dzień cyklu)</li> <li>G-CSF: 5 µg/kg/dobę (0–5. dzień cyklu)</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF: 5 µg/kg/dobę (0–5. dzień cyklu)</li> </ul>	
Okres leczenia	1 lub 2 cykle	1 lub 2 cykle
Dawkowanie, częstość i sposób podania interwencji - faza leczenia konsolidującego	<u>HAM (1. cykl leczenia konsolidującego):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>HD AraC: 1,5 g/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu)</li> <li>MIT: 10 mg/m<sup>2</sup>/dobę (3–5. dzień cyklu)</li> </ul> <u>HD AraC + CL (2. cykl leczenia konsolidującego):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>HD AraC: 2 g/m<sup>2</sup> i.v. co 12h (1., 3., 5. dzień cyklu)</li> <li>CL: 5 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1., 3., 5. dzień cyklu)</li> </ul>	<u>HAM (1. cykl leczenia konsolidującego):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>HD AraC: 1,5 g/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu)</li> <li>MIT: 10 mg/m<sup>2</sup>/dobę (3–5. dzień cyklu)</li> </ul> <u>HD AraC (2. cykl leczenia konsolidującego):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 g/m<sup>2</sup> i.v. co 12h (1., 3., 5. dzień cyklu)</li> </ul>
Okres leczenia	bd	Bd
Dawkowanie, częstość i sposób podania interwencji - faza dalszego leczenia	<u>DAC oraz 6-tioguanina + AraC + CL (na zmianę co 2. mies.):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 45 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 100 mg/m<sup>2</sup> s.c. co 12h (1–5. dzień cyklu)</li> <li>6-tioguanina: 100 mg/m<sup>2</sup> p.o./dobę (1– 5. dzień cyklu)</li> <li>CL: 5 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu, tylko podczas pierwszych 4 mies. Leczenia)</li> </ul>	<u>DA oraz 6-tioguanina + AraC (na zmianę co 2. mies.):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 45 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 100 mg/m<sup>2</sup> s.c. co 12h (1– 5. dzień cyklu)</li> <li>6-tioguanina: 100 mg/m<sup>2</sup> p.o./dobę (1– 5. dzień cyklu)</li> </ul>
Okres leczenia	2 lata	2 lata
Okres obserwacji	Mediana: 18 miesięcy	Mediana: 18 miesięcy
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
Punkt końcowy	Definicja	
Całkowita remisja (CR)	Całkowita remisja (CR) po 1. cyklu leczenia indukującego oraz ogółem po leczeniu indukującym definiowana jako poziom ANC $\geq 1,8 \times 10^9/L$ , PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ , $< 5\%$ blastów w szpiku kostnym, nieobecne blasty w krwi obwodowej, brak chorób pozaszpikowych oraz poziom hemoglobiny (Hb) $\geq 6,8$ mmol/l przed rozpoczęciem terapii konsolidującej	
Przeżycie całkowite (OS)	Przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu	
Przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS)	Przeżycie wolne od białaczki (LFS) definiowane jako czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu w czasie CR,	
Toksyczność hematologiczna oraz niehematologiczna	Toksyczność terapii (kryteria WHO)	

FLT3 – mutacje w genie FLT3 (locus 13q12) kodującym receptorową kinazę tyrozynową FLT3 (ang. fms-like tyrosine kinase 3); FLT3 ITD/TKD – stała aktywacja receptora FLT3, której przyczyną jest wewnętrznie tandemowa duplikacja (ITD, ang. internal tandem duplication) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. tyrosine kinase domain); HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina (ang. high dose cytarabine); i.v. – podanie dożylne (ang. intravenous); MIT – mitoksantron; PLT – płytki krwi (trombocyty); PML – gen białaczki promielocytowej (ang. promyelocytic leukemia); RAR- $\alpha$  – receptor kwasu retinowego alfa (ang. retinoic acid receptor alpha); p.o. – podanie doustne (ang. per os); s.c. – podanie przezskórnie (ang. subcutaneously); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Tabela 13. Charakterystyka badania Hołowiecki 2012

Badanie	Hołowiecki 2012
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania)

Podtyp wg AOTMiT	II A	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy w układzie grup równoległych.
	Opis randomizacji	Randomizacja centralna 1:1:1, ze stratyfikacją wykonaną za pomocą techniki minimalizacji ze względu na wiek (<40 vs ≥40 roku życia) oraz ośrodki badawcze
	Zaślepienie	Brak informacji
	Hipoteza badawcza	Superiority
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: Przeżycie całkowite (OS)	
Analiza ITT	Nie podano informacji	
Utrata pacjentów z badania	Nie podano informacji o utracie z badania i zaprzestaniu terapii	
Źródła finansowania	Komitet Badań Naukowych (częściowe wsparcie przez grant)	
Publikacje do badania/inne źródła	Hołowiecki 2012	
Identyfikatory badania	Brak	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowane AML wg klasyfikacji FAB (dopuszczalne występowanie w przeszłości zespołu mielodysplastycznego);</li> <li>Oznaczenie immunofenotypów;</li> <li>Wiek: 16–60 lat;</li> <li>Uzyskanie świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu;</li> <li>Pobranie próbek krwi do badań cytogenetycznych oraz biologii molekularnej</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>APL z rearanżacją PML/RAR-α i/lub t(15,17);</li> <li>Niski stan sprawności (&lt;40% wg skali Karnofsky'ego);</li> <li>Uprzednio stosowana chemioterapia lub radioterapia bez względu na powód;</li> <li>Poważne zaburzenia czynności narządów;</li> <li>Ciąża</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze)</b>		
Cecha populacji/parametr	DAC	DA
Liczebność populacji	222	211
Płeć, M/K, [%]	50/50	51/49
Wiek, mediana, [lata (zakres)]	48 (18–60)	47 (18–60)
WBC w momencie diagnozy, [x10 <sup>9</sup> /L; mediana (zakres)]	13,5 (0,78–338)	14,4 (0,2–292)
Zespół mielodysplastyczny w wywiadzie, [%]	13	14
Hepatomegalia, [%]	15	15
Splenomegalia, [%]	31	21



Limfadenopatia, [%]		23	16
Klasyfikacja FAB, [%]	M0	6	6
	M1	21	23
	M2	36	36
	M4	26	24
	M5	7	9
	M6	3	3
	M7	1	1
Kariotyp, [%]	Korzystny	8	7
	Pośredni	52	50
	Niekorzystny	16	16
	Nieokreślony	24	27
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
		<b>DAC</b>	<b>DA</b>
Dawkowanie, częstość i sposób podania interwencji - faza indukcji remisji	<u>DAC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 200 mg/m<sup>2</sup> c.i./dobę (1–7. dzień cyklu)</li> <li>CL: 5 mg/m<sup>2</sup>/dobę (1–5. dzień cyklu)</li> </ul>	<u>DA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 200 mg/m<sup>2</sup> c.i./dobę (1–7. dzień cyklu)</li> </ul>	
Okres leczenia	1 lub 2 cykle	1 lub 2 cykle	
Dawkowanie, częstość i sposób podania interwencji - faza leczenia konsolidującego	<u>HAM (1. cykl leczenia konsolidującego):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>HD AraC: 1,5 g/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu)</li> <li>MIT: 10 mg/m<sup>2</sup>/dobę (3–5. dzień cyklu)</li> </ul> <u>HD AraC (2. cykl leczenia konsolidującego):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>HD AraC: 2 g/m<sup>2</sup> i.v. co 12h (1., 3., 5. dzień cyklu)</li> </ul>	<u>HAM (1. cykl leczenia konsolidującego):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>HD AraC: 1,5 g/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1–3. dzień cyklu)</li> <li>MIT: 10 mg/m<sup>2</sup>/dobę (3–5. dzień cyklu)</li> </ul> <u>HD AraC (2. cykl leczenia konsolidującego):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 g/m<sup>2</sup> i.v. co 12h (1., 3., 5. dzień cyklu)</li> </ul>	
Okres leczenia	2 cykle	2 cykle	
Dawkowanie, częstość i sposób podania interwencji - faza dalszego leczenia	<u>DA oraz 6-tioguanina + AraC (na zmianę co 2. mies.):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 45 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 100 mg/m<sup>2</sup> s.c. co 12h (1–5. dzień cyklu)</li> <li>6-tioguanina: 100 mg/m<sup>2</sup> p.o./dobę (1–5. dzień cyklu)</li> </ul>	<u>DA oraz 6-tioguanina + AraC (na zmianę co 2. mies.):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 45 mg/m<sup>2</sup> i.v./dobę (1. dzień cyklu)</li> <li>AraC: 100 mg/m<sup>2</sup> s.c. co 12h (1–5. dzień cyklu)</li> <li>6-tioguanina: 100 mg/m<sup>2</sup> p.o./dobę (1–5. dzień cyklu)</li> </ul>	



Okres leczenia	2 lata	2 lata
Okres obserwacji	Mediana: 32,4 mies	Mediana: 32,4 mies
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
Punkt końcowy	Definicja	
Całkowita remisja (CR)	Całkowita remisja (CR) po 1. cyklu leczenia indukującego oraz ogółem po leczeniu indukującym definiowana jako poziom ANC $\geq 0,5 \times 10^9/L$ , PLT $\geq 50 \times 10^9/L$ oraz brak konieczności transfuzji płytek krwi,	
Przeżycie całkowite (OS)	Przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu	
Przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS)	Przeżycie wolne od białaczki (LFS) definiowane jako czas od momentu osiągnięcia CR do nawrotu choroby lub zgonu w czasie CR	
Toksyczność	Toksyczność terapii (kryteria WHO)	

FLT3 – mutacje w genie FLT3 (locus 13q12) kodującym receptorową kinazę tyrozynową FLT3 (ang. fms-like tyrosine kinase 3); FLT3 ITD/TKD – stała aktywacja receptora FLT3, której przyczyną jest wewnątrzrandemowa duplikacja (ITD, ang. internal tandem duplication) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. tyrosine kinase domain); HAM – wysokodawkowa cytarabina + mitoksantron; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina (ang. high dose cytarabine); i.v. – podanie dożylnie (ang. intravenous); MIT – mitoksantron; PLT – płytki krwi (trombocyty); PML – gen białaczki promielocytowej (ang. promyelocytic leukemia); RAR- $\alpha$  – receptor kwasu retinowego alfa (ang. retinoic acid receptor alpha); p.o. – podanie doustne (ang. per os); s.c. – podanie przezskórnie (ang. subcutaneously); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

#### 4.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT włączonych do analizy głównej zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” dla Pluta 2017

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	Badania	Pluta 2017
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niejasne (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niejasne (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT włączonych do analizy głównej zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” dla Hołowiecki 2004

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	Badania	Hołowiecki 2004
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niejasne (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niejasne (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT włączonych do analizy głównej zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” dla Hołowiecki 2012

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	Badania	Hołowiecki 2012
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niejasne (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niejasne (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Niskie (+)

## 5. PIŚMIENNICTWO

### 5.1. Badania włączone

1. Pluta A, Robak T, Wrzesien-Kus A, Katarzyna Budziszewska B, et al. 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. *Am J Hematol.* 2017 Apr;92(4):359-366
2. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10;30(20):2441-8.
3. Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, et al. Polish Adult Leukemia Group (PALG). 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 May;18(5):989-97.

### 5.1. Badania wykluczone

4. Appelbaum FR (2012) Haematological cancer: the rule of three in AML induction—is cladribine the answer? *Nat Rev Clin Oncol*9(7):376–377. **(n. typ badania)**
5. RAnžej Doma S, Škerget M, Pajič T, Sever M. Improved survival of AML patients by addition of cladribine to standard induction chemotherapy. *Ann Hematol.* 2020 Mar;99(3):519-525. **(n. typ badania)**
6. Qasrawi, A., Bahaj, W., Qasrawi, L., Abughanimeh, O., Foxworth, J., & Gaur, R. (2018). Cladribine in the remission induction of adult acute myeloid leukemia: where do we stand? *Annals of Hematology.* doi:10.1007/s00277-018-3562-8. **(n. typ badania)**
7. Holowiecki J, Robak T, Kyrzcz-Krzemień S, Grosicki S, Wrzesień-Kus A, Hellmann A, Skotnicki A, Jędrzejczak W, Konopka L, Zdziarska B (2002) Daunorubicin, cytarabine and 2-CdA (DAC-7) for remission induction in Bde novo adult acute myeloid leukemia patients. Evaluation of safety, tolerance and antileukemic activity. *Acta Haematol Pol* 33(2):239–247. **(n. typ badania)**