



IGNORANTIA NOCET

Xospata[®] (gilterytytib) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 28.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

28 kwietnia 2021 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.11.2021.AZ.2 z dnia 8 kwietnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 30 października 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	16
2. Metodyka.....	16
3. Przegląd systematyczny	18
3.1. Źródła danych	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	19
3.3. Ocena jakości badań.....	19
3.4. Strategia wyszukiwania	19
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	21
3.6. Badania włączone	24
3.6.1. Opracowania wtórne	27
3.6.2. Badania pierwotne	27
3.6.3. Dodatkowe publikacje	45
3.7. Ocena homogeniczności.....	46
3.8. Ekstrakcja danych.....	47
3.10. Ocena jakości informacji	49
3.11. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	52
3.12. Ocena skuteczności gilterytynibu w porównaniu z chemioterapią ratunkową na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	56
3.12.1. Przeżycie całkowite.....	57

3.12.2. Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń	72
3.12.3. Odpowiedź na leczenie	76
3.12.4. Przeżycie wolne od białaczki.....	88
3.12.5. Wskaźnik transplantacji.....	89
3.12.6. Wskaźnik transfuzji	91
3.12.7. Jakość życia.....	92
3.13. Ocena skuteczności gilterytynibu na podstawie badania <i>Yilmaz 2020</i>	101
3.13.1. Odpowiedź na leczenie	102
3.14. Ocena bezpieczeństwa gilterytynibu w porównaniu z chemioterapią ratunkową na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	103
3.14.1. Zgony	104
3.14.2. TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu	105
3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z badanym lekiem	108
3.14.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z badanym lekiem	111
3.14.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	119
3.14.6. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).....	124
3.14.7. Parametry laboratoryjne	142
3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	144
3.15.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2019</i>	144
3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	145

3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	145
3.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	153
3.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	159
3.16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	160
4. Ograniczenia.....	162
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	166
6. Dyskusja	174
7. Załączniki.....	183
7.1. Ocena skuteczności gilterytynibu na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>	183
7.1.1. Przeżycie całkowite.....	183
7.1.2. Odpowiedź na leczenie	186
7.1.3. Zanik mutacji FLT3-ITD.....	189
7.2. Ocena bezpieczeństwa gilterytynibu na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>	190
7.2.1. Zgon.....	190
7.2.2. Ciężkie działania niepożądane	191
7.2.3. Działania niepożądane	191
7.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	194
7.2.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	194
7.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	228
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	232
7.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	235
7.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	236

7.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	238
7.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	240
7.8.1. Badanie <i>ADMIRAL</i>	240
7.8.2. Badanie <i>CHRYSALIS</i>	248
7.8.3. Badanie <i>Yilmaz 2020</i>	252
7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	255
7.10. Skale oceny jakości badań.....	265
7.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	271
7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	272
8. Spis tabel	274
9. Spis rysunków	280
10. Bibliografia.....	281

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5HT ₁ R	receptor 5-hydroksytryptaminowy 1
5HT ₂ BR	receptor 5-hydroksytryptaminowy 2B
EQ-5D-5L	ang. <i>EuroQol Group-5 Dimension-5 Level</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ALB	albuminy
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
b/d	brak danych
BFI	ang. <i>Brief Fatigue Inventory</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia
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
ChR	chemioterapia ratunkowa
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CK	kinaza kreatynowa
CLAG-M	kladrybina; cytarabina; mitoksantron; G-CSF
CR	ang. <i>complete remission</i> – całkowita remisja
CR/CRh	ang. <i>complete remission and complete remission with partial hematological recovery</i> – całkowita remisja i całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną
CRc	ang. <i>composite complete remission</i> - złożona odpowiedź na leczenie, suma CR, CRi i CRp
CRh	ang. <i>complete remission with partial hematological recovery</i> – całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną
CRi	ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną

Skrót	Rozwinięcie
CRp	ang. <i>complete remission with incomplete platelet recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi
DLT	ang. <i>dose-limiting toxicity</i> – toksyczność limitująca dawkę
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
ELN	ang. <i>European LeukemiaNet</i> – Europejska Sieć Białaczkowa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i> – Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów - Ogółem
FACT-Leu	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia</i> – Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów - Białaczka
FACT-Leu LeuS	ang. <i>FACT-Leu Leukemia sub-scale</i> – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. oceny objawów związanych z białaczką
FACT-Leu TOI	ang. <i>FACT-Leu Trial Outcome Index</i> – Indeks wyników badania kwestionariusza FACT-Leu
FACT- Leu PWB	ang. <i>FACT-Leu Physical Well-Being</i> – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. samopoczucia fizycznego
FACT-Leu EWB	ang. <i>FACT-Leu Emotional Well-Being</i> – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. funkcjonowania emocjonalnego
FACT-Leu FWB	ang. <i>FACT- Leu Functional Well-Being</i> – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. funkcjonowanie w życiu codziennym
FACT-Leu SWB	ang. <i>FACT-Leu Social Well-Being</i> – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. funkcjonowania społecznego
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja objęta analizą (statystyczną)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja Żywności i Leków
FLAG-IDA	fludarabina; cytarabina; idarubicyna; G-CSF
FLT3	ang. <i>FMS-like tyrosine kinase 3</i> - kinaza tyrozynowa 3 podobna do fms
FLT3-ITD	wewnętrzna tandemowa duplikacja kinazy tyrozynowej 3 podobnej do fms
FLT3-TKD	mutacja domeny kinazy tyrozynowej 3 podobnej do fms
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
GGT	ang. <i>gamma-glutamyltransferase</i> – γ-glutamylotranspeptydaza
GIL	giltertynib
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> - przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IDA	idarubicyna

Skrót	Rozwinięcie
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IRT	ang. <i>interactive response technology</i> – technologia interaktywnej odpowiedzi
IS	istotność statystyczna
ITD	ang. <i>internal tandem duplication</i> - wewnętrzne powielanie tandemowe
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
LLN	ang. <i>lower limit of normal</i> – dolna granica normy
LoDAC	ang. <i>low dose cytarabine</i> – niskie dawki cytarabiny
LVEF	ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDS	ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i> – zespół mielodysplastyczny
MDRD	ang. <i>Modification of diet in renal disease</i> – skrócony wzór do szacowania wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR)
MEC	mitoksantron + etopozyd + cytarabina
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mRAS	ang. <i>modified response analysis set</i> – zmodyfikowana populacja do oceny odpowiedzi na leczenie
MTD	ang. <i>maximum tolerated dose</i> – maksymalna dawka tolerowana
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
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
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny

Skrót	Rozwinięcie
P-gp	glikoproteina
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PIA	ang. <i>plasma inhibitory activity</i> – osoczowa aktywność hamująca
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKAS	ang. <i>pharmacokinetic analysis set</i> – populacja do oceny farmakokinetyki
PPS	ang. <i>per protocol set</i> – populacja zgodna z protokołem badania
QTcF	odstęp QT z korektą Fredericia
RAS	ang. <i>response analysis set</i> – populacja do oceny odpowiedzi na leczenie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SAF	ang. <i>safety analysis set</i> – populacja do oceny bezpieczeństwa
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TKD	ang. <i>tyrosine kinase domain</i> – domena kinazy tyrozynowej
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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

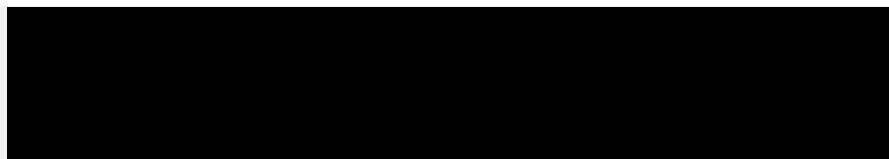
W ramach analizy klinicznej dla leku Xospata® (gilterytynib) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 6.

POPULACJA	Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3.
INTERWENCJA	Gilterytynib stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xospata®, tj. p.o. w dawce początkowej – 120mg (trzy tabletki po 40mg) raz na dobę stosowany przez 28 dni (pełny cykl leczenia). Leczenie należy kontynuować do czasu, gdy chory nie będzie już odnosić korzyści klinicznych lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
KOMPARATOR¹	<ul style="list-style-type: none"> • LoDAC; • Azacytydyna; • MEC; • FLAG-IDA. • CLAG-M.
PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie (m.in. remisja, nawrót choroby, obecność choroby resztkowej); • przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu); • jakość życia związana ze zdrowiem; • profil bezpieczeństwa.
METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).

¹ jako komparator wybrano terapie, które zostały wskazane przez specjalistów jako najczęściej stosowane w ramach polskiej praktyce klinicznej. Szczegółowe wyniki ankiet przedstawiono w *APD Xospata®*.

	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe.² • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p style="text-align: center;">BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opracowania wtórne spełniające kryteria systematyczności tj. publikacje <i>Megías-Vericat 2020</i> i <i>Majothi 2020</i>.</p> <p>W przeglądzie <i>Majothi 2020</i> oceniano skuteczność stosowania różnych inhibitorów FLT3 w leczeniu AML. Z kolei w przeglądzie <i>Megías-Vericat 2020</i> omówione interakcje między lekami, parametry farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo nowo zatwierdzonych inhibitorów drobnocząsteczkowych w leczeniu AML.</p> <p>Badania pierwotne włączone do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADMIRAL – badanie eksperymentalne z grupą kontrolną (RCT) fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo gilterytynibu względem chemioterapii ratunkowej. • CHRYSALIS – badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej fazy I/II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo gilterytynibu; • Yilmaz 2020 – badanie obserwacyjne, retrospektywne oceniające skuteczność różnych inhibitorów FLT3, w tym gilterytynibu. <p>Badanie <i>ADMIRAL</i> to otwarte, wielośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne fazy III, prowadzone z udziałem dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją genu FLT3. Do badania włączono 371 chorych, którzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy stosującej gilterytynib (GIL) lub jednego z wybranych schematów chemioterapii ratunkowej (ChR) – wysokiej (MEC/FLAG-IDA) lub niskiej (LoDAC/azacytyna) intensywności.</p> <p>Badanie <i>CHRYSALIS</i> to otwarte, jednoramienne badanie fazy I/II, w którym również uczestniczyli chorzy z nawrotową/oporną na leczenie AML. Chorzy stosowali gilterytynib w dawkach w zakresie od 20 do 450 mg podawanych raz dziennie. Głównym celem badania było określenie bezpieczeństwa i farmakokinetyki gilterytynibu oraz wstępna ocena skuteczności leku.</p> <p>W badaniu <i>Yilmaz 2020</i> przedstawiono wyniki dla chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, stosujących pierwszy inhibitor FLT3 w ramach terapii ratunkowej (możliwe było uprzednie stosowanie innych inhibitorów FLT3).</p>
<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Na podstawie badania <i>ADMIRAL</i> wykazano skuteczność GIL względem ChR w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego w badaniu, tj. przeżycia całkowitego (OS). W populacji ITT mediana czasu przeżycia całkowitego była istotnie statystycznie i klinicznie dłuższa w grupie GIL (9,3 mies.) niż w grupie ChR (5,6 mies.), HR=0,683 (95% CI: 0,490; 0,830; p<0,001).</p>

² Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej.



Dodatkowa analiza w podgrupach wykazała korzystny efekt stosowania giltetyrynibu w wielu subpopulacjach uwzględniających czynniki prognostyczne m.in. wiek chorego, odpowiedź na leczenie I linii czy ocenę ryzyka AML.

Prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24- miesięcznego przeżycia było również wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. Częstość przeżycia dla grupy GIL i ChR wyniosła odpowiednio dla 6-miesięcy: 65,5 % vs 48,9 %, 12-miesięcy: 37,1% vs 16,7% oraz dla 24-miesięcy: 19,0% vs 13,8%.

W populacji ITT mediana EFS w grupie badanej wyniosła 2,8 mies., a w grupie kontrolnej 0,7 mies. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Wyniki z badania ADMIRAL wykazały, iż dla wszystkich mierzonych odpowiedzi na leczenie tj. CR, CRh, CRi, CRp i PR zaobserwowano przewagę badanej interwencji nad chemioterapią ratunkową. Należy podkreślić, iż dla wszystkich odpowiedzi różnica między grupami dla populacji ogólnej była istotna statystycznie. Częstość występowania CR w grupie badanej była dwukrotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (21,1% i 10,5%). Ponadto niezależnie od rodzaju mutacji (FLT-TKD i FLT-ITD) obserwowano zbliżoną częstość odpowiedzi, która wyniosła w grupie GIL dla mutacji FLT-ITD 20,5% oraz dla mutacji FLT-TKD 19,0%. Czas trwania odpowiedzi wyniósł w grupie GIL 14,8 mies., a w grupie ChR 1,8 miesiąca.

Różnica między zmianą wyniku wg. kwestionariusza EQ-5D-5L wyniosła 3 na korzyść grupy stosującej giltetyrynib. Dla grupy GIL niezależnie od zastosowanego kwestionariusza jakości życia zaobserwowano dłuższą medianę czasu do ostatecznego pogorszenia się jakości życia w podgrupie chorych z CR/CRh w stosunku do podgrupy chorych, którzy nie osiągnęli CR/CRh. Mediana TUDD dla wszystkich kwestionariuszy (BFI, FACT-Leu, EQ-5D-5L) w podgrupie chorych z CR/CRh wyniosła ok. 14 miesięcy, natomiast w podgrupie bez CR/CRh ok. 4 miesięcy. Na tej podstawie można wnioskować, iż osiągnięcie odpowiedzi CR/CRh wiąże się z dłuższą utrzymującą się jakością życia.

Wyniki z badania *CHRYSALIS* są spójne z wynikami badania *ADMIRAL*. Mediana OS wyniosła ok. 8,2 miesiąca wśród chorych z mutacją genu FLT3. U chorych z pozytywnym wynikiem na obecność mutacji FLT3 wskaźnik całkowitej odpowiedzi (ORR) na leczenie wynosił 55,4%, w tym u 12,5% chorych odnotowano całkowitą remisję. Na podstawie badania *CHRYSALIS* można również stwierdzić, że korzyści z leczenia GIL dotyczą zarówno chorych, którzy stosowali uprzednio 1 linię leczenia jak i więcej linii leczenia.

Ekspozycja na lek wyrażona w pacjentolatach wyniosła w grupie GIL i ChR odpowiednio 121,7 pacjentolat i 11,9 pacjentolat. **Należy podkreślić, że częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję, w tym tych, które badacz uznał za związane z lekiem, była wyższa w grupie stosującej chemioterapię niż w grupie leczonej giltetyrynibem.** W związku z powyższym nie należy interpretować częstości występowania określonych zdarzeń niepożądanych bez kontekstu czasu leczenia.

Analiza częstości zdarzeń uwzględniająca czas ekspozycji na lek

Częstość zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na **pacjentolata** wyniosła dla:

	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkich TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem 1,6 w grupie GIL oraz 2,9 w grupie ChR; • TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem 16,5 w grupie GIL i 46,8 w grupie ChR; • ciężkich TEAE 7,1 w grupie GIL oraz 9,2 w grupie ChR; • TEAE 69,4 w grupie GIL i 133,0 w grupie ChR. <p><i>Analiza częstości zdarzeń (%)</i></p> <p>Porównanie terapii GIL względem leczenia ChR na podstawie badania <i>ADMIRAL</i> wykazało, że zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu odnotowano częściej w grupie kontrolnej niż badanej (4,6% vs 4,1%).</p> <p>Ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem występowały częściej w grupie badanej (35,8%) niż kontrolnej (14,7%). Do najczęściej występujących ciężkich TEAE związanych z badanym lekiem zaliczono zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz związanych z badaniami diagnostycznymi. Najczęściej w związku ze stosowaniem gilterytynibu obserwowano: gorączkę neutropeniczną (9,3%), wzrost ALAT (4,5%), wzrost AspAT (4,1%). Pozostałe TEAE występowały nie częściej niż u 2,8% chorych w grupie badanej.</p> <p>TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem odnotowano ogółem u 83,7% chorych z grupy badanej i 65,1% chorych z grupy kontrolnej. Najczęstsze TEAE w grupie GIL stanowiły: wzrost ALAT (29,7%), wzrost AspAT (28,0%), niedokrwistość (23,2%), gorączka neutropeniczna (15,9%) oraz małopłytkowość (14,2%).</p> <p>Ciężkie TEAE występowały częściej w grupie GIL (83,3%) niż w grupie ChR (31,2%).</p> <p>W grupie badanej u wszystkich chorych wystąpiły TEAE, natomiast w grupie kontrolnej u 98,2% chorych. Do najczęściej występujących TEAE o dowolnym stopniu nasilenia zaliczono zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zdarzeń związanych z badaniami diagnostycznymi.</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Na podstawie dokumentu <i>EMA 2019</i> stwierdzono, iż stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania leku Xospata® oceniono jako pozytywny.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Na podstawie dokumentów wydanych przez EMA i FDA można stwierdzić, iż podczas terapii gilterytynibem należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia: zespołu różnicowania, zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii, wydłużonego odstępu QT oraz zapalenia trzustki.</p> <p>Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń w bazie ADRReports można wyróżnić: zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Natomiast w bazie WHO były to zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>AML jest szybko postępującą chorobą, o wysokim wskaźniku nawrotów, która nieleczona prowadzi do zgonu. Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem, zarówno przez obecność mutacji genu FLT3, która w większości przypadków jest</p>

niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, jak również przez brak odpowiedzi na leczenie oraz nawrót choroby, które znacząco wpływają na długość życia chorego. Pomimo możliwości zastosowania różnych schematów chemioterapii, u chorych na AML z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową nadal istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia bardziej skutecznych terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy chemioterapii ratunkowej nie może zostać uznane za satysfakcjonujące, w szczególności dla chorych z mutacją FLT3 nie jest aktualnie refundowany żaden inny lek, będący inhibitorem FLT3. W czasie ostatnich dziesięcioleci nie wprowadzono nowych opcji terapeutycznych, które istotnie wpłynęły na poprawę stanu chorych, w związku z czym oczekiwany czas przeżycia osób chorych z nawrotową lub oporną AML nadal pozostaje na niskim poziomie, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną we wnioskowanej populacji.

Wyniki dotyczące skuteczności GIL wskazują na znaczną poprawę u chorych z populacji docelowej. Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania Xospata®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii oraz brak alternatywnej terapii oprócz chemioterapii ratunkowej (dla chorych z mutacją FLT3 nie jest aktualnie refundowany żaden inny lek, będący inhibitorem genu, w którym następuje mutacja), objęcie refundacją GIL należy uznać za zasadne.

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 Xospata® (giltetyrynib) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 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.

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*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi 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 6.

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 URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi 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 gilterytynibu 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 leków³ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

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,

³ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

3.3. Ocena jakości badań

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996], natomiast badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ostra białaczka szpikowa) oraz interwencji badanej (gilterytynib). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. 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 deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i

The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla gilterytynibu w leczeniu dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 1.1.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z: <ul style="list-style-type: none"> • ostrą białaczką szpikową; • opornością na leczenie lub nawrotem AML; • potwierdzoną mutacją FLT3. 	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy na APL, chorzy wcześniej nieleczeni.
Interwencja	Gilterytynib stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xospata®</i> , tj. p.o. w dawce początkowej - 120mg (trzy tabletki po 40mg) raz na dobę stosowany przez 28 dni (pełny cykl leczenia). Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy chory nie będzie już odnosić korzyści klinicznych lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.	Inna niż wymieniona, np. GIL stosowany w innych dawkach/schematach terapeutycznych.
	<ul style="list-style-type: none"> • LoDAC - niskie dawki cytarabiny; 40 mg (2x 20mg) s.c. lub i.v. przez 10 dni; • Azacytydyna w dawce 75 mg/m² s.c. lub i.v. przez 7 dni. • MEC: <ul style="list-style-type: none"> • Mitoksantron 8 mg/m² i.v. przez 5 dni; • Etopozyd 100 mg/m² i.v. przez 5 dni; • Cytarabina 1000 mg/m² i.v. przez 5 dni. • FLAG-IDA: <ul style="list-style-type: none"> • Idarubicyna 10 mg/m² i.v. przez 3 dni; • Cytarabina 2000 mg/m² i.v. przez 5 dni; • Fludarabina 30 mg/m² i.v. przez 5 dni; • G-CSF 300 µg/m² s.c. lub i.v. przez 5 dni. • CLAG-M <ul style="list-style-type: none"> • Mitoksantron 10 mg/m² i.v. przez 3 dni; • Cytarabina 2000 mg/m² i.v. przez 5 dni; • Kladrybina 5 mg/m² i.v. przez 5 dni; • G-CSF 300 µg/m² s.c. lub i.v. przez 6 dni. 	Niezgodny z założeniami.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ⁴	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d (nie dotyczy)
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	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; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.
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 ⁵).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej.	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

⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 361 publikacji w formie tytułów dla zapytań dotyczących gilterytynibu.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 31 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 50 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 17 publikacji dotyczących gilterytynibu.

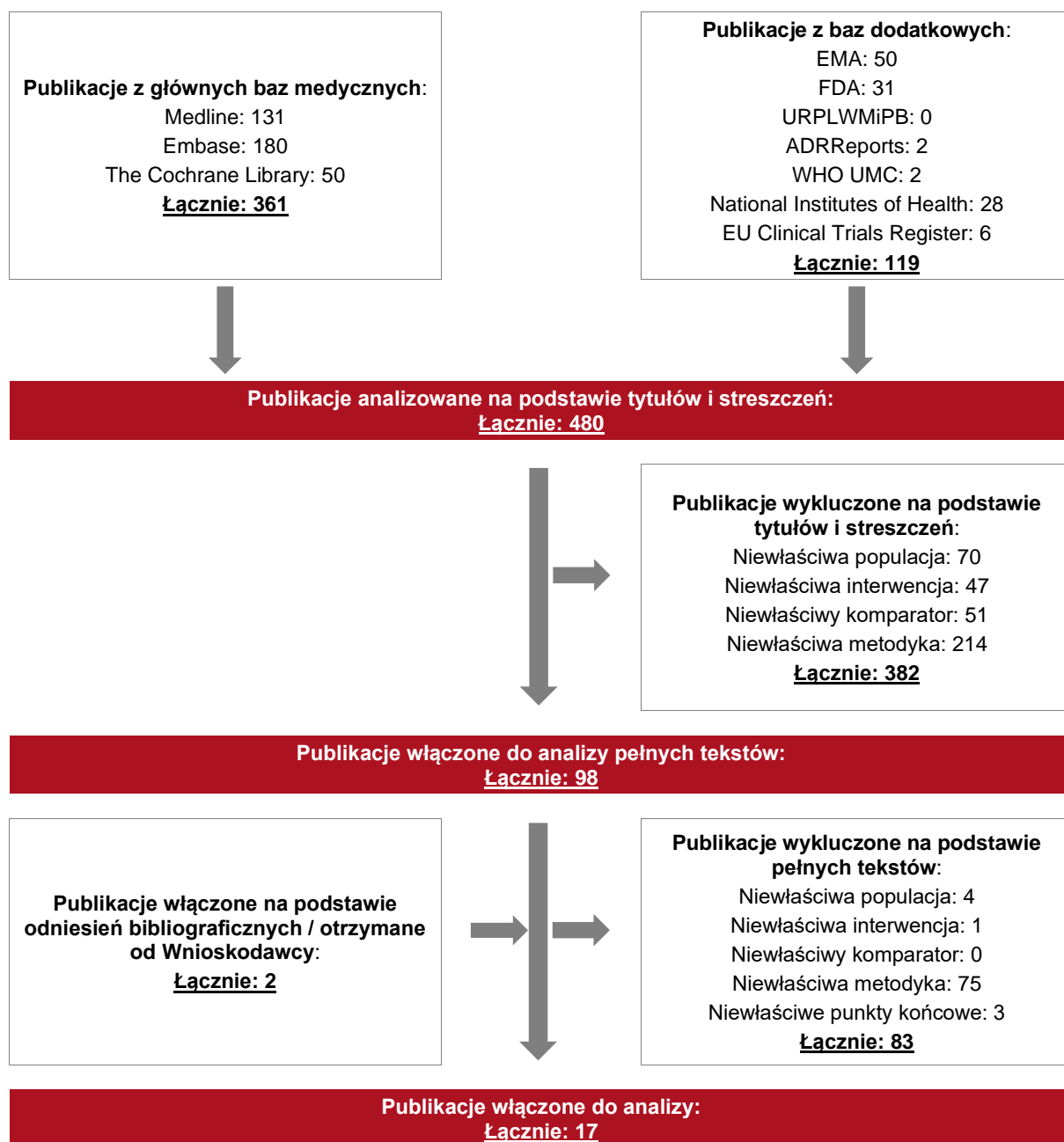
W celu wykonania porównania pośredniego przeprowadzono również przeszukiwanie głównych baz informacji medycznej dla CLAG-M (strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku

7.4). Poszukiwano badań randomizowanych dla schematu CLAG-M stosowanego w ocenianej populacji opisanej kryteriami włączenia do analizy, umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie nie włączono żadnej publikacji do niniejszego raportu.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramach PRISMA⁶, Rysunek 2). 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 7.7.

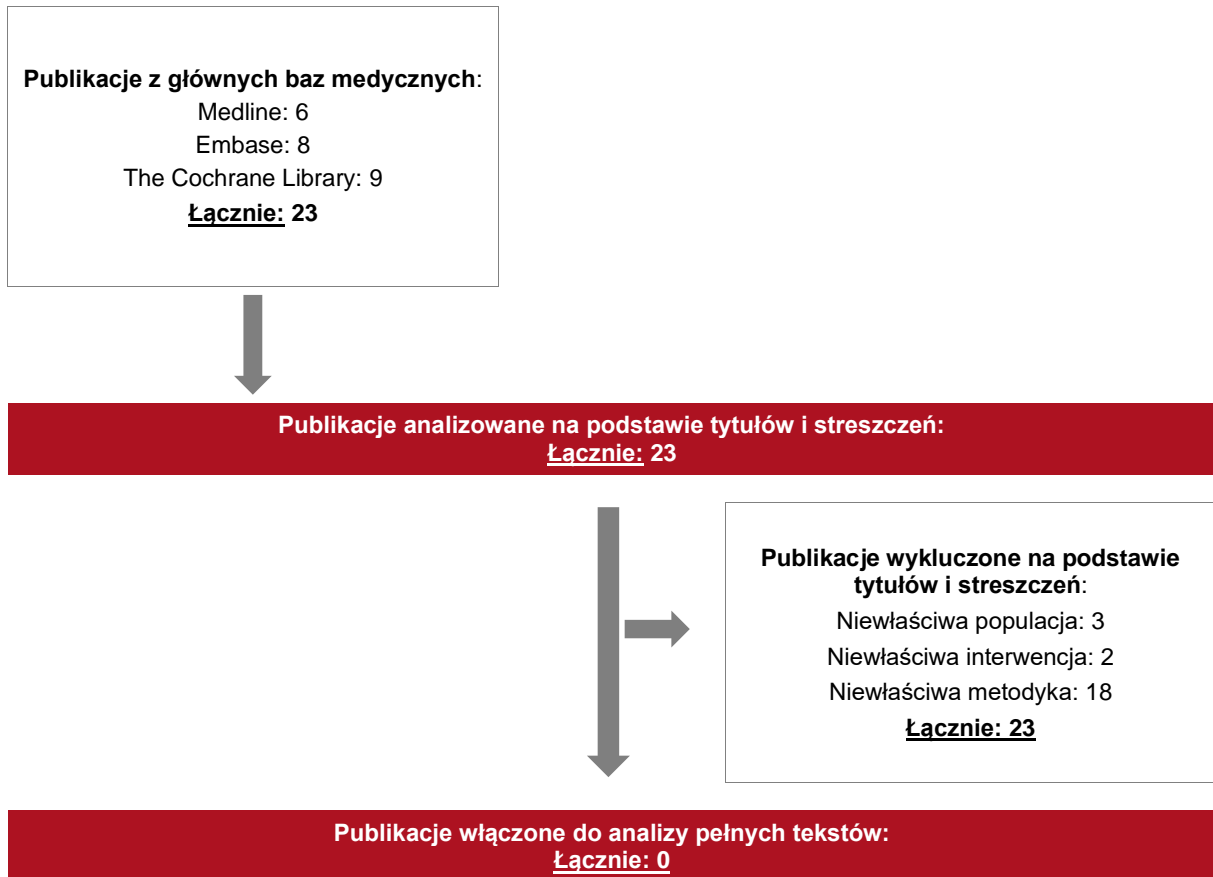
⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla gilterytynibu



Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji w celu wykonania porównania pośredniego giltetynybu z CLAG-M



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opracowania wtórne spełniające kryteria systematyczności tj. publikacje *Megías-Vericat 2020* i *Majothi 2020*.

W przeglądzie *Majothi 2020* oceniano skuteczność stosowania różnych inhibitorów FLT3 w leczeniu AML. Z kolei celem przeglądu *Megías-Vericat 2020* była analiza interakcji leków w zarządzaniu AML oraz bezpieczeństwo nowo zatwierdzonych inhibitorów drobnocząsteczkowych w leczeniu AML.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.6 i 7.7.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 3 badania pierwotne:

- **Badanie *ADMIRAL*** – badanie RCT fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo gilterytynibu oraz chemioterapii ratunkowej. Analizę przeprowadzono na podstawie:
 - publikacji *Perl 2019*;
 - dokumentu *EMA 2019*;
 - dokumentu dostarczonego przez Wnioskodawcę *Astellas 2020*;
 - abstraktów konferencyjnych – *ab.konf. Cella 2019* oraz *ab. konf. Cella 2019a*, *ab. konf. Perl 2020*, *ab. konf. Perl 2020a*, *ab. konf. Levis 2020*.
- **Badanie *CHRYSALIS*** – badanie jednoramienne fazy I/II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo gilterytynibu. Analizę wykonano w oparciu o:
 - publikację *Perl 2017*;
 - dokument *EMA 2019*;
 - publikację *Altman 2021*;
 - abstrakt konferencyjny – *ab. konf. Perl 2020*.
- **Badanie *Yilmaz 2020*** – badanie obserwacyjne, retrospektywne.

ADMIRAL

Badanie *ADMIRAL* to otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne fazy III, prowadzone z udziałem dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją

genu FLT3. Do badania włączono 371 chorych, którzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy stosującej gilterytynib (GIL) lub jednego z poniższych schematów chemioterapii ratunkowej (ChR):

Chemioterapia niskiej intensywności:

- LoDAC - niskie dawki cytarabiny; 40 mg (2x 20mg) s.c. lub i.v. przez 10 dni (od 1. do 10. dnia);
- Azacytydyna w dawce 75 mg/m² s.c. lub i.v. przez 7 dni (od 1. do 7. dnia).

Chemioterapia wysokiej intensywności:

- MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina):
 - Mitoksantron 8 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia);
 - Etopozyd 100 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia);
 - Cytarabina 1000 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia);
- FLAG-IDA (idarubicyna + duże dawki cytarabiny+ fludarabina + czynnik wzrostu kolonii granulocytów):
 - Idarubicyna 10 mg/m² i.v. przez 3 dni (od 2. do 4. dnia);
 - Cytarabina 2000 mg/m², i.v. przez 5 dni (od 2. do 6. dnia);
 - Fludarabina 30 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 2. do 6. dnia);
 - G-CSF 300 µg/m² s.c. lub i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia). Dodatkowo dawkę G-CSF s.c. lub i.v. zalecano po 7 dniach po zakończeniu chemioterapii ratunkowej do momentu osiągnięcia ANC >0,5 x 10⁹/l.

Przed randomizacją chorzy zostali przydzieleni do odpowiedniego schematu chemioterapii ratunkowej, a losowe przydzielanie chorych do grup GIL lub ChR odbywało się z uwzględnieniem czynników stratyfikujących, czyli wstępnie wybranej ChR oraz odpowiedzi na I linię leczenia. Stosowanie GIL, LoDAC lub azacytydyny po 1 cyklu leczenia (28 dni) mogło być kontynuowane do czasu, gdy chory nie odnosił korzyści klinicznych lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub w przypadku spełnienia kryterium wykluczającego udział w badaniu. Natomiast w grupie stosującej MEC lub FLAG-IDA chorzy, którzy otrzymali 1 cykl, byli oceniani pod kątem odpowiedzi w 15. dniu lub później zgodnie z wytycznymi. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosiła 20% lub więcej, przy co najmniej 50% redukcji komórek blastycznych, chory mógł otrzymać drugi cykl tej samej chemioterapii. Jeśli komórkowość szpiku kostnego mieściła się w zakresie od 5% do 20%, badacz decydował, czy chory powinien otrzymać kolejny cykl leczenia.

Chorzy, dla których zidentyfikowano dawcę szpiku oraz uzyskali odpowiedź na leczenie mogli zostać poddani HSCT bez zakończenia udziału w badaniu. Stosowanie GIL przed HSCT zgodnie z protokołem badania powinno zostać przerwane, a leczenie wznowione pomiędzy 30. a 90. dniem po wykonanym HSCT, jeśli zakończyło się powodzeniem zdefiniowanym jako: ANC $\geq 500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 20000/\text{mm}^3$, brak transfuzji krwi, brak ostrego GVHD (stopień $\geq \text{II}$), odnotowana CRc. Natomiast chorzy z grupy stosującej chemioterapię ratunkową po HSCT mogli stosować inne leczenie dozwolone w ramach badania.

Obie grupy chorych były odpowiednio zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej. Mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła 62 lata (IQR: 20 – 84 lat) w grupie leczonej gilterytytibem i 62 lata (IQR: 19 – 85 lat) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. Chorzy mieli następujące potwierdzone mutacje genetyczne: wyłącznie FLT3-ITD (88,4%), wyłącznie FLT3-TKD (8,4%) lub zarówno FLT3-ITD, jak i FLT3-TKD (1,9%).

CHRYSA LIS

Badanie *CHRYSA LIS* to otwarte, jednoramienne badanie fazy I/II, w którym uczestniczyli chorzy z nawrotową/oporną na leczenie AML. W badaniu *CHRYSA LIS* chorzy stosowali gilterytytib w dawkach w zakresie od 20 do 450 mg podawanych raz dziennie. Głównym celem badania było określenie bezpieczeństwa i farmakokinetyki gilterytytibu oraz wstępna ocena skuteczności leku. Pomimo, że kryterium włączenia do badania nie stanowiła obecność mutacji FLT3, która jest przedmiotem niniejszej analizy, to metodyka badania zakładała włączenie ≥ 10 chorych z lokalnie potwierdzonymi mutacjami FLT3 do każdej z grup leczonych inną dawką GIL. Ponadto grupa stosująca dawkę GIL 120 mg została tak utworzona, aby obejmowała wyłącznie chorych z mutacją genu FLT3.

W ramach analizy skuteczności przedstawiono zatem wyniki dla chorych z mutacją genu FLT3 stosujących GIL w dawce 120 mg. Ocena bezpieczeństwa gilterytytibu przedstawiono dla wszystkich grup łącznie, czyli chorych stosujących GIL w dawkach 20, 40, 80, 120, 200, 300 i 450 mg. Biorąc pod uwagę rozkład chorych w grupach (dla GIL ≥ 120 mg N=196 oraz dla GIL ≤ 80 mg N=56) dawkowanie jest zatem sumarycznie wyższe niż 120 mg, co należy uznać za podejście konserwatywne.

Mając na uwadze ograniczenia w metodyce badania zdecydowano się przedstawić wyniki w załączniku. Stanowią one dodatkowe informacje i uzupełniającą analizę do badania *ADMIRAL*.

Yilmaz 2020

W badaniu *Yilmaz 2020* przedstawiono wyniki dla chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, stosujących pierwszy inhibitor FLT3 w ramach terapii ratunkowej (możliwe było uprzednie stosowanie innych inhibitorów FLT3).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6.

Nie odnaleziono badań dla porównania ocenianej interwencji z CLAG-M. W związku z tym podjęto próbę wykonania porównania pośredniego. W wyniki przeszukania baz interwencji medycznej nie zidentyfikowano jednak publikacji umożliwiających takie porównanie. W załączniku 3.2 zamieszczono opis procesu selekcji publikacji do porównania pośredniego.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
ADMIRAL <i>(Perl 2019)</i>	RCT, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia)	Od 20 października 2015 r. do 20 lutego 2018 r. 625 chorych przeszło badania przesiewowe. Datę odcięcia dla ostatecznej analizy stanowił 17 września 2018 r., do tego moment wystąpiło 258 zgonów. Baza danych została zablokowana 19 października 2018 r. Mediana czasu obserwacji dla chorych, którzy przeżyli wyniosła 17,8 miesiąca.	Chorzy ≥ 18 r.ż. z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją genu FLT3	Grupa badana (GIL): N=247 Grupa kontrolna (ChR): N=124	GIL 120 mg (3 x 40 mg) raz na dobę. Pełny cykl leczenia 28 dni.	<p>Chemioterapia ratunkowa. Pełny cykl leczenia 28 dni. Opcje chemioterapii: <u>Chemioterapia niskiej intensywności:</u> LoDAC - niskie dawki cytarabiny; 40 mg (2x 20mg) s.c. lub i.v. przez 10 dni (od 1. do 10. dnia) Azacytydyna w dawce 75 mg/m² s.c. lub i.v. przez 7 dni (od 1. do 7. dnia) <u>Chemioterapia wysokiej intensywności:</u> MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitoksantron 8 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia); • Etopozyd 100 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia); • Cytarabina 1000 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia); <p>FLAG-IDA (idarubicyna + duże dawki cytarabiny+ fludarabina + czynnik wzrostu kolonii granulocytów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idarubicyna 10 mg/m² i.v. przez 3 dni (od 2. do 4. dnia); • Cytarabina 2000 mg/m², i.v. przez 5 dni (od 2. do 6. dnia); • Fludarabina 30 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 2. do 6. dnia) • G-CSF 300 µg/m² s.c. lub i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia).

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
							<p>Dodatkowo dawkę G-CSF s.c. lub i.v. zalecano po 7 dniach po zakończeniu chemioterapii ratunkowej do momentu osiągnięcia ANC >0,5 x 10⁹/l.</p> <p>Uwagi: Dawkę gilterytynibu można było początkowo zmniejszyć do 80 mg na dobę, a następnie zmniejszyć do 40 mg na dobę, jeśli chory odnotował korzyści kliniczne. Niedozwolone było dalsze zmniejszanie dawki (tj. jeśli chory stosował gilterytynib w dawce 40 mg i konieczne było dalsze zmniejszenie dawki, leczenie zostało przerwane).</p> <p>Leczenie wspomagające: Niedozwolone było stosowanie leków indukujących CYP3A4 z wyjątkiem: antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych i przeciwwirusowych, które są standardowo stosowane w celu zapobiegania lub leczenia infekcji. W przypadku stosowania inhibitorów CYP3A4 wskazane było monitorowanie chorych pod kątem działań niepożądanych. Ponadto niedozwolone było stosowanie: leków silnie indukujących lub hamujących P-gp i MATE1, leków celowanych na receptory serotoniny 5HT₁R, 5HT₂BR oraz nieswoisty receptor sigma. Dozwolone było stosowanie ww. leków, jeśli były absolutnie niezbędne w opiece nad chorym. Wszelkie inne metody leczenia AML (w tym chemioterapia, radioterapia, chirurgia, immunoterapia lub terapia komórkowa) były zabronione podczas terapii z wyjątkiem hydroksymocznika do 5 g dziennie przez okres do 2 tygodni.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>CHRYSALIS (Perl 2017)</i>	<p>Eksperymentalne bez grupy kontrolnej, otwarte, I/II fazy, wieloośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	<p>NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)</p>	<p>Chorych włączano do badania od października 2013 r. do listopada 2015 r. Baza danych została zablokowana do ostatecznej analizy w listopadzie 2015 r., korygowanie danych zostało zakończone do maja 2016 r. Mediana czasu obserwacji dla chorych, którzy kontynuowali leczenie wynosiła 25,9 tygodnia.</p>	<p>Chorzy ≥18 r.ż. z nawrotową lub oporną na leczenie AML</p>	<p>GIL 20 mg: N=16</p> <p>GIL 40 mg: N=16</p> <p>GIL 80 mg: N=24</p> <p>GIL 120 mg: N=70</p> <p>GIL 200 mg: N=103</p> <p>GIL 300 mg: N=20</p> <p>GIL 450 mg: N=3</p>	<p>GIL w dawkach: 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg, 200 mg, 300 mg, 450 mg</p>	<p>Brak</p>
<i>Yilmaz 2020</i>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: b/d.</p>	<p>Skala NOS: ;</p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: *;</p>	<p>Do badania włączano chorych leczonych w Centrum Onkologicznym Andersona przy Uniwersytecie w Teksasie (UT/MDACC) pomiędzy listopadem 2006 a grudniem 2019.</p>	<p>Chorzy ≥18 r.ż. z AML z mutacją FLT3-ITD i/lub mutacją FLT3-D835 leczeni inhibitorami FLT3 w I. linii lub nawrót/oporność na leczenie.</p>	<p>GIL</p> <p>N=11</p>	<p>Nie przedstawiono dokładnego dawkowania GIL, przy czym z informacji zawartych w suplemencie wynika, iż część chorych z R/R AML było leczonych w ramach badania I/II fazy (NCT02014558) <i>CHRYSALIS</i>. Badanie obejmowało siedem kohort, które przyjmowały różne dawki GIL w monoterapii tj. 20, 40, 80, 120, 200, 300 lub 450 mg. Nie określono którą kohortę z badania <i>CHRYSALIS</i> uwzględniono w retrospektywnej analizie.</p>	<p>Uwagi:</p> <p>W kohortach ekspansji dawki na każdym poziomie należało włączyć ≥10 chorych z potwierdzoną mutacją genu FLT3. Poziomy dawki GIL ≥120 mg/d zostały dodatkowo rozszerzone, uwzględniając ≥42 chorych z pozytywną mutacją FLT3 na podstawie odpowiedzi antyleukemicznej.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

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

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

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Przeżycie całkowite (OS)	ADMIRAL CHRYSALIS	<p>W badaniu <i>ADMIRAL</i> OS stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast w badaniu <i>CHRYSALIS</i> eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.</p> <p>W badaniu <i>ADMIRAL</i> w przypadku braku informacji, czy zgon nastąpił przed końcem badania dane były cenzurowane w dniu ostatniej wizyty kontrolnej.</p> <p>W badaniach <i>ADMIRAL</i> i <i>CHRYSALIS</i> ramach OS oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego; • częstość występowania zgonów; • prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia. 	<p>Im niższa częstość zgonów oraz im dłuższy czas i wyższe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>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, zgon jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [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</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>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].</p> <p>W publikacji <i>Perl 2019</i> określono, że dla populacji chorych z AML z mutacją genu FLT3 (chorzy z niekorzystnym rokowaniem), różnica istotna klinicznie dla czasu OS wynosi 3,6 mies.</p>
<p>Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS)</p>	<p>ADMIRAL</p>	<p><u>Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u> zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia udokumentowanego nawrotu choroby (z wykluczeniem nawrotu po częściowej remisji), niepowodzenia leczenia lub zgonu w czasie 30 dni od podania ostatniej dawki leku, w zależności co nastąpiło pierwsze.</p> <p>Nawrót choroby po osiągnięciu CR, CRh, CRp lub CRi zdefiniowano jako pojawienie się blastów białaczkowych we krwi obwodowej lub obecność $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym, których nie można przypisać żadnej innej przyczynie, lub wznowa lub nowe pojawienie się ognisk białaczki pozaszpikowej.</p> <p>Nawrót choroby po osiągnięciu PR zdefiniowano jako wznowę blastów w krwi obwodowej w znaczącej liczbie oraz wzrost procentowy blastów w szpiku kostnym $>25\%$, których nie można przypisać do innej przyczyny niż nawrót choroby, lub wznowa bądź nowe wystąpienie ognisk białaczki pozaszpikowej.</p> <p>Niepowodzenie leczenia określono jako przerwanie udziału w badaniu z powodu progresji choroby lub braku skuteczności terapii.</p>	<p>Im dłuższy czas przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Według FDA, EFS może być rozpatrywany jako surogatowy punkt końcowy lub może reprezentować bezpośrednio korzyści kliniczne w zależności od analizowanego schorzenia, kontekstu zastosowania EFS, wielkości efektu, dostępności terapii i stosunku korzyści do ryzyka [FDA 2018a].</p> <p>EFS jest powszechnie stosowanym punktem końcowym w badaniach dotyczących AML. EFS może obejmować także zdarzenia takie jak niepowodzenie terapii, czy wystąpienie progresji choroby. Ponieważ zdarzenia oceniane w ramach EFS zwykle występują w czasie 1 roku, EFS może być wartościowym surogatowym punktem</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń; • prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (w tym prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od: nawrotu choroby, niepowodzenia leczenia, zgonu czy zmiany terapii AML). 		<p>kończącym, wpływającym na skrócenie czasu trwania badań klinicznych. EFS może także stanowić bardziej czuły wskaźnik skuteczności danej terapii, ponieważ po wystąpieniu zdarzenia ocenianego w ramach EFS (np. progresji/nawrotu choroby) chorzy mogą żyć przez znaczny czas stosując terapie wspomagające i ratunkowe. [Estey 2016, Medeiros 2018].</p>
Odpowiedź na leczenie	<p><i>ADMIRAL</i> <i>CHRYSALIS</i> <i>Yilmaz 2020</i></p>	<p>Odpowiedź na leczenie CR lub CRh stanowiła w badaniu <i>ADMIRAL</i> <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>, a występowanie pozostałych odpowiedzi – <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>. Natomiast w badaniu <i>CHRYSALIS</i> punkty związane z odpowiedzią na leczenie traktowano jako <u>eksploracyjne punkty końcowe</u>.</p> <p>Odpowiedzi na leczenie zostały zdefiniowane w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR – całkowita remisja – odsetek blastów w szpiku normokomórkowym <5%, ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej; • CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną – odsetek blastów w szpiku normokomórkowym <5%, ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej i bez dowodów na białaczkę pozaszpikową, której nie można zaklasyfikować jako CR; • CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną – osiągnięcie wszystkich kryteriów CR z wyjątkiem regeneracji hematologicznej z resztkową neutropenią (ANC $< 1 \times 10^9/l$) z lub bez niezależności od transfuzji czerwonych krwinek i płytek krwi • CRp – całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi – CR z przetrwałą małopłytkowością ($< 100 \times 10^9/l$); 	<p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz im krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Odpowiedź na leczenie stanowi surogat dla oceny korzyści klinicznych (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> <p>W badaniach klinicznych, oprócz CR stosuje się także inne klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak CRp, CRi czy PR [Estey 2016, Medeiros 2018]. Również CRh jest klinicznie istotnym punktem końcowym u chorych z nawrotową/oporną AML [Lai 2019].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> RP – częściowa remisja – obecność regenerujących się normalnych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym z dowodami regeneracji obwodowej bez (lub tylko kilku regenerujących) blastów w krwioobiegu oraz z $\geq 50\%$ zmniejszeniem liczby blastów w aspiracji szpiku kostnego z całkowitym odsetkiem blastów szpiku na poziomie 5%-25%. Wartość $\leq 5\%$ blastów jest również uważana za PR, jeśli obecne są pałki Auera). <p>Częstość występowania odpowiedzi na leczenie została zdefiniowana jako stosunek liczby chorych, którzy osiągnęli najlepszą odpowiedź do całkowitej liczby chorych uwzględnionych w analizie. Najlepszą odpowiedź określono jako najlepszą, zmierzoną odpowiedź na leczenie podczas wszystkich wizyt, przy czym następująca kolejność CR, CRh, CRp, CRi, PR, brak odpowiedzi lub niemożliwa do oceny wskazuje odpowiedzi od najlepszej do najgorszej.</p> <p>W badaniach oceniano także złożone punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> CR/CRh – częstość występowania odpowiedzi z pełną lub częściową odpowiedzią hematologiczną; CRc (CR/CRi/CRp) – złożoną odpowiedź na leczenie, czyli sumę CR, CRi i CRp; ORR – wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie, czyli sumę CRc i PR. <p>Ponadto w badaniu <i>ADMIRAL</i> oceniano czas trwania odpowiedzi na leczenie wyrażonej jako czas od jej pierwszego wystąpienia do momentu udokumentowania nawrotu choroby.</p> <p>W badaniu <i>Yilmaz 2020</i> mierzono CRc.</p>		
Przeżycie wolne od białaczki (LFS)	<i>ADMIRAL</i>	<p><u>Drugorzędowy punkt końcowy</u> zdefiniowany jako czas od pierwszego wystąpienia odpowiedzi na leczenie CRc do udokumentowanego nawrotu choroby (z wykluczeniem nawrotu po PR) lub zgonu.</p> <p>W przypadku braku informacji czy u chorego wystąpił nawrót choroby lub zgon przed końcem badania dane były cenzurowane w dniu ostatniej oceny LFS.</p>	Im wyższa częstość występowania LFS oraz dłuższy czas od wystąpienia odpowiedzi na leczenie do nawrotu choroby tym	Przeżycie wolne od białaczki jest surogatowym punktem końcowym dla OS w ocenie leczenia podtrzymującego u chorych z ostrą białaczką szpikową. LFS jest niewątpliwie istotnym klinicznie punktem końcowym, ponieważ nawrót w AML oznacza obniżoną jakość

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			skuteczniejsze leczenie.	życia i zwiększoną zachorowalność lub śmiertelność wynikającą z zastosowania toksycznych terapii ratunkowych i/lub postępu choroby [Buyse 2011]
Wskaźnik transplantacji	ADMIRAL	<u>Drugorzędowy punkt końcowy</u> zdefiniowany jako odsetek chorych poddanych HSCT w czasie badania.	W czasie badania chorzy, dla których odnaleziono dawcę szpiku oraz spełniali odpowiednie kryteria mogli przejść zabieg HSCT bez zakończenia udziału w badaniu. Wskaźnik transplantacji nie służył w badaniu do wnioskowania na temat skuteczności terapii.	
Wskaźnik transfuzji	ADMIRAL	<p>Wskaźnik konwersji transfuzji</p> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy</u> zdefiniowany jako stosunek liczby chorych, którzy po zastosowaniu interwencji nie wymagali przeprowadzenia transfuzji krwi pomimo jej konieczności na początku badania do liczby wszystkich chorych, którzy wymagali transfuzji krwi w chwili włączenia do badania.</p> <p>Wskaźnik utrzymania transfuzji</p> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy</u>, który zdefiniowano jako stosunek liczby chorych, którzy wymagali transfuzji krwi w chwili włączenia do badania i po zastosowaniu interwencji nadal istniała konieczność jej przeprowadzenia do całkowitej liczby chorych którzy wymagali transfuzji krwi na początku badania.</p>	Im wyższy wskaźnik konwersji transfuzji tym wyższa skuteczność leczenia. Im wyższy wskaźnik utrzymania transfuzji tym mniejsza skuteczność leczenia.	Poprawa parametrów związanych z OS jak i QOL jest związana z poprawą morfologii krwi, która skutkuje zmniejszeniem liczby transfuzji, które mogą wiązać się z występowaniem powikłań po zabiegu. W związku z tym wskaźnik transfuzji należy uznać za punkt istotny klinicznie [Smith 2009].
Zanik mutacji FLT3-ITD	CHRYSALIS	<p>Obecność mutacji FLT3-ITD oceniano na podstawie badania szpiku kostnego, u chorych dla których dostępne były próbki na początku badania oraz po ≥ 1 dodatkowej ocenie po rozpoczęciu badania (przed HSCT).</p> <p>Zanik mutacji FLT3-ITD definiowano jako osiągnięcie VAF (ang. <i>variant allele frequency</i> – wariant częstotliwości alleli) FLT3-ITD $\leq 10^{-4}$ w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania (przed HSCT).</p>	Im wyższa częstość zaniku mutacji FLT3 tym wyższa skuteczność leczenia.	W badaniu CHRYSALIS u chorych z zanikiem mutacji FLT3-ITD obserwowano wyższy odsetek CR oraz dłuższy czas trwania CRc. W związku z tym zanik mutacji może być związany z wyższą skutecznością leczenia. Ponadto mutacja FLT3-ITD. związana jest z niekorzystnym rokowaniem.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Jakość życia</p>	<p><u>ADMIRAL</u></p>	<p>W ramach oceny jakości życia w badaniu oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmianę wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L; • Czas do ostatecznego pogorszenia się jakości życia (TUDD); • Częstość występowania poprawy lub utrzymywania się wyniku wg kwestionariusza jakości życia. <p>Czas do ostatecznego pogorszenia się jakości życia (TUDD), zdefiniowano jako czas między randomizacją a zgonem lub pierwszym pogorszeniem się stanu zdrowia chorego o minimum 1 jednostkę MCID.</p> <p><u>Kwestionariusz EQ-5D-5L</u></p> <p>Zawiera 5 domen takich jak: sprawność fizyczna, samoopieka, codzienna aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Każdy z wymiarów chory może ocenić na jednym z 5 (wersja kwestionariusza EQ-5D-5L) poziomów: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i problemy uniemożliwiające wykonanie danej czynności [<i>EuroQoL</i>]. Respondenci oceniają ogólny stan zdrowia w punktacji 0-100 oraz w skali wizualnej (EQ-VAS).</p> <p>W badaniu oceniano zmianę wyniku w skali względem wartości początkowych wyrażonych medianą – eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p><u>Kwestionariusz oceny zmęczenia BFI</u></p> <p>Ocena wg. kwestionariusza BFI stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Kwestionariusz BFI jest stosowany w celu oceny nasilenia zmęczenia i wpływu zmęczenia na codzienne funkcjonowanie chorych z powodu raka oraz leczenia raka. Kwestionariusz ten jest jednym z najczęściej wykorzystywanych narzędzi w badaniach nad zmęczeniem wśród chorych onkologicznych, rekomendowanym przez NCCN. Kwestionariusz składa się z 9 pozycji. Pierwsze 3 pozycje dotyczą oceny nasilenia zmęczenia, pozostałe 6 wpływu zmęczenia na życie codzienne. BFI oceniany jest na 11-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak znużenia/brak zakłóceń funkcjonowania, a 10 – największe nasilenie znużenia/największe zakłócenia funkcjonowania w danej</p>	<p>Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L tym skuteczniejsze leczenie oraz wyższa jakość życia chorych.</p> <p>Im wyższy wynik BFI tym większe zmęczenie chorego i mniej skuteczne leczenie.</p> <p>In wyższy wynik w kwestionariuszu FACT-Leu tym lepsze samopoczucie chorego, a tym samym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższa częstość występowania poprawy lub utrzymywania się wyniku wg wymienionych wg kwestionariuszy jakości życia tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko testowany i stosowany zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach. Dane uzyskane przy pomocy tego kwestionariusza umożliwiają porównanie stanów zdrowia chorych cierpiących na daną jednostkę chorobową z oceną jakości życia całej populacji [<i>Herdman 2011</i>].</p> <p>Dane uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D umożliwiają porównanie stanów zdrowia chorych cierpiących na daną jednostkę chorobową z oceną jakości życia całej populacji.</p> <p>Dla 9 elementów składających się na skalę BFI obliczono współczynnik Alfa Cronbacha, którego wyższe wartości wskazują na mniejszy błąd pomiaru. Współczynnik spójności wewnętrznej wynoszący 0,96 potwierdził wiarygodność skali BFI [<i>Mendoza 1999</i>].</p> <p>Skala FACT-Leu jest związana z kryteriami takimi jak: jakość życia i stan sprawności. Wyniki uzyskane w podskalach FACT-Leu były znacząco różne dla trzech grup (chorzy przewlekłe, z ciężką postacią choroby, osoby zdrowe) o różnym stanie sprawności, co</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>sferze. Całościowy wynik BFI jest średnią wszystkich dziewięciu pozycji i oznacza ogólne zmęczenie.</p> <p>W badaniu <i>ADMIRAL</i> podano wyniki zarówno dla zmęczenia ogółem, nasilenia zmęczenia jak i ingerencji zmęczenia w życie codzienne.</p> <p><u>Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów – Białaczka FACT-Leu</u></p> <p>Ocena funkcjonowania związana z białaczką stanowiła eksploracyjny punkt końcowy, który wyznaczono na podstawie wyniku kwestionariusza FACT-Leu oraz oceny występowania zawrotów głowy i bólu jamy ustnej.</p> <p>FACT-Leu jest specyficznym dla białaczki kwestionariuszem oceny funkcjonowania. Kwestionariusz obejmuje ogólny kwestionariusz podstawowy FACT-G i domenę specyficzną dla białaczki.</p> <p>FACT-G (27 pozycji) składa się z następujących domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stan i samopoczucie fizyczne (PWB, 7 pozycji, wynik: 0–28); • Funkcjonowanie społeczne i rodzinne (SWB, 7 pozycji, wynik: 0–28); • Funkcjonowanie emocjonalne (EWB, 6 pozycji, wynik: 0–24); • Funkcjonowanie w życiu codziennym (FWB, 7 pozycji, wynik: 0–28). <p>Domena specyficzna dla białaczki obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocenę objawów związanych z białaczką (LeuS, 17 pozycji, Wynik: 0–68). <p>Każda podskala jest oceniana w 5-punktowej skali Likerta od 0 (wcale) do 4 (bardzo mocno). Oprócz 5 wyników uzyskanych w podskalach określa się również trzy wyniki całkowite: łączny wynik FACT-Leu (44 pozycje, wynik: 0–176), całkowity wynik FACT-G (wynik: 0–108), wskaźnik wyniku FACT-Leu (suma podskali PWB, FWB i białaczki, 31 pozycji, wynik: 0–124) [Cella 2012].</p>		<p>sugeruje dobrą reakcję kwestionariusza na zmiany.</p> <p>Uzyskane wyniki potwierdzają, że skala FACT-Leu jest ważną, niezawodną i skuteczną miarą jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych cierpiących na białaczkę, zarówno w przypadku postaci ostrych i przewlekłych choroby [Cella 2012].</p>
Bezpieczeństwo				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Bezpieczeństwo	ADMIRAL CHRYSALIS	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie 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 zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</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); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <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. 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych (jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</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
		<p>W badaniu <i>ADMIRAL</i> oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony w tym: częstość występowania zgonów oraz TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu; • ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z badanym lekiem; • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z badanym lekiem w tym: TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem oraz TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do wycofania terapii; • ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE); • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE); • parametry laboratoryjne. <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 4.03. Jako wizytę początkową traktowano ostatnią wizytę przed podaniem leku.</p> <p>W badaniu <i>CHRYSALIS</i> bezpieczeństwo było <u>pierwszorzędowym punktem końcowym</u>. W badaniu tym oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zgonów; • częstość występowania ciężkich działań niepożądanych; • częstość występowania działań niepożądanych; • częstość występowania ciężkich zdarzenia niepożądane; • częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Parametry laboratoryjne	ADMIRAL	<p>Parametry laboratoryjne w badaniu <i>ADMIRAL</i> obejmowały badania hematologiczne, biochemiczne, w tym test czynności wątroby i test czynności tarczycy, badanie krzepnięcia i analizę moczu. Zdarzenia związane z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych raportowano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE.</p> <p>Zdefiniowano następujące potencjalnie istotne klinicznie kryteria w testach czynności wątroby dla fosfatazy alkalicznej (ALP), transaminazy alaninowej (ALAT), bilirubiny całkowitej, transaminazy asparaginianowej (AspAT) i ich kombinacji. W wynikach została wykorzystana najwyższa wartość pojawiająca się w badanym okresie.</p> <p>Punkty końcowe parametrów laboratoryjnych obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wzrost kreatyniny; • Wzrost AspAT; • Hiperglikemia; • Wzrost ALAT; • Hipokalcemia; • Hipoalbuminemia; • Wzrost ALP; • Wzrost CPK; • Hipofosfatemia; • Hipokaliemia; • Hiponatremia; • Hipomagnezemia. <p>Przesunięcia zakresów odniesienia od wizyty początkowej do każdej wizyty w trakcie terapii, jak również najgorszy wynik w okresie leczenia (zmiana z normalnej lub z wysokiej na niską, zmiana z normalnej lub z niskiej na wysoką) kategoryzują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzrost parametru – zmiana z niskiej na normalną, z niskiej na wysoką lub z normalnej na wysoką, • parametr bez zmian – wartość pozostaje w tym samym zakresie odniesienia) • spadek parametru – zmiana z wysokiej na normalną, z wysokiej na niską lub z normalnej na niską. 	<p>Wzrost liczby zdarzeń (występowania potencjalnie istotnych klinicznie zaburzeń w wynikach parametrów laboratoryjnych) jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Autorzy badania wskazują na następujące potencjalnie istotne klinicznie zmiany we wskazanych parametrach laboratoryjnych w analizowanym problemie zdrowotnym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALAT: >3xGGN; • ALAT: >3xGGN; • AspAT: >3xGGN; • Całkowita bilirubina: >2xGGN; • ALP >1,5xGGN. <p>Nie odnaleziono informacji jaką różnicę pomiędzy grupami w częstości występowania zaburzeń w wynikach parametrów należy uznać za istotną klinicznie.</p>

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:

- 2 publikacje EMA [EMA 2019, ChPL Xospata®];
- 1 publikację FDA [FDA 2018];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2021];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2021].

Dodatkowo, w celu przedstawienia stosunku korzyści do ryzyka leku Xospata® wykorzystano informacje zawarte w dokumencie EMA 2019.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 8 rekordów opisujących badania, w tym 7 badań w fazie rekrutacji chorych:

- 4 badania interwencyjne, jednoramienne fazy 1/2;
- 1 badanie interwencyjne, jednoramienne fazy 2;
- badanie RCT fazy 3;
- 1 badanie interwencyjne z grupą kontrolną fazy 1/2

oraz 2 badanie trwające po zakończonej rekrutacji chorych – badanie interwencyjne, jednoramienne fazy 1/2 oraz badanie RCT fazy 3. Większość badań dotyczy zatem fazy 1 i 2, przy czym faza 1 służy do określenia właściwości farmakologicznych, farmakodynamicznych, ustalenia optymalnej bezpiecznej i biologicznie aktywnej dawki zalecanej w fazie 2. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 0.

3.7. Ocena homogeniczności

W ramach niniejszej analizy nie wykonywano metaanaliz oraz porównań pośrednich, a ze względu na odmienną metodykę oraz okresy obserwacji w badaniach, uznano, iż ocena homogeniczności nie jest wymagana.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego Xospata®* 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 7.9);
- w przypadku badania *ADMIRAL*, dla którego dostępne były wyniki z publikacji głównej *Perl 2019* oraz abstraktów konferencyjnych (*ab. konf. Cella 2019*, *ab. konf. Cella 2019a*) a także z dokumentu *EMA 2019* jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji. Wyniki dla badania *ADMIRAL* uzupełniono także o dane otrzymane od Wnioskodawcy (*Astellas 2020*).
- na podstawie publikacji *Perl 2019* do badania *ADMIRAL* uwzględniano wyniki dla analizy końcowej odpowiadającej dacie odcięcia 17.09.2018 r. Informacje z publikacji głównej *Perl 2019* uzupełniono o dodatkowe dane z dokumentu *EMA 2019*, w którym przedstawiono także informacje dla daty odcięcia 17.05.2019 r. obejmujące nowe przypadki zgonów odnotowane po pierwszej dacie odcięcia (dane niestabelaryzowane). Większość danych cenzurowanych dotyczących analizy przeżycia zostało uzupełnionych na podstawie wyników dostarczonych przez Wnioskodawcę (data odcięcia wrzesień 2019 r.).
- 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)⁷ obliczano samodzielnie.

⁷ OR, ang. *odds ratio* – iloraz szans; RD, ang. *risk difference* – różnica ryzyka; CI, ang. *confidence interval* – przedział ufności

- dla parametrów wyrażonych jako mediana uwzględniano zakres wartości i odstąpiono od przedstawiania kwartyli.
- w przypadku wyników przedstawionych w badaniu *ADMIRAL* jako prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegoś zdarzenia w określonym czasie, np. prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS (% (95% CI)), odstąpiono od obliczania wartości n 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 Kapłana-Meiera [*EMA 2019*]). 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.
- część parametrów została wyrażona w odmiennych jednostkach czasu tj. dniach, tygodniach lub miesiącach (np. dla OS mierzono prawdopodobieństwo 52-tygodniowego przeżycia jak i prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia). Odstąpiono od ujednoczenia jednostek ze względu na możliwość błędu własnych oszacowań. Nazwy punktów końcowych dla prawdopodobieństwa przeżycia są zatem zgodne z nazwami podanymi przez autorów badania.
- w przypadku częstości zdarzeń niepożądanych obliczono parametry RD, OR i odstąpiono od obliczania istotności statystycznej dla różnicy między grupami. Ze względu na znaczną różnicę w czasie ekspozycji na lek pomiędzy grupą kontrolną i badana interpretowalność istotności statystycznej jest ograniczona.
- w raporcie nie uwzględniano danych dotyczących profilu bezpieczeństwa przedstawionych łącznie dla kilku badań.
- w przypadku badania *CHRYSALIS*, do którego włączano chorych do 1 z 7 grup stosujących gilterytynib w odmiennych dawkach tj. 20, 40, 80, 120, 200, 300 lub 450 mg w ocenie skuteczności przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia GIL 120 mg, który jest przedmiotem niniejszej analizy. Natomiast dla wyników bezpieczeństwa nie zaprezentowano danych w grupach w zależności od otrzymywanej dawki gilterytynibu, dlatego wyniki dotyczą wszystkich chorych (wszystkich dawek łącznie).

3.10. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *ADMIRAL* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.8.

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, opisem utraty chorych z badania oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, wykluczeniem oraz raportowaniem określono jako niskie.

Pomimo tego, że badanie nie zostało zaślepienie, należy mieć na uwadze, iż z etycznego punktu widzenia metodyka ta stosowana jest w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak EFS, OS, czy odpowiedź na leczenie [FDA 2018a, FDA 2018b]. Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w analizowanym badaniu.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *ADMIRAL* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>ADMIRAL</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja za pomocą systemu IRT (technologia interaktywnej odpowiedzi) ze stratyfikacją według odpowiedzi na leczenie I linii i wcześniej wybraną chemioterapię ratunkową.	Niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja za pomocą systemu IRT	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)	Uczestnicy badania i badacze nie byli zaślepiani, jednakże 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, 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; w celu uniknięcia błędnej oceny wyników zgodnie z protokołem badania kod randomizacyjny został zatajony przed statystykami aż do momentu zamknięcia bazy danych. W trakcie trwania badania nie oceniano różnic między grupami z wyjątkiem planowanej analizy śródkresowej lub prośbę niezależnego komitetu monitorującego dane. Jednak należy podkreślić, iż z etycznego punktu widzenia brak zaślepienia 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 odpowiedzi na leczenie.	Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	ADMIRAL	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)		
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>Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT, natomiast ocenę bezpieczeństwa dla populacji SAF.</p> <p>Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.</p>	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

3.11. 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** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. prawdopodobieństwo OS) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)⁸ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

⁸ 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).

Tabela 6.
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	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.

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), oznacza to, 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.

3.12. Ocena skuteczności gilterytynibu w porównaniu z chemioterapią ratunkową na podstawie badania *ADMIRAL*

Analizę skuteczności gilterytynibu w porównaniu z chemioterapią ratunkową przeprowadzono na podstawie randomizowanego, otwartego, wielośrodkowego i międzynarodowego badania fazy III – *ADMIRAL* (publikacja Perl 2019, dane od Wnioskodawcy). Analizę jakości życia wykonano na podstawie abstraktów konferencyjnych *Cella 2019* i *Cella 2019a*, dla których wyniki przedstawiono jedynie dla ramienia GIL. Dane uzupełniono o informacje zawarte w dokumencie EPAR (*EMA 2019*). Analizę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite;
- Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń;
- Odpowiedź na leczenie;
- Przeżycie wolne od białaczki;
- Wskaźnik transplantacji;
- Wskaźnik transfuzji;
- Jakość życia.

Wyniki przedstawiono dla daty odcięcia 17.09.2018 r. odpowiadającej analizie końcowej, którą zgodnie z protokołem badania zaplanowano w momencie wystąpienia ok. 258 zgonów w obydwu grupach łącznie. W tym czasie 94% chorych z grupy stosującej chemioterapię wysokiej intensywności otrzymało 1 cykl leczenia, a 60% chorych otrzymało 1-2 cykle leczenia. Mediana czasu obserwacji dla grupy stosującej chemioterapię niskiej intensywności wyniosła 4 tygodnie zarówno dla interwencji LoDAC (IQR: 2 – 31) jak i azacytydyny (IQR 1 – 26), natomiast w przypadku chorych z grupy GIL mediana ta wyniosła 5 tygodni (IQR: 1 – 33). Dodatkowo przedstawiono zaktualizowane wyniki z dokumentu *EMA 2019* dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia: 17.05.2019), przy czym dane te nie zawierały brakujących informacji dla chorych cenzurowanych.

[Redacted text block]

W momencie końcowej analizy OS, dla daty odcięcia 17.09.2018 r. mediana okresu obserwacji wynosiła 17,8 miesiąca.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.12.1. Przeżycie całkowite

3.12.1.1. Czas przeżycia całkowitego

Przeżycie całkowite w badaniu *ADMIRAL* stanowiło pierwszorzędkowy punkt końcowy. Dla daty odcięcia 17.05.2019 r. w populacji ITT mediana czasu przeżycia całkowitego była istotnie statystycznie dłuższa w grupie GIL (9,3 mies.) niż w grupie ChR (5,6 mies.), HR=0,683 (95% CI: 0,490; 0,830; p<0,001) – analiza ze stratyfikacją. Należy zauważyć, iż wydłużenie OS o 3,6 mies. w grupie GIL względem ChR jest uznawane za różnicę istotną klinicznie w populacji chorych z niekorzystnym rokowaniem, do której zaliczają się chorzy z mutacją genu FLT3 [EMA 2019]. Dystrybucja danych ocenzonej pomiędzy grupami była zbliżona, przy czym więcej obserwacji w grupie ChR (12,1%) niż w grupie GIL (2,4%) ocenzonej na początku badania. We wszystkich analizowanych podgrupach (z wyjątkiem podgrupy chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym) zaobserwowano wydłużenie mediany czasu przeżycia w grupie leczonej gilterytynibem względem chemioterapii ratunkowej. Rezultaty uprzednio zaplanowanej analizy wrażliwości (z cenzurowaniem chorych w czasie HSCT) są spójne z wynikami pierwotnej analizy. Mediana OS dla grupy GIL wyniosła 8,3, natomiast dla grupy ChR 5,3, HR=0,575 (95% CI: 0,434; 0,762, p<0,001).

Wyniki wskazują na znamienne statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną dla OS (mediana) dla następujących podgrup chorych: po/bez wcześniejszej terapii HSCT, w wieku <65 i ≥65 lat, kobiet, rasy azjatyckiej, zamieszkującej rejon Azji, z mutacją genu FLT3 TKD, DNMT3A, NMP1, WT1, łącznie z mutacją DNMT3A i NMP1, wcześniej niestosujących inhibitory FLT3, z umiarkowanym ryzykiem cytogenetycznym oraz po przeprowadzeniu HSCT w czasie badania. W przypadku podgrupy chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym zaobserwowano przewagę interwencji kontrolnej nad badaną, przy czym

różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ponadto wyniki te należy interpretować z ostrożnością, z uwagi na niewielką liczbę chorych w podgrupach.

Biorąc pod uwagę podgrupy chorych w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie I linii, wynik znamieny statystycznie na korzyść grupy badanej odnotowano w następujących podgrupach: nawrót po ≤6 mies. po allogenicznym HSCT, nawrót po ≤6 mies. po CRc bez HSCT oraz nawrót po >6 mies. po CRc bez HSCT. Mediana czasu przeżycia w ramieniu GIL w podgrupie chorych z mutacją FLT3-TKD była krótsza (8,0 mies.) w stosunku do podgrupy chorych z mutacją FLT3 ITD (9,3 mies.). Należy również zauważyć, iż początkowy poziom ekspresji AXL, którego nadekspresja może wiązać się z opornością na leczenie m.in. inhibitorami FLT3 [Hong 2008] i niekorzystnym rokowaniem [Batalla 2013, Rochlitz 1999], w niewielkim stopniu wpłynął na zmianę mediany OS w grupie GIL. W podgrupie chorych z niskim i wysokim AXL mediana OS dla grupy GIL wyniosła odpowiednio 10,7 i 8,0 mies.

[REDACTED]

W badaniu po HSCT chorzy z grupy GIL mogli ponowić stosowanie leku. [REDACTED]

[REDACTED]






























Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 7.
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania ADMIRAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		HR** (95% CI)	IS^	
				Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N	Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N			
Analiza wrażliwości. OS [mies.] – populacja ITT										
ADMIRAL (Astellas 2020)										
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09. 2018	OS	Ogółem po cenzurowaniu chorych poddanych HSCT#	8,3 (6,7; 10,2)	247	5,3 (4,3; 6,1)	124	0,575 (0,434; 0,762)	TAK	
			Ogółem po cenzurowaniu chorych w dniu zmiany leczenia&	b/d (b/d; b/d)	247	b/d (b/d; b/d)	124	0,447 (0,312; 0,639)	TAK	
OS [mies.] – populacja ITT										
ADMIRAL (Astellas 2020)										
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.05.2019	OS##	Ogółem^^^	9,3 (b/d; b/d)	249	5,4 (b/d; b/d)	124	0,683 (b/d; b/d)	b/d	
	Data odcięcia: 17.09. 2018	OS	Ogółem^^^	9,3 (7,7; 10,7)	247	5,6 (4,7; 7,3)	124	0,637 (0,490; 0,830)	TAK P<0,001	
	Data odcięcia: 17.09. 2018		Ogółem***	9,3 (7,7; 10,7)	247	5,6 (4,7; 7,3)	124	0,636 (0,491; 0,823)	TAK P<0,001	
			Wcześniejsza terapia HSCT	Tak	8,3 (b/d; b/d)	48	4,0 (b/d; b/d)	26	0,48 (0,27; 0,84)	TAK
	Nie			9,6 (b/d; b/d)	199	6,0 (b/d; b/d)	98	0,68 (0,51; 0,92)	TAK	
	ADMIRAL (EMA 2019, Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09. 2018	OS	Wiek	<65 lat	10,8 (b/d; b/d)	141	6,5 (b/d; b/d)	75	0,61 (0,43; 0,86)
≥65 lat					7,2 (b/d; b/d)	106	5,1 (b/d; b/d)	49	0,64 (0,44; 0,95)	TAK
			Płeć	Mężczyzna	8,0 (b/d; b/d)	116	6,1 (b/d; b/d)	54	0,72 (0,49; 1,05)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		HR** (95% CI)	IS^	
				Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N	Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N			
ADMIRAL (ab. konf. Levis 2020)			Rasa	Kobieta	10,8 (b/d; b/d)	131	5,5 (b/d; b/d)	70	0,57 (0,40; 0,82)	TAK
				Biała	7,9 (b/d; b/d)	145	5,5 (b/d; b/d)	75	0,72 (0,52; 1,00)	NIE
			Czarna	9,6 (b/d; b/d)	14	7,4 (b/d; b/d)	7	0,54 (0,18; 1,63)	NIE	
			Azjatycka	11,0 (b/d; b/d)	69	6,5 (b/d; b/d)	33	0,34 (0,20; 0,60)	TAK	
			Inna lub nieznaną	8,3 (b/d; b/d)	19	5,5 (b/d; b/d)	9	0,87 (0,36; 2,12)	NIE	
			Wynik w skali sprawności ECOG	0 lub 1	9,6 (b/d; b/d)	206	5,6 (b/d; b/d)	105	0,60 (0,45; 0,79)	TAK
				≥2	6,4 (b/d; b/d)	41	6,1 (b/d; b/d)	19	0,87 (0,45; 1,69)	NIE
			Obszar zamieszkania	Ameryka Północna	8,9 (b/d; b/d)	114	6,2 (b/d; b/d)	52	0,72 (0,50; 1,05)	NIE
				Europa (w tym Turcja/Izrael)	7,7 (b/d; b/d)	68	5,5 (b/d; b/d)	43	0,67 (0,43; 1,07)	NIE
				Azja	10,8 (b/d; b/d)	65	5,6 (b/d; b/d)	29	0,38 (0,21; 0,69)	TAK
			Mutacja FLT3- &&	FLT3 ITD	9,3 (b/d; b/d)	215	5,6 (b/d; b/d)	113	0,62 (0,47; 0,82)	TAK
				FLT3 TKD	8,0 (b/d; b/d)	21	5,7 (b/d; b/d)	10	0,69 (0,29; 1,64)	NIE
				FLT3 ITD i FLT3 TKD	10,2 (b/d; b/d)	7	n/o (n/o; n/o) [§]	0	n/o (n/o; n/o)	n/o
				Inna (brak mutacji/dane brakujące/nieznaną)	10,0 (b/d; b/d)	4	7,6 (b/d; b/d)	1	0,70 (0,06; 7,92)	NIE
			Inne mutacje związane z AML	DNMT3A	9,1 (6,3; 11,1)	b/d	5,5 (3,4; 7,4)	b/d	0,504 (0,317; 0,801)	TAK
				Brak DNMT3A	9,0 (7,1; 10,7) [§]	b/d	5,6 (4,3; 7,5) [§]	b/d	b/d (b/d; b/d)	b/d
				NMP1	8,3 (6,1; 11,0)	b/d	5,1 (3,4; 6,1)	b/d	0,419 (0,287; 0,613)	TAK
				Brak NMP1	9,6 (7,7; 10,8) [§]	b/d	7,1 (4,7; 10,0) [§]	b/d	b/d (b/d; b/d)	b/d
				WT1	9,1 (6,6; 14,7)	b/d	3,4 (1,9; 5,2)	b/d	0,309 (0,166; 0,577)	TAK
				Brak WT1	9,0 (7,1; 10,7) [§]	b/d	6,3 (5,2; 7,6) [§]	b/d	b/d (b/d; b/d)	b/d
			DNMT3A i NPM1	10,8 (b/d; b/d)	b/d	5,0 (b/d; b/d)	b/d	0,252 (0,142; 0,448)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GIL		ChR		HR** (95% CI)	IS^
					Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N	Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N		
ADMIRAL (EMA 2019, Perl 2019)			Status DNMT3A/NMP1	Pozytywny	10,8 (7,0; 15,1)	b/d	5,0 (3,1; 6,1)	b/d	b/d (b/d; b/d)	b/d
				Negatywny	8,9 (6,8; 10,5)	b/d	6,1 (4,7; 8,0)	b/d	b/d (b/d; b/d)	b/d
			AXL w komórkach blastycznych	Wysokie AXL ^{\$\$}	10,7 (8,7; 12,5)	b/d	6,3 (3,5; 8,0)	b/d	b/d (b/d; b/d)	b/d
				Niskie AXL ^{\$\$\$}	8,0 (6,1; 10,4)	b/d	6,1 (4,3; 8,9)	b/d	b/d (b/d; b/d)	b/d
			Wcześniejsze stosowanie inhibitorów FLT3	Tak	6,5 (b/d)	32	4,7 (b/d)	14	0,70 (0,35; 1,44)	NIE
				Nie	9,6 (b/d)	215	6,0 (b/d)	110	0,62 (0,47; 0,82)	TAK
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne	6,9 (b/d)	4	4,6 (b/d)	1	0,70 (0,06; 7,92)	NIE
				Umiarkowane	10,2 (b/d)	182	6,1 (b/d)	89	0,60 (0,44; 0,82)	TAK
				Niekorzystne	6,7 (b/d)	26	9,4 (b/d)	11	1,63 (0,69; 3,85)	NIE
				Nieznane	8,3 (b/d; b/d)	35	3,4 (b/d; b/d)	23	0,46 (0,25; 0,84)	TAK
			Odpowiedź na leczenie I linii według IRT	Nawrót po ≤6 mies. po allogenicznym HSCT	6,1 (b/d; b/d)	31	3,4 (b/d; b/d)	17	0,38 (0,20; 0,75)	TAK
				Nawrót po >6 mies. po allogenicznym HSCT	10,1 (b/d; b/d)	17	11,3 (b/d; b/d)	8	0,86 (0,26; 2,80)	NIE
				Pierwotna oporność na leczenie bez HSCT	10,4 (b/d; b/d) ^{###}	98	6,9 (b/d; b/d)	48	0,99 (0,63; 1,55)	NIE
				Nawrót po ≤6 mies. po CRc [^] bez HSCT	8,6 (b/d; b/d)	67	5,2 (b/d; b/d)	34	0,49 (0,30; 0,80)	TAK
				Nawrót po >6 mies. po CRc [^] bez HSCT	10,5 (b/d; b/d)	34	6,1 (b/d; b/d)	17	0,49 (0,25; 0,98)	TAK
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.05.2019		Pierwotnie oporna AML	10,3 (8,0; 12,66)	98	6,9 (5,0; 10,3)	48	1,09 (0,71; 1,68)	NIE	
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia:		Wstępnie wybrana chemioterapia	10,5 (b/d; b/d)	149	6,9 (b/d; b/d)	75	0,66 (0,47; 0,93)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GIL		ChR		HR** (95% CI)	IS^
					Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N	Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N		
	17.09. 2018		ratunkowa przez system IRT	Niskiej intensywności	6,4 (b/d; b/d)	98	4,7 (b/d; b/d)	49	0,56 (0,38; 0,84)	TAK
ADMIRAL (Astellas 2020)			Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania							
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018				19,9 (14,0; 24,6)	63	n/o (10; n/o)	19	1,33 (0,55; 3,22)	NIE
ADMIRAL (Astellas 2020)										
										
										
ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020)	b/d		Wcześniejsza terapia TKI	Tak	6,5 (b/d; b/d)	31	4,7 (b/d; b/d)	14	0,671 (0,328; 1,376)	NIE
				Nie	9,6 (b/d; b/d)	216	6,0 (b/d; b/d)	110	0,625 (0,474; 0,824)	TAK
Analiza wrażliwości. OS [mies.] – populacja FAS										
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	OS	Ogółem [‡]		b/d (b/d; b/d)	243	b/d (b/d; b/d)	123	0,64 (0,61; 0,68)	TAK P<0,001
			Stosunek ITD (z lub bez mutacji TKD) do FLT3	<0,77	10,6 (b/d; b/d)	113	6,9 (b/d; b/d)	53	0,80 (0,53; 1,20)	NIE
				≥0,77	7,1 (b/d; b/d)	109	4,3 (b/d; b/d)	60	0,49 (0,34; 0,71)	TAK
Analiza wrażliwości. OS [mies.] – populacja PPS										
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	OS	Ogółem [‡]		10,3 (b/d; b/d)	217	7,8 (b/d; b/d)	70	0,84 (0,60; 1,18)	NIE P=0,16

*na podstawie krzywej Kaplana-Meiera

**na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a

***analiza bez stratyfikacji (czynniki stratyfikujące obejmowały: odpowiedź na I linię leczenia, wybraną chemioterapię ratunkową przez system IRT)

#w grupie GIL oceniono 105 (42,5%) chorych, w grupie ChR oceniono 80 (32,3%) chorych

##w dokumencie *EMA 2019* udostępniono zaktualizowane dane dla daty odcięcia 17.05.2019 r, które uwzględniały nowe przypadki zgonów odnotowane po pierwszej dacie odcięcia, informacje te zostały przedstawione w treści dokumentu (dane niestabelaryzowane)

###w dokumencie *EMA 2019* podano wartość 10,3

\$w dokumencie *EMA 2019* podano, iż mediana wynosiła 0

\$\$obecność AXL w całkowitej liczbie blastów \geq mediany (16%)

\$\$\$obecność AXL w całkowitej liczbie blastów $<$ mediany (16%)

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

^^złożona całkowita remisja (CRc) zostało zdefiniowano jako osiągnięcie CR/CRi/CRp

^^w grupie GIL ocenowano 76 (30,8%) chorych, w grupie ChR ocenowano 34 (27,4%) chorych. Zgodnie z informacją podaną w dokumencie *EMA 2019* w grupie GIL i ChR odpowiednio ocenowano 6 (2,4%) i 15 (12,1%) chorych we wczesnym etapie badania

&dane pochodzą z treści dokumentu *EMA 2019* (dane niestabelaryzowane)

&&mutacja FLT3 została potwierdzona przez laboratorium centralne, wyłączono chorych z potwierdzoną mutacją FLT3 na podstawie lokalnych testów laboratoryjnych

&&&dni

@U chorych pierwotnie opornych na leczenie obserwowana mediana korzyści dla OS nie została poparta przez parametr HR. Tą rozbieżność można wytłumaczyć przecinaniem się krzywych przeżycia po 15 miesiącach, przez co oszacowanie HR jest niewiarygodne. Ponadto mediana korzyści dla OS była poparta stałym wzrostem wskaźników odpowiedzi na gilterytynib w porównaniu z chemioterapią, co potwierdza dodatni stosunek korzyści do ryzyka w tej subpopulacji chorych.

3.12.1.2. Częstość występowania zgonów



















Dla daty odcięcia 17.09.2018r. zgony oceniane w ramach analizy OS występowały ogółem częściej w grupie ChR (72,6%) niż w grupie GIL (69,2%), przy czym różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.



Analiza w podgrupach wyodrębnionych z populacji ITT ze względu na wiek (chorzy poniżej oraz powyżej 65 r.ż.), płeć (kobiety), rasę (białą), wynik w skali ECOG (0 lub 1), obszar zamieszkania (Ameryka Północna i Europa), mutację FLT3 (FLT3 ITD, FLT3 TKD), brak wcześniejszego stosowanie inhibitorów FLT3, ryzyko cytogenetyczne (korzystne i umiarkowane), odpowiedź na leczenie I linii wg IRT (wszystkie analizowane z wyjątkiem pierwotnej oporności AML), wstępnie wybraną chemioterapię ratunkową (niskiej i wysokiej intensywności) wykazała, iż zgony występowały częściej w grupie kontrolnej niż badanej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania ADMIRAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Częstość występowania zgonów – populacja ITT. Analiza wrażliwości												
ADMIRAL (Astellas 2020)		Zgony z cenzurowaniem chorych poddanych HSCT*	Ogółem									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018			142 (57,5)	247	84 (67,7)	124	0,64 (0,41; 1,01)	-0,10 (-0,21; 0,00)	n/d (n/d; n/d)	NIE	
Częstość występowania zgonów – populacja ITT*												
ADMIRAL (Astellas 2020)		Zgony ogółem	Ogółem									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.05.2019	Zgony ogółem	Ogółem^	190 (76,3)	249	93 (75,00)	124	1,07 (0,65; 1,77)	0,01 (-0,08; 0,11)	n/d (n/d; n/d)	NIE	
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Zgony ogółem	Ogółem**	171 (69,2)	247	90 (72,6)	124	0,85 (0,53; 1,37)	-0,03 (-0,13; 0,06)	n/d (n/d; n/d)	NIE	
			Wiek	<65 lat	91 (64,5)	141	52 (69,3)	75	0,81 (0,44; 1,47)	-0,05 (-0,18; 0,08)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				≥65 lat	80 (75,5)	106	38 (77,6)	49	0,89 (0,40; 1,99)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d (n/d; n/d)	NIE
			Płeć	Mężczyzna	86 (74,1)	116	40 (74,1)	54	1,00 (0,48; 2,10)	0,00 (-0,14; 0,14)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				Kobieta	85 (64,9)	131	50 (71,4)	70	0,74 (0,39; 1,39)	-0,07 (-0,20; 0,07)	n/d (n/d; n/d)	NIE
			Rasa	Biała	102 (70,3)	145	56 (74,7)	75	0,80 (0,43; 1,51)	-0,04 (-0,17; 0,08)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				Czarna	13 (92,9)	14	6 (85,7)	7	2,17 (0,12; 40,81)	-0,07 (-0,22; 0,36)	n/d (n/d; n/d)	NIE
Azjatycka	42 (60,9)	69		20 (60,6)	33	1,01 (0,43; 2,36)	-0,00 (-0,20; 0,21)	n/d (n/d; n/d)	NIE			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
				Inna lub nieznana	14 (73,7)	19	8 (88,9)	9	0,35 (0,03; 3,55)	-0,15 (-0,44; 0,13)	n/d (n/d; n/d)	NIE
			Wynik w skali sprawności ECOG [^]	0 lub 1	138 (67,0)	206	78 (74,3)	105	0,70 (0,42; 1,19)	-0,07 (-0,18; 0,03)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				≥2	33 (80,5)	41	12 (63,2)	19	2,41 (0,72; 8,07)	0,17 (-0,08; 0,42)	n/d (n/d; n/d)	NIE
			Obszar zamieszkania	Ameryka Północna	88 (77,2)	114	42 (80,8)	52	0,81 (0,36; 1,82)	-0,04 (-0,17; 0,10)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				Europa	43 (63,2)	68	32 (74,4)	43	0,59 (0,25; 1,37)	-0,11 (-0,29; 0,06)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				Azja	40 (61,5)	65	16 (55,2)	29	1,30 (0,54; 3,15)	0,06 (-0,15; 0,28)	n/d (n/d; n/d)	NIE
			Mutacja FLT3	FLT3 ITD	145 (67,4)	215	81 (71,7)	113	0,82 (0,50; 1,35)	-0,04 (-0,15; 0,06)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				FLT3 TKD	16 (76,2)	21	8 (80,0)	10	0,80 (0,13; 5,07)	-0,04 (-0,35; 0,27)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				FLT3 ITD i FLT3 TKD	6 (85,7)	7	0 (0,0)	0	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/d (n/d; nd)	n/d
				Inna	4 (100,0)	4	1 (100,0)	1	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,66; 0,66)	n/d (n/d; n/d)	n/d
			Wcześniejsze stosowanie inhibitorów FLT3	Tak	26 (81,3)	32	11 (78,6)	14	1,18 (0,25; 5,60)	0,03 (-0,23; 0,28)	n/d (n/d; n/d)	n/d
				Nie	145 (67,4)	215	79 (71,8)	110	0,81 (0,49; 1,35)	-0,04 (-0,15; 0,06)	n/d (n/d; n/d)	n/d
			Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne	3 (75,0)	4	1 (100,0)	1	0,78 (0,02; 32,37)	-0,25 (-0,97; 0,47)	n/d (n/d; n/d)	n/d
				Umiarkowane	119 (65,4)	182	63 (70,8)	89	0,78 (0,45; 1,35)	-0,05 (-0,17; 0,06)	n/d (n/d; n/d)	n/d
				Niekorzystne	22 (84,6)	26	7 (63,6)	11	3,14 (0,62; 15,98)	0,21 (-0,11; 0,53)	n/d (n/d; n/d)	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
				Nieznane	27 (77,1)	35	19 (82,6)	23	0,71 (0,19; 2,70)	-0,05 (-0,26; 0,15)	n/d (n/d; n/d)	n/d
			Odpowiedź na leczenie I linii według IRT	Nawrót po ≤6 mies. po allogenicznym HSCT	24 (77,4)	31	16 (94,1)	17	0,21 (0,02; 1,91)	-0,17 (-0,35; 0,02)	n/d (n/d; n/d)	n/d
				Nawrót po >6 mies. po allogenicznym HSCT	10 (58,8)	17	4 (50,0)	8	1,43 (0,26; 7,74)	0,09 (-0,33; 0,51)	n/d (n/d; n/d)	n/d
				Pierwotna oporność na leczenie bez HSCT	70 (71,4)	98	28 (58,3)	48	1,79 (0,87; 3,68)	0,13 (-0,03; 0,30)	n/d (n/d; n/d)	n/d
				Nawrót po ≤6 mies. po CRc** bez HSCT	47 (70,1)	67	28 (82,4)	34	0,50 (0,18; 1,40)	-0,12 (-0,29; 0,05)	n/d (n/d; n/d)	n/d
				Nawrót po >6 mies. po CRc** bez HSCT	20 (58,8)	34	14 (82,4)	17	0,31 (0,07; 1,27)	-0,24 (-0,48; 0,01)	n/d (n/d; n/d)	n/d
				Pierwotnie oporna AML	80 (81,6)	98	29 (60,4)	48	2,91 (1,35; 6,30)	0,21 (0,05; 0,37)	NNT=5 (3; 20)	TAK ^^
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.05.2019											
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018		Wstępnie wybrana chemioterapia ratunkowa przez IRT	Wysokiej intensywności	96 (64,4)	149	52 (69,3)	75	0,80 (0,44; 1,45)	-0,05 (-0,18; 0,08)	n/d (n/d; n/d)	n/d
				Niskiej intensywności	75 (76,5)	98	38 (77,6)	49	0,94 (0,42; 2,14)	-0,01 (-0,15; 0,13)	n/d (n/d; n/d)	n/d
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018		Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania		29 (46,0)	63	6 (31,6)	19	1,85 (0,62; 5,48)	0,14 (-0,10; 0,39)	n/d (n/d; n/d)	n/d
					37 (58,7)	63	9 (47,37)	19	1,58 (0,56; 4,43)	0,11 (-0,14; 0,37)	n/d (n/d; n/d)	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ADMIRAL (Astellas 2020)											

*w grupie GIL i ChR ocenowano odpowiednio 105 (42,5%) i 80 (32,3%) chorych

**w grupie GIL ocenowano 76 (30,8%) chorych, w grupie ChR ocenowano 34 (27,4%) chorych. Zgodnie z informacją podaną w dokumencie EMA 2019 w grupie GIL i ChR odpowiednio ocenowano 6 (2,4%) i 15 (12,1%) chorych we wczesnym etapie badania

***w grupie GIL i ChR ocenowano odpowiednio 49 (19,8%) i 30 (24,19%) chorych

^w dokumencie EMA 2019 udostępniono zaktualizowane dane dla daty odcięcia 17.05.2019 r, które uwzględniały nowe przypadki zgonów odnotowane po pierwszej dacie odcięcia, informacje te zostały przedstawione w treści dokumentu (dane niestabelaryzowane)

^^im wyższa wartość wg skali ECOG tym gorsze funkcjonowanie chorego, przy czym wartość 5 oznacza zgon

^^^ze względu na cenzurę chorych interpretowalność IS jest ograniczona

3.12.1.3. Prawdopodobieństwo OS

Wykazano, iż w populacji ITT dla daty odcięcia 17.09.2018 r. prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia było większe w grupie badanej niż kontrolnej (19,0% vs 13,8%). Większe prawdopodobieństwo przeżycia w grupie GIL względem ChR zaobserwowano także dla pozostałych analizowanych okresów tj. 6-miesiący (65,5 % vs 48,9 %) i 12-miesiący (37,1% vs 16,7%). W przypadku analizy prawdopodobieństwa OS z cenzurowaniem chorych poddanych HSCT również zaobserwowano większe prawdopodobieństwo przeżycia w grupie GIL w porównaniu z grupą ChR dla 6, 12 i 24 mies.

Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia przedstawiono wyłącznie dla grupy ChR, a jego wartość wyniosła 0.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia na podstawie badania ADMIRAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		Różnica % (95% CI)*
				% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo OS [%] - populacja ITT**								
ADMIRAL (Astellas 2020)			Ogółem					
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS		65,5 (59,2; 71,1)	247	48,9 (39,3; 57,8)	124	16,60 (b/d; b/d)
			Chorzy z mutacją FLT3-TKD***	56,4 (32,8; 74,5)	21	b/d (b/d; b/d)	10	Nieemożliwe do obliczenia
			Chorzy z mutacją FLT3-ITD***	66,2 (59,5; 72,1)	215	b/d (b/d; b/d)	113	Nieemożliwe do obliczenia
ADMIRAL (Astellas 2020)			Ogółem					
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS		37,1 (30,7; 43,6)	247	16,7 (9,9; 25,0)	124	20,40 (b/d; b/d)
ADMIRAL (Astellas 2020)			Ogółem					
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego OS		19,0 (12,8; 26,0)	247	13,8 (7,5; 22,0)	124	5,20 (b/d; b/d)
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego OS		n/o (n/o, n/o)	247	0 (n/o; n/o)	124	Nieemożliwe do obliczenia
Analiza wrażliwości. Prawdopodobieństwo OS [%] - populacja ITT***								
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS	OS z cenzurowaniem chorych poddanych HSCT	62,1 (55,1; 68,4)	247	43,5 (33,2; 53,4)	124	18,60 (b/d; b/d)
		Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS		30,5 (23,2; 38,0)	247	8,7 (3,6; 16,5)	124	21,80 (b/d; b/d)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		Różnica % (95% CI)*
				% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
		Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego OS		13,2 (7,3; 20,9)	247	5,4 (1,6; 12,6)	124	7,80 (b/d; b/d)
		Prawdopodobieństwo 32-miesięcznego OS		n/o (n/o; n/o)	247	0 (n/o; n/o)	124	Nieemożliwe do obliczenia

*obliczenia własne

**na podstawie krzywej Kaplana-Meiera i wzoru Greenwood'a

***dane pochodzą z treści dokumentu EMA 2019 (dane niestabelaryzowane)

3.12.2. Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń

Drugorzędowy, kluczowy punkt końcowy w badaniu *ADMIRAL* stanowiła ocena EFS, zdefiniowana jako czas od randomizacji do wystąpienia udokumentowanego nawrotu choroby (z wykluczeniem nawrotu po częściowej remisji), niepowodzenia leczenia lub zgonu w czasie 30 dni od podania ostatniej dawki leku, w zależności co nastąpiło pierwsze. W przypadku chorych, u których nie stwierdzono nawrotu choroby, niepowodzenia leczenia lub zgonu EFS zostało ocenzone w dniu ostatniej oceny.

3.12.2.1. Czas przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń

W populacji ITT mediana EFS w grupie badanej wyniosła 2,8 mies., a w grupie kontrolnej 0,7 mies. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Biorąc pod uwagę, iż w grupie stosującej chemioterapię niskiej intensywności częstość występowania CRc (CR/CRi/CRp) wyniosła jedynie 4%, EFS w grupie ChR dotyczyło głównie chorych stosujących chemioterapię ratunkową wysokiej intensywności. Nawrót choroby określano na podstawie oceny biopsji szpiku kostnego wykonanej przez laboratorium centralne. Istotnym jest, iż w przypadku chorych, u których nie stwierdzono nawrotu choroby, niepowodzenia leczenia lub zgonu – EFS zostało ocenzone w dniu ostatniej oceny. Zatem w przypadku wszystkich chorych którzy stosowali ChR wysokiej intensywności i odnotowali odpowiedź na leczenie oraz rozpoczęli okres przedłużonej obserwacji ich dane do EFS po 1 i 2 miesiącach po randomizacji zostały ocenzone. Ogranicza to użyteczność EFS zdefiniowanego na poziomie protokołu. W związku z tym przeprowadzono predefiniowaną analizę wrażliwości EFS w ocenie badacza. Różnica między grupami była znamienne statystycznie na korzyść grupy GIL względem ChR (2,3 mies. vs 0,7 mies.). Nie określono daty odcięcia wyników, przy czym stwierdzono, że wyniki te dotyczą długoterminowej obserwacji, a chorzy mogli rozpocząć w tym czasie nową terapię przeciwnowotworową.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 10,
Czas przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń na podstawie badania *ADMIRAL*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		HR** (95% CI)	IS***
			Mediana* (95% CI)	N	Mediana* (95% CI)	N		
EFS [mies.] – populacja ITT								
<i>ADMIRA</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	EFS	2,8 (1,4; 3,7)	247	0,7 (0,2; n/o)	124	0,793 (0,577; 1,089) ^{^^}	NIE p=0,15 [§]
			2,8 (1,4; 3,7)	247	0,7 (0,2; n/o)	124	0,825 (0,604; 1,128) ^{^^^}	NIE p=0,23
Analiza wrażliwości. Częstość występowania EFS w opinii badacza.								
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	b/d	EFS	2,3 (1,4; 3,6)	247	0,7 (0,1; 1,3)	124	0,499 (0,387; 0,643) ^{^^}	TAK p< 0,0001
			2,3 (1,4; 3,6)	247	0,7 (0,1; 1,3)	124	0,508 (0,397; 0,651) ^{^^^}	TAK p< 0,0001

*na podstawie krzywej Kaplana-Meiera

**na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a

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

^{^^}stratyfikację przeprowadzono ze względu na odpowiedź na I linię leczenia i wybór chemioterapii ratunkowej przez system IRT

^{^^^}analiza bez stratyfikacji

[§]wartość p-value różni się w stosunku do danych przedstawionych na wykresie Kaplan-Meire'a, zgodnie z którymi p=0,0415 co świadczyłoby, iż wynik jest istotny statystycznie. Rozbieżność ta wynika z zastosowania odmiennych testów statystycznych.

3.12.2.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń

Dla populacji ITT dla daty odcięcia 17.09.2018 r. prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia było większe w grupie badanej niż kontrolnej (33,2% vs 27,1%). Zgodnie z analizą wrażliwości EFS w ocenie badacza prawdopodobieństwo EFS było ok. 5 razy wyższe w grupie GIL w stosunku do grupy ChR (30,5% vs 5,8%). Dla pozostałych okresów tj. 12, 24 i 32 miesięcy przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy GIL, dlatego niemożliwe było obliczenie różnicy między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Wskaźnik przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń na podstawie badania *ADMIRAL*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo EFS [%] – populacja ITT**							
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego EFS	33,2 (27,2; 39,3)	247	27,1 (8,2; 50,6)	124	6,10 (b/d; b/d)
		Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego EFS	19,8 (14,6; 25,7)	247	n/o (n/o; n/o)	124	Niemożliwe do obliczenia
		Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego EFS	12,2 (6,7; 19,6)	247	n/o (n/o; n/o)	124	
		Prawdopodobieństwo 32-miesięcznego EFS	n/o (n/o; n/o)	247	n/o (n/o; n/o)	124	
Analiza wrażliwość. Częstość występowania EFS w opinii badacza.***							
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	b/d	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego EFS	30,5 (24,8; 36,3)	247	5,8 (2,2; 11,8)	124	24,70 (b/d; b/d)
		Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego EFS	16,3 (11,7; 21,5)	247	0 (n/o; n/o)	124	16,3 (b/d; b/d)
		Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego EFS	9,4 (5,0; 15,5)	247	0 (n/o; n/o)	124	9,4 (b/d; b/d)
		Prawdopodobieństwo 32-miesięcznego EFS	n/o (n/o; n/o)	247	0 (n/o; n/o)	124	Niemożliwe do obliczenia

*obliczenia własne

**na podstawie krzywej Kaplana-Meier'a i wzoru Greenwood'a

***Analizę wrażliwości przeprowadzono w oparciu o dane długoterminowe dot. zgonów i nowych terapii w AML (95% przedział ufności szacowano na podstawie krzywej Kaplana-Meier'a i wzoru Greenwood'a).

3.12.3. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie CR/CRh stanowiła w badaniu *ADMIRAL* pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast pozostałe mierzone odpowiedzi kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu oceniano najlepszą odpowiedź, którą określono jako najlepszą, zmierzoną odpowiedź na leczenie podczas wszystkich wizyt, przy czym następująca kolejność CR, CRp, CRi, PR, brak odpowiedzi lub niemożliwa do oceny wskazuje odpowiedź od najlepszej do najgorszej.

W badaniu oceniano także złożone punkty końcowe: odpowiedź złożoną CRc (sumę odpowiedzi CR, CRi i CRp) oraz wskaźnik ogólnej odpowiedzi ORR (sumę CRc i PR).

3.12.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (GIL vs ChR)

Dane uzyskane dla populacji ITT wykazały, iż dla wszystkich mierzonych odpowiedzi na leczenie tj. CR, CRh, CRi, CRp i PR zaobserwowano przewagę badanej interwencji nad chemioterapią ratunkową w populacji ogólnej. Należy podkreślić, iż dla wszystkich odpowiedzi różnica między grupami była istotna statystycznie. Częstość występowania CR odpowiednio w grupie GIL i ChR wyniosła 21,1% i 10,5%. Natomiast odpowiedź na leczenie z pełną lub częściową odpowiedzią hematologiczną (CR/CRh) wystąpiła w grupie GIL i ChR kolejno u 34,0% i 15,3% chorych (różnica między grupami była istotna statystycznie, NNT=6).

Po wykluczeniu chorych, którzy odnotowali CR/CRh po przeprowadzonym zabiegu HSCT (wyniki przed HSCT) okazuje się, iż odpowiedź na leczenie CR/CRh wystąpiła u 26,3% chorych w grupie GIL i 15,3% chorych w grupie ChR.

Dla pozostałych populacji tj. populacji ITT obejmującej chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, populacji ITT, u której przeprowadzono co najmniej 1 ocenę szpiku kostnego w czasie badania, populacji FAS, populacji PPS oraz populacji ITT obejmującej chorych z odpowiedzią kliniczną przed HSCT stwierdzono wyższą skuteczność gilterytynibu w stosunku do chemioterapii ratunkowej.

W abstrakcie konferencyjnym *ab. konf Perl 2020a* przedstawiono częstość występowania odpowiedzi wśród chorych leczonych gilterytynibem oraz OS ≥ 18 miesięcy. Na podstawie ww. abstraktu konferencyjnego stwierdzono, że wysoki odsetek chorych, którzy przeżyli w długim

horyzoncie czasowym, osiągnęło remisję przed HSCT. Częstość występowania CR, CRi/CRp, CRc oraz CRh wyniosła kolejno: 31,7%, 39,7%, 71,4% oraz 15,9%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania ADMIRAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
CR												
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	CR	Ogółem	52 (21,1)	247	13 (10,5)	124	2,28 (1,19; 4,37)	0,11 (0,03; 0,18)	NNT=10 (6; 34)	TAK	
			Wcześniejsza terapia HSCT	Tak	17 (35,4)	48	3 (11,5)	26	4,20 (1,10; 16,07)	0,24 (0,06; 0,42)	NNT=5 (3; 17)	TAK
Nie				35 (17,6)	199	10 (10,2)	98	1,88 (0,89; 3,97)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d (n/d; n/d)	NIE	
ADMIRAL (EMA 2019)			Chorzy uprzednio stosujący inhibitory FLT3***	6 (18,8)	32	0 (0,0)	12	4,74 (0,70; 32,04)	0,19 (0,02; 0,36)	NNT=6 (3; 50)	TAK	
ADMIRAL (Perl 2019)			Chorzy przed HSCT	34 (13,8)	247	13 (10,5)	124	1,36 (0,69; 2,69)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d (n/d; n/d)	NIE	
			Wstępnie wybrana chemioterapia ratunkowa przez system IRT	Wysokiej intensywności	37 (24,8)	149	12 (16,0)	75	1,73 (0,84; 3,57)	0,09 (-0,02; 0,20)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				Niskiej intensywności	15 (15,3)	98	1 (2,0)	49	8,67 (1,11; 67,74)	0,13 (0,05; 0,21)	NNT=8 (5; 20)	TAK
			Mutacja FLT3 ^{wt}	Wyłącznie FLT3 ITD	44 (20,5)	215	11 (9,7)	113	2,39 (1,18; 4,83)	0,11 (0,03; 0,18)	NNT=10 (6; 34)	TAK
				Wyłącznie FLT3 TKD	4 (19,0)	21	2 (20,0)	10	0,94 (0,14; 6,25)	-0,01 (-0,31; 0,29)	n/d (n/d; n/d)	NIE
FLT3 ITD, i FLT3 TKD				2 (28,6)	7	n/o	0	n/o	n/o	n/o	n/o	
ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020)	b/d	Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	6 (19,4)	31	0 (0,0)	14	7,39 (0,39; 140,92)	0,19 (0,03; 0,36)	NNT=6 (3; 34)	TAK	
			Nie	46 (21,3)	216	13 (11,8)	110	2,02 (1,04; 3,92)	0,09 (0,01; 0,18)	NNT=12 (6; 100)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
<i>ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020a)</i>	Data odcięcia: 09.2019 ^{&}		Chorzy z OS ≥ 18 mies.	20 (31,7)	63	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o	
CR/CRh												
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	CR/CRh	Ogółem	84 (34,0)	247	19 (15,3)	124	2,85 (1,63; 4,96)	0,19 (0,10; 0,27)	NNT=6 (4; 10)	TAK	
			Chorzy z pierwotnie oporną na leczenie AML bez HSCT	31 (31,6)	98	10 (20,8)	48	1,76 (0,78; 3,98)	0,11 (-0,04; 0,26)	n/d (n/d; n/d)	NIE	
			Chorzy przed HSCT	65 (26,3)	247	19 (15,3)	124	1,97 (1,12; 3,47)	0,11 (0,03; 0,19)	NNT=10 (6; 34)	TAK	
<i>ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020a)</i>	Data odcięcia: 09.2019 ^{&}		Chorzy z OS ≥ 18 mies.	30 (47,6)	63	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o	
CRh												
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	CRh	Ogółem	32 (13,0)	247	6 (4,8)	124	2,93 (1,19; 7,20)	0,08 (0,02; 0,14)	NNT=13 (8; 50)	TAK	
<i>ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020a)</i>	Data odcięcia: 09.2019 ^{&}		Chorzy z OS ≥ 18 mies.	10 (15,9)	63	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o	
CRi												
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	CRi	Ogółem	63 (25,5)	247	14 (11,3)	124	2,69 (1,44; 5,03)	0,14 (0,06; 0,22)	NNT=8 (5; 17)	TAK	
<i>ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020)</i>	b/d		Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	5 (16,1)	31	3 (21,4)	14	0,71 (0,14; 3,48)	-0,05 (-0,30; 0,20)	n/d (n/d; n/d)	NIE
			Nie	58 (26,9)	216	11 (10,0)	110	3,30 (1,65; 6,60)	0,17 (0,09; 0,25)	NNT=6 (4; 12)	TAK	
CRp												
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	CRp	Ogółem	19 (7,7)	247	0 (0,0)	124	4,85 (1,83; 12,89)	0,08 (0,04; 0,11)	NNT=13 (10; 25)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020)	b/d		Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	4 (12,9)	31	0 (0,0)	14	4,75 (0,24; 94,38)	0,13 (-0,02; 0,28)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				Nie	15 (6,9)	216	0 (0,0)	110	17,00 (1,01; 286,84)	0,07 (0,03; 0,11)	NNT=15 (10; 34)	TAK
CRI/CRp												
ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020a)	Data odcięcia: 09.2019*	CRI/CRp	Chorzy z OS ≥ 18 mies.		25 (39,7)	63	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o
PR												
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	PR	Ogółem		33 (13,4)	247	5 (4,0)	124	3,67 (1,40; 9,65)	0,09 (0,04; 0,15)	NNT=12 (7; 25)	TAK
			Chorzy przed HSCT		14 (22,2)	63	1 (5,3)	19	5,14 (0,63; 41,97)	0,17 (0,03; 0,31)	NNT=6 (4; 34)	TAK
ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020)	b/d	PR	Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	5 (16,1)	31	1 (7,1)	14	2,50 (0,26; 23,67)	0,09 (-0,10; 0,28)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				Nie	28 (13,0)	216	4 (3,6)	110	3,95 (1,35; 11,56)	0,09 (0,04; 0,15)	NNT=12 (7; 25)	TAK
Brak odpowiedzi												
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Brak odpowiedzi	Ogółem		66 (26,7)	247	43 (34,7)	124	0,69 (0,43; 1,09)	-0,08 (-0,18; 0,02)	n/d (n/d; n/d)	NIE
ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020)	b/d		Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	9 (29,0)	31	4 (28,6)	14	1,02 (0,25; 4,13)	0,00 (-0,28; 0,29)	n/d (n/d; n/d)	NIE
		Nie		57 (26,4)	216	39 (35,5)	110	0,65 (0,40; 1,07)	-0,09 (-0,20; 0,02)	n/d (n/d; n/d)	NIE	
Brak odpowiedzi lub niemożliwa do oceny												
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Brak odpowiedzi lub niemożliwa do oceny	Chorzy przed HSCT		9 (14,3)	63	7 (36,8)	19	0,29 (0,09; 0,92)	-0,23 (-0,46; 0,01)	n/d (n/d; n/d)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Odpowiedź niemożliwa do oceny												
ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020)	b/d	Odpowiedź niemożliwa do oceny	Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	2 (6,5)	31	6 (42,9)	14	0,09 (0,02; 0,55)	-0,36 (-0,64; -0,09)	n/d (n/d; n/d)	NIE
				Nie	12 (5,6)	216	43 (39,1)	110	0,09 (0,05; 0,18)	-0,34 (-0,43; -0,24)	n/d (n/d; n/d)	NIE
CRc (CR/CRi/CRp)												
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	CRc	Ogółem		134 (54,3)	247	27 (21,8)	124	4,26 (2,60; 6,99)	0,32 (0,23; 0,42)	NNT=4 (3; 5)	TAK
ADMIRAL (EMA 2019)			Chorzy przed HSCT		40 (63,5)	63	11 (57,9)	124	17,87 (8,00; 39,92)	0,55 (0,42; 0,68)	NNT=2 (2; 3)	TAK
ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020)			Wcześniejsza terapia TKI	Tak	15 (48,4)	31	3 (21,4)	14	3,44 (0,80; 14,77)	0,27 (-0,01; 0,55)	n/d (n/d; n/d)	NIE
			Wcześniejsza terapia TKI	Nie	119 (55,1)	216	24 (21,8)	110	4,40 (2,60; 7,44)	0,33 (0,23; 0,43)	NNT=4 (3; 5)	TAK
ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020a)			Data odcięcia: 09.2019 [§]	Chorzy z OS ≥ 18 mies.		45 (71,4)	63	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o
ORR (CRc/PR)												
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	ORR (CRc/PR)	Ogółem		167 (67,6)	247	32 (25,8)	124	6,00 (3,70; 9,72)	0,42 (0,32; 0,51)	NNT=3 (2; 4)	TAK
Analiza wrażliwości - populacja ITT, obejmują chorych którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku												
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	CR	Ogółem		52 (21,1);	246	13 (11,9)	109	1,98 (1,03; 3,81)	0,09 (0,01; 0,17)	NNT=12 (6; 100)	TAK
Analiza wrażliwości - populacja ITT obejmująca chorych, u których przeprowadzono co najmniej 1 ocenę szpiku kostnego w czasie badania												
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	CR	Ogółem		52 (22,4)	232	13 (20,0)	65	1,16 (0,58; 2,28)	0,02 (-0,09; 0,14)	n/d (n/d; n/d)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Analiza wrażliwości – populacja FAS[^]											
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	CR	Ogółem	50 (20,6)	243	13 (10,6)	123	2,19 (1,14; 4,21)	0,10 (0,03; 0,17)	NNT=10 (6; 34)	TAK
Analiza wrażliwości – populacja PPS^{^^}											
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018*	CR	Ogółem	50 (23,0)	217	13 (18,6)	70	1,31 (0,66; 2,59)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d (n/d; n/d)	NIE
Analiza wrażliwości - populacja ITT obejmująca chorych z odpowiedzią kliniczną przed HSCT[*]											
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	CR	Ogółem	34 (13,8)	247	13 (10,5)	124	1,36 (0,69; 2,69)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d (n/d; n/d)	NIE

*do analizy włączono chorych, którzy osiągnęli odpowiedź CR w jakimkolwiek momencie po rozpoczęciu badania, która wystąpiło przed przeprowadzeniem HSCT

**dane pochodzą z treści dokumentu EMA 2019 (dane niestabelaryzowane)

***w grupie GIL u 14 (5,7%) chorych nie można było przeprowadzić oceny oraz u 49 (39,5%) chorych z grupy ChR

[^]FAS – pełna analizowana populacja składająca się ze wszystkich chorych, których poddano randomizacji oraz stwierdzono obecność mutacji genu FLT3 za pomocą metody FLT3 CDx. Populacja ta została wykorzystana oceny skuteczności leczenia za pomocą analizy wrażliwości w drugiej analizie okresowej oraz analizie końcowe.

^{^^}PPS – populacja zgodna z protokołem badania, zdefiniowana jako wszyscy chorzy, którzy nie naruszyli protokołu badania

^{^^^}mutacja FLT3 została potwierdzona przez laboratorium centralne, wyłączono chorych z potwierdzoną mutacją FLT3 tylko na podstawie lokalnych testów laboratoryjnych

[&]w abstrakcie określono, że dane odcięto rok po analizie pierwotnej, która miała miejsce 17.09.2018 r.

3.12.3.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie po zmianie dawki GIL

Zwiększenie początkowej dawki gilterytynibu do 200 mg było dozwolone, u chorych, którzy nie uzyskali złożonej odpowiedzi (CRc) po jednym cyklu leczenia. Wyższy odsetek odpowiedzi w grupie GIL 200 mg w stosunku do ramienia ChR uzyskano dla: CRh, CR/CRh oraz CRc, przy czym różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie EPAR (*EMA 2019*) nie ma pewności co do korzyści proponowanej strategii zwiększania dawki u chorych nieodpowiadających na leczenie, ponieważ nie można ustalić, czy zaobserwowany wzrost odsetka odpowiedzi jest spowodowany wzrostem dawki gilterytynibu czy dłuższym czasem leczenia.

W przypadku chorych, u których zmniejszono dawkę GIL do 80 mg dla CR, CRh, CR/CRh CRc w grupie GIL odnotowano wyższy odsetek chorych z odpowiedzią w porównaniu do grupy ChR. Ponadto dla każdej z wymienionych odpowiedzi różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *ADMIRAL* po zmianie dawki gilterytyribu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL 120 mg → GIL 200 mg		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie – populacja ITT											
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	CR	Ogółem	7 (9,0)	78	13 (10,5)	124	0,84 (0,32; 2,21)	-0,02 (-0,10; 0,07)	n/d (n/d; n/d)	NIE
		CRh		5 (6,4)	78	6 (4,8)	124	1,35 (0,40; 4,57)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d (n/d; n/d)	NIE
		CR/CRh		12 (15,4)	78	19 (15,3)	124	1,00 (0,46; 2,20)	0,00 (-0,10; 0,10)	n/d (n/d; n/d)	NIE
		CRc (CR/CRi/CRp)		25 (32,1)	78	27 (21,8)	124	1,69 (0,89; 3,21)	0,10 (-0,02; 0,23)	n/d (n/d; n/d)	NIE
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL 120 mg → GIL 80 mg		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie – populacja ITT											
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	CR	Ogółem	14 (24,1)	58	13 (10,5)	124	2,72 (1,18; 6,24)	0,14 (0,01; 0,26)	NNT=8 (4; 100)	TAK
		CRh		10 (17,2)	58	6 (4,8)	124	4,10 (1,41; 11,90)	0,12 (0,02; 0,23)	NNT=9 (5; 50)	TAK
		CR/CRh		24 (41,4)	58	19 (15,3)	124	3,90 (1,91; 7,98)	0,26 (0,12; 0,40)	NNT=4 (3; 9)	TAK
		CRc (CR/CRi/CRp)		32 (55,2)	58	27 (21,8)	124	4,42 (2,26; 8,65)	0,33 (0,19; 0,48)	NNT=4 (3; 6)	TAK

3.12.3.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu odpowiedzi CR/CRh w grupie stosującej gilterytynib wyniosła 11,0 mies., natomiast w grupie ChR 1,8 mies.

Mediana czasu trwania odpowiedzi tj. CR i CRh w podgrupie chorych leczonych GIL oraz OS ≥ 18 mies. nie została osiągnięta.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania ADMIRAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL		ChR		HR ^{^^} (95% CI)	IS*
				Mediana [^] (95% CI)	N	Mediana [^] (95% CI)	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [mies.]									
ADMIRAL (Perl 2019, EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	CR/CRh	Ogółem**	11,0 (4,6; n/o)	247	1,8 (b/d; b/d)***	124	b/d (b/d; b/d)	b/d
ADMIRAL (Perl 2019)			Chorzy z pierwotnie oporną na leczenie AML bez uprzedniego HSCT	5,3 (b/d; b/d)	98	n/o (n/o; n/o)	48	n/o (n/o; n/o)	n/o
ADMIRAL (EMA 2019)		CR	Ogółem**	14,8 (11,0, n/o)	247	1,8 (n/o; n/o)	124	b/d (b/d; bd)	TAK p=0,12
ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020a)	Data odcięcia: 09.2019 ^{&}	CR	Chorzy z OS ≥ 18 mies.	Nie osiągnięto	63	b/d	b/d	b/d	b/d
		CRh		Nie osiągnięto	63	b/d	b/d	b/d	b/d

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

**na podstawie treści dokumentu EMA 2019 (informacje niestabelaryzowane)

***w publikacji Perl 2019 przedstawiono informację, że nie określono czasu odpowiedzi na leczenie w ramieniu ChR ze względu na cenzurowanie danych.

Czas 1,8 mies. pochodzi z dokumentu EMA 2019

[&]w abstrakcie określono, że dane odcięto rok po analizie pierwotnej, która miała miejsce 17.09.2018 r.

3.12.3.4. Czas do osiągnięcia złożonej odpowiedzi na leczenie

W badaniu *AMIRAL* oceniano czas do osiągnięcia złożonej odpowiedzi (CR + CRi + CRp), który dla grupy GIL wyniósł średnio 2,3 miesiąca, natomiast dla grupy ChR średnio 1,3 miesiąca. Różnica między grupą była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 15.
Czas do osiągnięcia złożonej odpowiedzi na podstawie badania *ADMIRAL*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [miesiąc]	N	Średnia (SD) [miesiąc]	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [mies.] – populacja ITT								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09. 2018	CRc (CR/CRi/CRp)	2,3 (1,9)	247	1,3 (0,5)	124	1,00 (0,75; 1,25)	TAK

3.12.4. Przeżycie wolne od białaczki

Przeżycie wolne od białaczki (LFS) - drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako czas od pierwszego wystąpienia odpowiedzi na leczenie CRc do udokumentowanego nawrotu choroby (z wykluczeniem nawrotu po remisji częściowej) lub zgonu. W przypadku braku informacji czy chory doświadczył nawrotu choroby lub zgonu przed końcem badania dane były cenzurowane w dniu ostatniej oceny LFS.

3.12.4.1. Czas trwania przeżycia wolnego od białaczki

Mediana czasu przeżycia wolnego od białaczki w grupie GIL wyniosła 4,4 mies., natomiast w grupie ChR 6,7 mies. Należy zauważyć, iż parametr ten był mierzony wyłącznie wśród chorych, którzy osiągnęli CRc (CR/CRi/CRp), czyli u 134 chorych w grupie GIL oraz jedynie u 27 chorych w grupie ChR. Ponadto wysoki odsetek chorych, którzy zostali ocenieni w grupie leczonej chemioterapią ratunkową powoduje, że oszacowanie krzywej przeżycia (mediana LFS) było niewiarygodne w tej grupie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 16,
Czas trwania przeżycia wolnego od białaczki na podstawie badania ADMIRAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [miesiąc]*	N	Mediana (95% CI) [miesiąc]*	N		
Czas przeżycia wolnego od białaczki [mies.] – populacja ITT								
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	LFS**	4,4 (3,6; 5,2)	134	6,7 (2,1; 8,5)	27	n/o	n/o

*na podstawie krzywej Kaplana-Meiera

**LFS oceniano wyłącznie u chorych, u których najlepszą odpowiedź na leczenie stanowiła złożoną odpowiedź na leczenie (CRc)

3.12.5. Wskaźnik transplantacji

W badaniu *ADMIRAL* oceniano również wskaźnik transplantacji – drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako odsetek chorych poddanych HSCT w czasie badania. W grupie GIL i ChR odpowiednio 63 (25,5%) i 19 (15,3%) chorych poddano transplantacji HSC.

Wśród chorych leczonych GIL oraz OS \geq 18 mies. 55,6% chorych poddano HSCT.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 17.
Wskaźnik transplantacji na podstawie badania *ADMIRAL*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wskaźnik transplantacji [%] – populacja ITT**										
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	63 (25,5)	247	19 (15,3)	124	1,89 (1,07; 3,33)	0,10 (0,02; 0,19)	NNT=10 (6; 50)	TAK
<i>ADMIRAL (ab. konf. Perl 2020a)</i>	Data odcięcia: 09.2019*	Chorzy z OS ≥ 18 mies.	35 (55,6)	63	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o

*w abstrakcie określono, że dane odcięto rok po analizie pierwotnej, która miała miejsce 17.09.2018 r.

3.12.6. Wskaźnik transfuzji

W badaniu *ADMIRAL* oceniano wskaźnik utrzymywania transfuzji i wskaźnik konwersji transfuzji (drugorzędowe punkty końcowe). Wskaźnik utrzymywania transfuzji zdefiniowano jako stosunek liczby chorych, którzy wymagali transfuzji krwi w chwili włączenia do badania i po zastosowaniu interwencji nadal istniała konieczność jej przeprowadzenia do całkowitej liczby chorych którzy wymagali transfuzji na początku badania. Natomiast wskaźnik konwersji transfuzji określono jako stosunek liczby chorych, którzy po zastosowaniu interwencji nie wymagali przeprowadzenia transfuzji krwi pomimo jej konieczności na początku badania do liczby wszystkich chorych, którzy wymagali transfuzji krwi w chwili włączenia do badania. Punkty te oceniano tylko w ramieniu GIL.

Wskaźnik utrzymywania transfuzji i konwersji transfuzji wyniósł odpowiednio 59,2% i 34,5%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 18.
Wskaźnik transfuzji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		MD* (%)
			% (95%)	N	% (95%)	N	
Wskaźnik transfuzji – populacja ITT							
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Wskaźnik utrzymywania transfuzji	59,2 (44,2; 73,0)	247	b/d (b/d; b/d)	b/d	n/o
		Wskaźnik konwersji transfuzji	34,5 (27,9; 41,6)	247	b/d (b/d; b/d)	b/d	n/o

*obliczenia własne

3.12.7. Jakość życia

Ocena wyników wg kwestionariuszy jakości życia stanowiła w badaniu *ADMIRAL* eksploracyjny punkt końcowy.

3.12.7.1. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L

Mediana zmiany wg kwestionariusza EQ-5D-5L VAS w stosunku do wyniku początkowego wyniosła 0 dla ramienia gilterytynibu i -3,0 dla ramienia chemioterapii ratunkowej w 1. dniu 2 cyklu leczenia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		Różnica median
			Mediana zmiany	N	Mediana zmiany	N	
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L							
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	2 cykl leczenia (1. dzień)	Jakość życia wg EQ-5D-5L w skali VAS	0	247	-3,0	124	3

3.12.7.2. Czas do ostatecznego pogorszenia się jakości życia

W badaniu *ADMIRAL* oceniano czas do ostatecznego pogorszenia się jakości życia (TUDD), który zdefiniowano jako czas między randomizacją a zgonem lub pierwszym pogorszeniem się stanu zdrowia chorego o minimum 1 jednostkę MCID.

Analizę mediany TUDD przedstawiono dla grupy stosującej gilterytytib z podziałem na podgrupy chorych, którzy osiągnęli odpowiedź CR/CRh oraz którzy takiej odpowiedzi nie uzyskali (*ab. konf. Cella 2019a*). Niezależnie od zastosowanego kwestionariusza jakości życia zaobserwowano dłuższą medianę czasu do ostatecznego pogorszenia się jakości życia w podgrupie chorych z CR/CRh w stosunku do podgrupy chorych, którzy nie osiągnęli CR/CRh. Mediana TUDD dla wszystkich kwestionariuszy (BFI, FACT-Leu, EQ-5D-5L) w podgrupie chorych z CR/CRh wyniosła ok. 14 miesięcy, natomiast w podgrupie bez CR/CRh ok. 4 miesięcy. Na tej podstawie można wnioskować, iż osiągnięcie odpowiedzi CR/CRh wiąże się z dłuższą utrzymującą się jakością życia.

W abstrakcie konferencyjnym *Cella 2019* przedstawiono natomiast wartości TUDD z uwzględnieniem podgrup w zależności od wykonanej HSCT w czasie badania. Przeprowadzenie HSCT wiązało się z wydłużeniem mediany TUDD w stosunku do braku HSCT. Zależność ta jest obserwowana niezależnie od zastosowanej skali jakości życia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Czas do ostatecznego pogorszenia się jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL	
				Mediana (95% CI) [miesiąc]	N
Czas do ostatecznego pogorszenia się jakości życia (TUDD) wg kwestionariusza jakości życia					
ab. konf. Cella 2019a	b/d ^{^^}	BFI**	Chorzy którzy uzyskali CR/CRh	14,1 (b/d; b/d)	b/d
			Chorzy, którzy nie uzyskali CR/CRh	3,6 (b/d; b/d)	b/d
		FACT-Leu***	Chorzy którzy uzyskali CR/CRh	14,6 (b/d; b/d)	b/d
			Chorzy, którzy nie uzyskali CR/CRh	3,8 (b/d; b/d)	b/d
		EQ-5D-5L	Chorzy którzy uzyskali CR/CRh	14,3 (b/d; b/d)	b/d
			Chorzy, którzy nie uzyskali CR/CRh	4,8 (b/d; b/d)	b/d
ab. konf. Cella 2019	b/d ^{^^}	EQ-5D-5L w skali VAS	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	12,81 (9,23; 15,90)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	5,65 (4,44; 6,83)	152
		EQ-5D-5L wskaźnik użyteczności	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	11,53 (8,77; 17,74)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	5,36 (4,53; 6,51)	152
		FACT-Leu	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	11,43 (7,66; 15,08)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	4,44 (3,61; 5,39)	157
		FACT-Leu TOI#	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	11,14 (7,66; 14,26)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	4,04 (2,99; 4,83)	157

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL	
				Mediana (95% CI) [miesiąc]	N
		FACT-Leu FACT-G##	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	11,53 (8,71; 15,08)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	4,17 (3,06; 5,03)	157
		FACT-Leu PWB###	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	10,97 (7,66; 14,09)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	4,24 (3,75; 5,49)	157
		FACT-Leu EWB\$	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	12,81 (8,77; 15,24)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	4,80 (4,17; 5,59)	157*
		FACT-Leu FWB\$\$	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	12,42 (8,61; 15,90)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	4,44 (3,55; 5,59)	157
		FACT-Leu SWB\$\$\$	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	10,97 (7,66; 14,59)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	4,67 (3,84; 5,75)	157
		FACT-Leu LeuS^	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	14,03 (8,87; 18,43)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	4,67 (3,98; 5,52)	157
		BFI Ogółem	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	14,03 (10,05; 17,35)	59
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	4,11 (2,99; 5,06)	164
		BFI Nasilenie zmęczenia	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	12,48 (9,59; 15,64)	59

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL	
				Mediana (95% CI) [miesiąc]	N
		BFI Ingerencja zmęczenia w życie codziennie	Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	3,88 (2,89; 4,63)	164
			Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	14,03 (10,05; 17,35)	59
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	4,44 (3,19; 5,59)	164

*w publikacji pojawia się nieścisłość, gdyż podana całkowita liczba chorych (57 chorych) jest mniejsza niż liczba chorych u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania

**BFI ang. *Brief Fatigue Inventory* – Kwestionariusz oceny zmęczenia

***FACT-Leu ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia* – Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów - Białaczka

#FACT-Leu TOI ang. *FACT-Leu Trial Outcome Index* – Indeks wyników badania kwestionariusza FACT-Leu

##FACT-G ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* – Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów - Ogółem

###FACT-Leu PWB ang. *FACT-Leu Physical Well-Being* – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. samopoczucia fizycznego

§FACT-Leu EWB ang. *FACT-Leu Emotional Well-Being* – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. funkcjonowania emocjonalnego

\$\$FACT-Leu FWB ang. *FACT-Leu Functional Well-Being* – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. funkcjonowanie w życiu codziennym

\$\$\$FACT-Leu SWB ang. *FACT-Leu Social Well-Being* – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. funkcjonowania społecznego

^FACT-Leu LeuS ang. *FACT-Leu Leukemia sub-scale* – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. oceny objawów związanych z białaczką

^^nie podano informacji o dacie odcięcia wyników, jednakże dla *ab. konf. Cella 2019* określono, że wyniki dotyczą końca badania. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji Perl 2019, analiza końcowa przypadła na wrzesień 2018 roku

3.12.7.3. Częstość występowania poprawy lub utrzymywania się wyniku wg kwestionariusza jakości życia

W grupie leczonej gilterytynibem, wśród chorych, którzy przeszli HSCT, częściej występowała poprawa/utrzymywanie się wyników wg. kwestionariusza EQ-5D-5L, FACT-Leu (z wyjątkiem podskali funkcjonowania społecznego) oraz skali BFI w porównaniu z podgrupą chorych, którzy nie zostali poddani HSCT.

W zależności od kwestionariusza/skali częstość występowania poprawy lub utrzymywania się wyniku wg. kwestionariusza jakości życia w podgrupie chorych, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania mieściła się w zakresie od 59% - 76%. W drugiej analizowanej podgrupie chorych częstość ta przyjmowała wartości od 47% do 70%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 21.
Częstość występowania poprawy lub utrzymywania się wyniku wg kwestionariusza jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL	
				n (%)	N
ab. konf. Cella 2019	b/d*	EQ-5D-5L w skali VAS	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	34 (60,7)**	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	101 (66,4)	152
		EQ-5D-5L wskaźnik użyteczności	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	40 (71,4)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	105 (69,1)	152
		FACT-Leu [^]	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	35 (62,5)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	87 (55,4)	157
		FACT-Leu TOI ^{^^}	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	33 (58,9)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	74 (47,1)	157
		FACT-Leu FACT-G ^{^^^}	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	37 (66,1)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	80 (51,0)	157
		FACT-Leu PWB [#]	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	37 (66,1)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	90 (57,3)	157***
		FACT-Leu EWB ^{##}	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	41 (73,2)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	110 (70,1)	157

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIL	
				n (%)	N
		FACT-Leu FWB ^{###}	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	39 (69,6)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	86 (54,8)	157
		FACT-Leu SWB ^{\$}	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	36 (64,3)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	107 (68,2)	157
		FACT-Leu LeuS ^{\$\$}	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	40 (71,4)	56
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	99 (63,1)	157
		BFI ^{\$\$\$} Ogółem	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	45 (76,3)	59
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	84 (51,2)	164
		BFI Nasilenie zmęczenia	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	43 (72,9)	59
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	82 (50,0)	164
		BFI Ingerencja zmęczenia w życie codzienne	Chorzy, u których przeprowadzono HSCT w czasie badania	44 (74,6)	59
			Chorzy, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania	87 (53,0)	164

*nie podano informacji o dacie odcięcia wyników, jednakże określono, że wyniki dotyczą końca badania. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji *Perl 2019*, analiza końcowa przypadła na wrzesień 2018 roku

**w publikacji pojawia się nieścisłość, gdyż zamieszczony odsetek chorych wynosi 78,57%, który byłby właściwy dla 44 chorych

***w publikacji pojawia się nieścisłość, gdyż podana całkowita liczba chorych (57 chorych) jest mniejsza niż liczba chorych, u których nie przeprowadzono HSCT w czasie badania

[^]FACT-Leu ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia* – Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów - Białaczka

[^]FACT-Leu TOI ang. *FACT-Leu Trial Outcome Index* – Indeks wyników badania kwestionariusza FACT-Leu

^{^^}FACT-G ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* – Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów - Ogółem

[#]FACT-Leu PWB ang. *FACT-Leu Physical Well-Being* – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. samopoczucia fizycznego

##FACT-Leu EWB ang. *FACT-Leu Emotional Well-Being* – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. funkcjonowania emocjonalnego

###FACT-Leu FWB ang. *FACT- Leu Functional Well-Being* – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. funkcjonowanie w życiu codziennym

\$FACT-Leu SWB ang. *FACT-Leu Social Well-Being* – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. funkcjonowania społecznego

\$\$FACT-Leu LeuS ang. *FACT-Leu Leukemia sub-scale* – podskala kwestionariusza FACT-Leu dot. oceny objawów związanych z białaczką

\$\$\$ BFI ang. *Brief Fatigue Inventory* – Kwestionariusz oceny zmęczenia

3.13. Ocena skuteczności gilterytynibu na podstawie badania *Yilmaz 2020*

Analizę skuteczności gilterytynibu przeprowadzono również na podstawie obserwacyjnego, retrospektywnego badania *Yilmaz 2020*. W badaniu przedstawiono wyniki dla chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, stosujących pierwszy inhibitor FLT3 w ramach terapii ratunkowej (możliwe było uprzednie stosowanie innych inhibitorów FLT3).

Analizę skuteczności przeprowadzono na podstawie częstości występowania odpowiedzi na leczenie.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.13.1. Odpowiedź na leczenie

3.13.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu przedstawiono wyniki dla chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, stosujących GIL jako pierwszy inhibitor FLT3 w ramach terapii ratunkowej (możliwe było uprzednie stosowanie innych inhibitorów FLT3 tj. leczenie sekwencyjne). Ze względu na fakt, że chorzy mogli wcześniej stosować inhibitor FLT3 wśród chorych leczonych pierwszym inhibitorem FLT3 w ramach terapii ratunkowej wyróżniono podgrupę chorych, w której gilterytynib był: pierwszym stosowanym inhibitorem FLT3, drugim stosowanym inhibitorem FLT3 oraz trzecim stosowanym inhibitorem FLT3 (w całym procesie terapeutycznym).

W badaniu *Yilmaz 2020* gilterytynib w monoterapii (jako pierwszy inhibitor FLT3 w ramach terapii ratunkowej) otrzymywało 11 chorych, w tym 3 chorych nie stosowało uprzednio inhibitorów FLT3, a 8 chorych stosowało gilterytynib jako 2. i 3. inhibitor FLT3.

Złożoną odpowiedź na leczenie (CRc) odnotowano u 54,5 % chorych leczonych pierwszym inhibitorem FLT3 w ramach terapii ratunkowej. Wśród chorych stosujących GIL jako 1. inhibitor FLT3, 2. inhibitor FLT3 oraz 3. inhibitor FLT3 odpowiedź złożoną raportowano odpowiednio u 66,7%, 42,9% oraz 100,0% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 22.

Częstość występowania odpowiedzi na podstawie badania *Yilmaz 2020*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	GIL	
				n	N
<i>Yilmaz 2020</i>	b/d	Ogółem	CRc (CR/CRi/ CRp)	6 (54,5)*	11
		GIL jako 1. inhibitor FLT3		2 (66,7)	3
		GIL jako 2. inhibitor FLT3		3 (42,9)	7
		GIL jako 3. inhibitor FLT3		1 (100,0)	1
		Po niepowodzeniu terapii quizartynibem		0 (0,0)	1
		Po niepowodzeniu terapii sorafenibem		2 (40,0)	5

*żaden chory nie stosował gilterytynibu po uprzedniej terapii gilterytynibem

3.14. Ocena bezpieczeństwa gilterytytynu w porównaniu z chemioterapią ratunkową na podstawie badania *ADMIRAL*

Ocenę bezpieczeństwa gilterytytynu względem chemioterapii ratunkowej przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *ADMIRAL*. Analizę wykonano w oparciu o wyniki pochodzące z publikacji *Perl 2019* oraz dokumentu *EPAR (EMA 2019)*. Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- Zgony;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z badanym lekiem;
- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z badanym lekiem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE);
- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)
- Parametry laboratoryjne.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAF zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (GIL N = 246; ChR N = 109). Mediana czasu ekspozycji na gilterytytib i chemioterapię ratunkową wyniosła odpowiednio 18 tygodni (IQR: 9 – 34) oraz 4 tygodnie (IQR: 4 – 4). Natomiast ekspozycja na lek wyrażona w pacjentolatach wyniosła w grupie GIL i ChR odpowiednio 121,7 pacjentolat i 11,9 pacjentolat.

Należy podkreślić, że częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję, w tym tych, które badacz uznał za związane z lekiem, była wyższa w grupie stosującej chemioterapię niż w grupie leczonej gilterytytibem. **W związku z powyższym nie należy interpretować częstości występowania określonych zdarzeń niepożądanych bez kontekstu czasu leczenia.**

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Zgony

3.14.1.1. Zgony

Częstość występowania zgonów w przeliczeniu na pacjentolata była wyższa w grupie kontrolnej niż w grupie badanej (6,8 vs 1,4). Natomiast częstość wyrażona w postaci odsetka chorych to 74,3% dla grupy ChR i 69,1% dla grupy GIL.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	GIL		CHR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Zgony							
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	170 (69,1)	246	81 (74,3)	109	0,77 (0,47; 1,28)	-0,05 (-0,15; 0,05)

3.14.2. TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu

Częstość występowania TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem prowadzących do zgonu w przeliczeniu na pacjentolata wyniosła w grupie GIL i ChR odpowiednio 0,1 i 0,7.

Do najczęstszych TEAE w grupie GIL należały: zapalenie płuc (1,2%), perforacja jelita grubego (0,8%) oraz wstrząs septyczny (0,8%), natomiast w grupie ChR były to: posocznica (1,8%) oraz niewydolność oddechowa (1,8%). Częstość pozostałych zdarzeń nie przekroczyła w grupie GIL 0,4%, natomiast w grupie ChR 0,9%.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 24.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związanych z badanym lekiem prowadzących do zgonu na podstawie badania *ADMIRAL**

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu								
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	10 (4,1)	246	5 (4,6)	109	0,88 (0,29; 2,64)	-0,01 (-0,05; 0,04)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Zapalenie płuc	3 (1,2)	246	0 (0,0)	109	4,27 (0,36; 49,97)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Zakażenie płuc	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
		Wstrząs septyczny	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Posocznica	1 (0,4)	246	2 (1,8)	109	0,22 (0,02; 2,43)	-0,01 (-0,04; 0,01)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niewydolność oddechowa	1 (0,4)	246	2 (1,8)	109	0,22 (0,02; 2,43)	-0,01 (-0,04; 0,01)
Zaburzenia układu nerwowego								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Obniżony poziom świadomości	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Udar krwotoczny	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zaburzenia serca								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Krwotok mózgowy	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Zastoinowa niewydolność serca	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia naczyniowe								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Krwotok płucny	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Grypa	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zaburzenia żołądka i jelit								

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
ADMIRAL (PerI 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niedokrwienie jelit	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Perforacja jelita grubego	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)

*zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych niezależnie od grupy (u chorych mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu)

3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z badanym lekiem

Ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem w przeliczeniu na pacjentolata występowały częściej w grupie kontrolnej niż badanej (2,9 vs 1,6).

Do najczęściej występujących ciężkich TEAE związanych z badanym lekiem zaliczono zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz związanych z badaniami diagnostycznymi. Wśród ciężkich zdarzeń najprawdopodobniej związanych z leczeniem gilteřytynibem najczęściej obserwowano: gorączkę neutropeniczną (9,3%), wzrost ALAT (4,5%), wzrost AspAT (4,1%). Pozostałe TEAE występowały nie częściej niż u 2,8% chorych w grupie badanej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 25.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prawdopodobnie związanych z badanym lekiem na podstawie badania *ADMIRAL**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem								
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	88 (35,8)	246	16 (14,7)	109	3,24 (1,79; 5,85)	0,21 (0,12; 0,30)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Zapalenie płuc	7 (2,8)	246	3 (2,8)	109	1,03 (0,26; 4,08)	0,00 (-0,04; 0,04)
		Zakażenie płuc	0 (0,0)	246	2 (1,8)	109	0,04 (0,00; 0,77)	-0,02 (-0,05; 0,01)
		Grzybicze zapalenie płuc	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
		AML	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
		Nawrotowa AML	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
		Zapalenie tkanki łącznej	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Posocznica	3 (1,2)	246	3 (2,8)	109	0,44 (0,09; 2,20)	-0,02 (-0,05; 0,02)
		Bakteriemia	1 (0,4)	246	1 (0,9)	109	0,44 (0,03; 7,11)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Wstrząs septyczny	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niedokrwistość	5 (2,0)	246	0 (0,0)	109	4,30 (0,64; 29,10)	0,02 (-0,00; 0,04)
		Gorączka neutropeniczna	23 (9,3)	246	3 (2,8)	109	3,64 (1,07; 12,41)	0,07 (0,02; 0,11)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niewydolność oddechowa	3 (1,2)	246	2 (1,8)	109	0,66 (0,11; 4,01)	-0,01 (-0,03; 0,02)
Zaburzenia naczyniowe								
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niedociśnienie	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Omdlenie	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Duszności	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia żołądka i jelit								
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Biegunka	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Ostre uszkodzenie nerek	3 (1,2)	246	2 (1,8)	109	0,66 (0,11; 4,01)	-0,01 (-0,03; 0,02)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Gorączka	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
Badania diagnostyczne								
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Wzrost ALAT	11 (4,5)	246	0 (0,0)	109	4,42 (1,20; 16,19)	0,04 (0,02; 0,07)
		Wzrost AspAT	10 (4,1)	246	0 (0,0)	246	4,40 (1,13; 17,15)	0,04 (0,01; 0,07)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Upadek	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)

*działania, które wystąpiły u co najmniej 2% chorych niezależnie od grupy i stopnia nasilenia zdarzenia

3.14.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z badanym lekiem

3.14.4.1. TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem

Częstość występowania TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem w przeliczeniu na pacjentolata wyniosła 16,5 w grupie badanej i 46,8 w grupie kontrolnej (zdarzenia o dowolnym stopniu nasilenia). W przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie GIL częstość tą określono jako 5,2, a w grupie ChR jako 18,9.

W przypadku TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem prowadzących do redukcji dawki częstość zdarzeń w przeliczeniu na pacjentolata wyniosła 0,3 (GIL) i 0 (ChR).

Należy zauważyć, iż w badaniu wyodrębniono zdarzenia prowadzące do przerwania terapii oraz wycofania leczenia (zakończenia leczenia), ze względu na fakt, iż dozwolone było wznowienie leczenia po jego przerwaniu.

Częstość TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem prowadzących do przerwania leczenia w przeliczeniu na pacjentolata wyniosła 1,3 w grupie GIL i 0,3 w grupie ChR.

Do najczęściej występujących zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia w grupie GIL należały: wzrost ALAT (29,7%), wzrost AspAT (28,0%) oraz niedokrwistość (23,2%), gorączka neutropeniczna (15,9%) oraz małopłytkowość (14,2%).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prawdopodobnie związane z badanym lekiem na podstawie badania *ADMIRAL**

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem									
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	206 (83,7)	246	71 (65,1)	109	2,76 (1,64; 4,63)	0,19 (0,09; 0,29)
			≥3	153 (62,2)	246	57 (52,3)	109	1,50 (0,95; 2,37)	0,10 (-0,01; 0,21)
		Prowadzące do redukcji dawki leku	Dowolny	31 (12,6)	246	0 (0,0)	109	4,84 (2,18; 10,74)	0,13 (0,08; 0,17)
		Prowadzące do przerwania terapii	Dowolny	79 (32,1)	246	3 (2,8)	109	16,71 (5,14; 54,30)	0,29 (0,23; 0,36)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Niedokrwistość	Dowolny	57 (23,2)	246	25 (22,9)	109	1,01 (0,59; 1,73)	0,00 (-0,09; 0,10)
			≥3	48 (19,5)	246	21 (19,3)	109	1,02 (0,57; 1,80)	0,00 (-0,09; 0,09)
		Małopłytkowość	Dowolny	35 (14,2)	246	11 (10,1)	109	1,48 (0,72; 3,03)	0,04 (-0,03; 0,11)
			≥3	30 (12,2)	246	11 (10,1)	109	1,24 (0,60; 2,57)	0,02 (-0,05; 0,09)
		Gorączka neutropeniczna	Dowolny	39 (15,9)	246	20 (18,3)	109	0,84 (0,46; 1,52)	-0,02 (-0,11; 0,06)
			≥3	38 (15,4)	246	20 (18,3)	109	0,81 (0,45; 1,47)	-0,03 (-0,11; 0,06)
Neutropenia	Dowolny	21 (8,5)	246	9 (8,3)	109	1,04 (0,46; 2,34)	0,00 (-0,06; 0,07)		
	≥3	21 (8,5)	246	8 (7,3)	109	1,18 (0,50; 2,75)	0,01 (-0,05; 0,07)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Hipokaliemia	Dowolny	9 (3,7)	246	10 (9,2)	109	0,38 (0,15; 0,95)	-0,06 (-0,11; 0,00)
			≥3	2 (0,8)	246	2 (1,8)	109	0,44 (0,06; 3,15)	-0,01 (-0,04; 0,02)
		Spadek apetytu	Dowolny	14 (5,7)	246	11 (10,1)	109	0,54 (0,24; 1,23)	-0,04 (-0,11; 0,02)
			≥3	0 (0,0)	246	4 (3,7)	109	0,04 (0,00; 0,32)	-0,04 (-0,07; 0,00)
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Ból głowy	Dowolny	18 (7,3)	246	5 (4,6)	109	1,64 (0,59; 4,54)	0,03 (-0,02; 0,08)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
		Zaburzenia smaku	Dowolny	16 (6,5)	246	2 (1,8)	109	3,72 (0,84; 16,48)	0,05 (0,01; 0,09)

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia żołądka i jelit									
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Biegunka	Dowolny	28 (11,4)	246	13 (11,9)	109	0,95 (0,47; 1,91)	-0,01 (-0,08; 0,07)
			≥3	1 (0,4)	246	2 (1,8)	109	0,22 (0,02; 2,43)	-0,01 (-0,04; 0,01)
		Zaparcia	Dowolny	19 (7,7)	246	8 (7,3)	109	1,06 (0,45; 2,49)	0,00 (-0,06; 0,06)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
		Wymioty	Dowolny	14 (5,7)	246	10 (9,2)	109	0,60 (0,26; 1,39)	-0,03 (-0,10; 0,03)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Nudności	Dowolny	33 (13,4)	246	25 (22,9)	109	0,52 (0,29; 0,93)	-0,10 (-0,18; -0,01)		
	≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Wysypka	Dowolny	11 (4,5)	246	3 (2,8)	109	1,65 (0,45; 6,05)	0,02 (-0,02; 0,06)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ból mięśni	Dowolny	15 (6,1)	246	0 (0,0)	109	4,49 (1,47; 13,76)	0,06 (0,03; 0,09)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Gorączka	Dowolny	16 (6,5)	246	9 (8,3)	109	0,77 (0,33; 1,81)	-0,02 (-0,08; 0,04)
			≥3	2 (0,8)	246	3 (2,8)	109	0,29 (0,05; 1,76)	-0,02 (-0,05; 0,01)
		Zmęczenie	Dowolny	23 (9,3)	246	7 (6,4)	109	1,50 (0,62; 3,62)	0,03 (-0,03; 0,09)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Obrzęk obwodowy	Dowolny	7 (2,8)	246	5 (4,6)	109	0,61 (0,19; 1,96)	-0,02 (-0,06; 0,03)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Badania diagnostyczne									
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Wzrost ALAT	Dowolny	73 (29,7)	246	4 (3,7)	109	11,08 (3,93; 31,19)	0,26 (0,19; 0,33)
			≥3	19 (7,7)	246	2 (1,8)	109	4,48 (1,02; 19,57)	0,06 (0,02; 0,10)
		Wzrost AspAT	Dowolny	69 (28,0)	246	7 (6,4)	109	5,68 (2,51; 12,83)	0,22 (0,14; 0,29)
			≥3	20 (8,1)	246	1 (0,9)	109	9,56 (1,27; 72,15)	0,07 (0,03; 0,11)

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
ADMIRAL (EMA 2019)		Obniżenie liczby płytek krwi	Dowolny	32 (13,0)	246	15 (13,8)	109	0,94 (0,48; 1,81)	-0,01 (-0,08; 0,07)
			≥3	30 (12,2)	246	14 (12,8)	109	0,94 (0,48; 1,86)	-0,01 (-0,08; 0,07)
		Wzrost ALP we krwi	Dowolny	31 (12,6)	246	2 (1,8)	109	7,71 (1,81; 32,84)	0,11 (0,06; 0,16)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Obniżenie liczby neutrofilii	Dowolny	25 (10,2)	246	9 (8,3)	109	1,26 (0,57; 2,79)	0,02 (-0,04; 0,08)
			≥3	24 (9,8)	246	9 (8,3)	109	1,20 (0,54; 2,68)	0,01 (-0,05; 0,08)
		Obniżenie liczby leukocytów	Dowolny	29 (11,8)	246	14 (12,8)	109	0,91 (0,46; 1,79)	-0,01 (-0,09; 0,06)
			≥3	26 (10,6)	246	14 (12,8)	109	0,80 (0,40; 1,60)	-0,02 (-0,10; 0,05)
		Wzrost CPK we krwi	Dowolny	26 (10,6)	246	0 (0,0)	109	4,72 (1,99; 11,21)	0,11 (0,07; 0,15)
			≥3	6 (2,4)	246	0 (0,0)	109	4,32 (0,75; 24,80)	0,02 (0,0008; 0,05)
		Zespół wydłużonego QT	Dowolny	12 (4,9)**	246	0 (0,0)	109	4,43 (1,28; 15,42)	0,05 (0,02; 0,08)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)

*zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych niezależnie od grupy

**jedynie u 1 chorego wzrost średniego odstępu QTcF względem wartości początkowych wyniósł ponad 500 ms

3.14.4.2. TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do wycofania terapii

Częstość TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem prowadzących do wycofania terapii w przeliczeniu na pacjentolata wyniosła 0,3 w grupie GIL i 0,7 w grupie ChR.

Zdarzenia w obrębie kategorii głównych nie występowały częściej niż u 1,6% i 1,8% odpowiednio wśród chorych w grupie GIL jak i ChR.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzących do wycofania terapii na podstawie badania *ADMIRAL**

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do wycofania terapii								
<i>ADMIRAL</i> (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	27 (11,0)	246	5 (4,6)	109	2,56 (0,96; 6,85)	0,06 (0,01; 0,12)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Zapalenie płuc	3 (1,2)	246	0 (0,0)	109	4,27 (0,36; 49,97)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Zakażenie płuc	1 (0,4)	246	1 (0,9)	109	0,44 (0,03; 7,11)	-0,01 (-0,02; 0,01)
		Wstrząs septyczny	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Posocznica	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niedokrwistość	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Pancytopenia	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Gorączka neutropeniczna	1 (0,4)	246	1 (0,9)	109	0,44 (0,03; 7,11)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Zaburzenia układu immunologicznego								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Obrzęk twarzy	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Hiperglikemia	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Niewydolność oddechowa	1 (0,4)	246	2 (1,8)	109	0,22 (0,02; 2,43)	-0,01 (-0,04; 0,01)
		Cukrzyca	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zaburzenia psychiczne								
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Delirium	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zaburzenia układu nerwowego								

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Obniżony poziom świadomości	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Udar krwotoczny	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zaburzenia serca								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Zapalenia osierdzia	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Krwotok mózgowy	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia naczyniowe								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Retinopatia	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Krwotok płucny	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zaburzenia żołądka i jelit								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niedokrwienie jelit	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Perforacja jelita grubego	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Zapalenie skóry z pęcherzami	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ból pleców	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ostre uszkodzenie nerek	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Badania diagnostyczne								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Wzrost ALAT	3 (1,2)	246	0 (0,0)	109	4,27 (0,36; 49,97)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Wzrost AspAT	4 (1,6)	246	0 (0,0)	109	4,29 (0,51; 36,20)	0,02 (-0,00; 0,04)
		Wzrost ALP we krwi	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Obniżenie liczby neutrofilii	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Obniżenie liczby leukocytów	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
		Wzrost bilirubiny we krwi	1 (0,4)	246	0 (0,0)	246	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)

**zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych niezależnie od grupy

3.14.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Częstość występowania ciężkich TEAE w przeliczeniu na pacjentolata była wyższa w grupie kontrolnej niż badanej (9,2 vs 7,1).

Do najczęściej wstępujących zdarzeń w grupie GIL należały: gorączka neutropeniczna (30,9%), AML (13,4%), gorączka (13,0%), zapalenie płuc (10,6%) i posocznica (7,3%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania ADMIRAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Ciężkie TEAE								
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	205 (83,3)	246	34 (31,2)	109	11,03 (6,52; 18,66)	0,52 (0,42; 0,62)
		Występujące podczas HSCT	4 (1,6)	246	0 (0,0)	109	4,29 (0,51; 36,20)	0,02 (-0,00; 0,04)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Zapalenie płuc*	26 (10,6)	246	4 (3,7)	109	3,10 (1,06; 9,12)	0,07 (0,02; 0,12)
		Zakażenie płuc**	14 (5,7)	246	5 (4,6)	109	1,26 (0,44; 3,58)	0,01 (-0,04; 0,06)
		Grzybicze zapalenie płuc**	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Zapalenie tkanki łącznej**	6 (2,4)	246	0 (0,0)	109	4,32 (0,75; 24,80)	0,02 (0,0008; 0,05)
		Posocznica**	18 (7,3)	246	7 (6,4)	109	1,15 (0,47; 2,84)	0,01 (-0,05; 0,07)
		Bakteriemia**	10 (4,1)	246	1 (0,9)	109	4,58 (0,58; 36,20)	0,03 (0,001; 0,06)
		Wstrząs septyczny**	9 (3,7)	246	1 (0,9)	109	4,10 (0,51; 32,78)	0,03 (-0,00; 0,06)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)								
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	AML*	33 (13,4)	246	4 (3,7)	109	4,07 (1,40; 11,78)	0,10 (0,04; 0,15)
		Nawrotowa AML**	7 (2,8)	246	0 (0,0)	109	4,34 (0,86; 21,93)	0,03 (0,00; 0,05)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niedokrwistość*	8 (3,3)	246	0 (0,0)	109	4,36 (0,96; 19,88)	0,03 (0,01; 0,06)
		Małopłytkowość*	4 (1,6)	246	1 (0,9)	109	1,79 (0,20; 16,16)	0,01 (-0,02; 0,03)
		Gorączka neutropeniczna*	76 (30,9)	246	9 (8,3)	109	4,97 (2,38; 10,35)	0,23 (0,15; 0,30)
		Neutropenia*	3 (1,2)	246	1 (0,9)	109	1,33 (0,14; 12,96)	0,00 (-0,02; 0,03)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Hipokaliemia*	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
		Hipokalcemia*	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
		Spadek apetytu*	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Hiperglikemia*	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
		Hipomagnezemia*	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
		Hipofosfatemia*	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Hiponatremia*	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niewydolność oddechowa**	7 (2,8)	246	3 (2,8)	109	1,03 (0,26; 4,08)	0,00 (-0,04; 0,04)
Zaburzenia psychiczne								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Bezsенność*	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia układu nerwowego								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ból głowy*	5 (2,0)	246	0 (0,0)	109	4,30 (0,64; 29,10)	0,02 (-0,00; 0,04)
		Zawroty głowy*	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Zaburzenia smaku*	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia naczyniowe								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niedociśnienie*	6 (2,4)	246	1 (0,9)	109	2,70 (0,32; 22,70)	0,02 (-0,01; 0,04)
		Nadciśnienie	1 (0,4)	246	1 (0,9)	109	0,44 (0,03; 7,11)	-0,01 (-0,02; 0,01)
		Krwawienie z nosa*	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Omdlenie**	7 (2,8)	246	0 (0,0)	109	4,34 (0,86; 21,93)	0,03 (0,004; 0,05)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Kaszel*	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Duszności*	10 (4,1)	246	2 (1,8)	109	2,27 (0,49; 10,52)	0,02 (-0,01; 0,06)
Zaburzenia żołądka i jelit								
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Biegunka*	10 (4,1)	246	0 (0,0)	109	4,40 (1,13; 17,15)	0,04 (0,01; 0,07)
		Zaparcia*	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
		Wymioty*	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Nudności*	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Ból brzucha*	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Zapalenie jamy ustnej*	1 (0,4)	246	1 (0,9)	109	0,44 (0,03; 7,11)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Ostre uszkodzenie nerek**	16 (6,5)	246	4 (3,7)	109	1,83 (0,60; 5,60)	0,03 (-0,02; 0,08)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Hipoalbuminemia*	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Wysypka*	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Ból kończyn*	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,00; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)
		Ból pleców*	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Ból mięśni*	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
		Ból stawów*	3 (1,2)	246	0 (0,0)	109	4,27 (0,36; 49,97)	0,01 (-0,01; 0,03)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Gorączka*	32 (13,0)	246	1 (0,9)	109	16,15 (2,18; 119,78)	0,12 (0,08; 0,17)
		Zmęczenie*	4 (1,6)	246	1 (0,9)	109	1,79 (0,20; 16,16)	0,01 (-0,02; 0,03)
		Przewlekłe zmęczenie*	3 (1,2)	246	0 (0,0)	109	4,27 (0,36; 49,97)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Obrzęk obwodowy*	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Badania diagnostyczne								
<i>ADMIRAL (Perl 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Wzrost ALAT*	13 (5,3)	246	0 (0,0)	109	4,45 (1,34; 14,77)	0,05 (0,02; 0,08)
		Wzrost AspAT*	10 (4,1)	246	0 (0,0)	109	4,40 (1,13; 17,15)	0,04 (0,01; 0,07)
		Obniżenie liczby płytek krwi*	5 (2,0)	246	0 (0,0)	109	4,30 (0,64; 29,10)	0,02 (-0,00; 0,04)
		Wzrost ALP we krwi*	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Obniżenie liczby neutrofilii*	4 (1,6)	246	0 (0,0)	109	4,29 (0,51; 36,20)	0,02 (-0,00; 0,04)
		Obniżenie liczby leukocytów*	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
		Wzrost CPK we krwi*	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
		Wzrost kreatyniny we krwi*	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Upadek**	8 (3,3)	246	1 (0,9)	109	3,63 (0,45; 29,39)	0,02 (-0,01; 0,05)

*zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych niezależnie od grupy i stopnia nasilenia

** zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 2% chorych niezależnie od grupy i stopnia nasilenia

3.14.6. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

3.14.6.1. TEAE

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE w przeliczeniu na pacjentolata wyniosła w grupie GIL i ChR odpowiednio 69,4 i 133,0 dla zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia, natomiast dla zdarzeń o stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie GIL 19,3 oraz w grupie ChR 42,1. Natomiast częstość zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjentolata wyniosła w przypadku:

- TEAE prowadzących do zgonu 0,7 (GIL) vs 1,9 (ChR);
- TEAE prowadzących do wycofania leczenia 0,7 (GIL) vs 1,5 (ChR);
- TEAE prowadzących do redukcji dawki leku 0,4 (GIL) vs 0,6 (ChR);
- TEAE prowadzących do przerwania terapii 2,2 (GIL) vs 0,8 (ChR);
- TEAE występujących podczas HSCT 2,1 (GIL) vs 0 (ChR).

Dla daty odcięcia odpowiadającej analizie końcowej do najczęściej występujących TEAE (%) o dowolnym stopniu nasilenia zaliczono zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zdarzeń związanych z badaniami diagnostycznymi. Wśród zdarzeń o nasileniu ≥ 3 były to: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia metabolizmu i odżywienia oraz zdarzenia związane z badaniami diagnostycznymi.

Najczęściej występującymi zdarzeniami o dowolnym stopniu nasilenia w grupie stosującej gilterytynib była: gorączka neutropeniczna (46,7%), gorączka (42,7%), niedokrwistość (47,2%), wzrost ALAT (41,9%), wzrost AspAT (40,2%), biegunka (32,9%), nudności (32,1%), zaparcia (30,9%), hipokaliemia (28,9%), zmęczenie (28,5%) oraz małopłytkowość (25,6%). Natomiast w przypadku zdarzeń, które odnotowano w czasie 30 dni od rozpoczęcia badania były to: niedokrwistość (33,3%), gorączka neutropeniczna (21,1%), wzrost AspAT (24,0%), wzrost ALAT (24,0%), małopłytkowość (18,7%), obniżenie płytek krwi (18,7%), zaparcie (17,1%), gorączka (14,6%), nudności (13,4%) oraz zmęczenie (14,6%).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 29.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania **ADMIRAL****

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	246 (100,0)	246	107 (98,2)	109	11,47 (0,55; 240,83)	0,02 (-0,01; 0,05)
			≥3	236 (95,9)	246	94 (86,2)	109	3,77 (1,63; 8,68)	0,10 (0,03; 0,17)
		Prowadzącego do zgonu	Dowolny	71 (28,9)	246	16 (14,7)	109	2,36 (1,30; 4,29)	0,14 (0,05; 0,23)
		Prowadzące do wycofania leczenia	Dowolny	58 (23,6)	246	13 (11,9)	109	2,28 (1,19; 4,36)	0,12 (0,04; 0,20)
		Prowadzące do redukcji dawki leku	Dowolny	35 (14,2)	246	1 (0,9)	109	17,91 (2,42; 132,54)	0,13 (0,09; 0,18)
		Prowadzące do przerwania terapii	Dowolny	112 (45,5)	246	5 (4,6)	109	17,39 (6,85; 44,14)	0,41 (0,34; 0,48)
		Występujące podczas HSCT	Dowolny	31 (12,6)	246	0 (0,0)	109	4,84 (2,18; 10,74)	0,13 (0,08; 0,17)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	199 (80,9)	246	56 (51,4)	109	4,01 (2,45; 6,55)	0,30 (0,19; 0,40)
			≥3	133 (54,1)	246	25 (22,9)	109	3,95 (2,37; 6,60)	0,31 (0,21; 0,41)
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Zapalenie płuc	Dowolny	43 (17,5)	246	8 (7,3)	109	2,67 (1,21; 5,90)	0,10 (0,03; 0,17)
			≥3	29 (11,8)	246	5 (4,6)	109	2,78 (1,05; 7,39)	0,07 (0,02; 0,13)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	57 (23,2)	246	11 (10,1)	109	2,69 (1,35; 5,36)	0,13 (0,05; 0,21)
			≥3	44 (17,9)	246	5 (4,6)	109	4,53 (1,74; 11,77)	0,13 (0,07; 0,19)
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	AML	Dowolny	33 (13,4)	246	4 (3,7)	109	4,07 (1,40; 11,78)	0,10 (0,04; 0,15)
			≥3	33 (13,4)	246	4 (3,7)	109	4,07 (1,40; 11,78)	0,10 (0,04; 0,15)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	189 (76,8)	246	78 (71,6)	109	1,32 (0,79; 2,20)	0,05 (-0,05; 0,15)
			≥3	176 (71,5)	246	75 (68,8)	109	1,14 (0,70; 1,86)	0,03 (-0,08; 0,13)
	30 dni	Niedokrwistość	Dowolny	82 (33,3)	246	36 (33,0)	109	1,01 (0,63; 1,64)	0,00 (-0,10; 0,11)

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018		≥3	60 (24,4)	246	30 (27,5)	109	0,85 (0,51; 1,42)	-0,03 (-0,13; 0,07)
			Dowolny	116 (47,2)	246	38 (34,9)	109	1,67 (1,05; 2,66)	0,12 (0,01; 0,23)
			≥3	100 (40,7)	246	33 (30,3)	109	1,58 (0,97; 2,55)	0,10 (-0,00; 0,21)
	30 dni	Małopłytkowość	Dowolny	46 (18,7)	246	17 (15,6)	109	1,24 (0,68; 2,29)	0,03 (-0,05; 0,11)
			≥3	43 (17,5)	246	17 (15,6)	109	1,15 (0,62; 2,12)	0,02 (-0,06; 0,10)
			Dowolny	63 (25,6)	246	18 (16,5)	109	1,74 (0,97; 3,11)	0,09 (0,003; 0,18)
	Data odcięcia: 17.09.2018		≥3	56 (22,8)	246	18 (16,5)	109	1,49 (0,83; 2,68)	0,06 (-0,02; 0,15)
			Dowolny	52 (21,1)	246	35 (32,1)	109	0,57 (0,34; 0,94)	-0,11 (-0,21; -0,01)
			≥3	51 (20,7)	246	35 (32,1)	109	0,55 (0,33; 0,92)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Gorączka neutropeniczna	Dowolny	115 (46,7)	246	40 (36,7)	109	1,51 (0,95; 2,41)	0,10 (-0,01; 0,21)
			≥3	113 (45,9)	246	40 (36,7)	109	1,47 (0,92; 2,33)	0,09 (-0,02; 0,20)
			Dowolny	20 (8,1)	246	15 (13,8)	109	0,55 (0,27; 1,13)	-0,06 (-0,13; 0,02)
	30 dni	Neutropenia	≥3	19 (7,7)	246	14 (12,8)	109	0,57 (0,27; 1,18)	-0,05 (-0,12; 0,02)
			Dowolny	33 (13,4)	246	16 (14,7)	109	0,90 (0,47; 1,72)	-0,01 (-0,09; 0,07)
			≥3	33 (13,4)	246	15 (13,8)	109	0,97 (0,50; 1,87)	-0,00 (-0,08; 0,07)
	Zaburzenia układu immunologicznego								
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	35 (14,2)	246	3 (2,8)	109	5,86 (1,76; 19,50)	0,11 (0,06; 0,17)
			≥3	13 (5,3)	246	1 (0,9)	109	6,03 (0,78; 46,65)	0,04 (0,01; 0,08)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	165 (67,1)	246	58 (53,2)	109	1,79 (1,13; 2,84)	0,14 (0,03; 0,25)
			≥3	85 (34,6)	246	35 (32,1)	109	1,12 (0,69; 1,80)	0,02 (-0,08; 0,13)
ADMIRAL (Perl 2019)	30 dni	Hipokaliemia	Dowolny	27 (11,0)	246	29 (26,6)	109	0,34 (0,19; 0,61)	-0,16 (-0,25; -0,06)
			≥3	4 (1,6)	246	11 (10,1)	109	0,15 (0,05; 0,47)	-0,08 (-0,14; -0,03)
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	71 (28,9)	246	34 (31,2)	109	0,89 (0,55; 1,46)	-0,02 (-0,13; 0,08)
			≥3	32 (13,0)	246	12 (11,0)	109	1,21 (0,60; 2,45)	0,02 (-0,05; 0,09)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Hipokalcemia	Dowolny	47 (19,1)	246	6 (5,5)	109	4,05 (1,68; 9,80)	0,14 (0,07; 0,20)
			≥3	12(4,9)	246	1 (0,9)	109	5,54 (0,71; 43,14)	0,04 (0,01; 0,07)
30 dni	Spadek apetytu	Dowolny	11 (4,5)	246	18 (16,5)	109	0,24 (0,11; 0,52)	-0,12 (-0,19; -0,05)	

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)		
				n (%)	N	n (%)	N				
	Data odcięcia: 17.09.2018		≥3	1 (0,4)	246	5 (4,6)	109	0,08 (0,01; 0,74)	-0,04 (-0,08; -0,002)		
			Dowolny	44 (17,9)	246	20 (18,3)	109	0,97 (0,54; 1,74)	-0,00 (-0,09; 0,08)		
			≥3	5 (2,0)	246	5 (4,6)	109	0,43 (0,12; 1,52)	-0,03 (-0,07; 0,02)		
	30 dni	Hiperglikemia	Dowolny	11 (4,5)	246	14 (12,8)	246	0,32 (0,14; 0,72)	-0,08 (-0,15; -0,02)		
			≥3	6 (2,4)	246	9 (8,3)	246	0,28 (0,10; 0,80)	-0,06 (-0,11; -0,003)		
			Dowolny	36 (14,6)	246	14 (12,8)	246	1,16 (0,60; 2,26)	0,02 (-0,06; 0,09)		
	Data odcięcia: 17.09.2018		≥3	18 (7,3)	246	9 (8,3)	246	0,88 (0,38; 2,02)	-0,01 (-0,07; 0,05)		
			30 dni	Hipomagnezemia	Dowolny	8 (3,3)	246	11 (10,1)	109	0,30 (0,12; 0,77)	-0,07 (-0,13; -0,01)
					≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
	Dowolny	39 (15,9)			246	12 (11,0)	109	1,52 (0,76; 3,04)	0,05 (-0,03; 0,12)		
	Data odcięcia: 17.09.2018		≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)		
			Hipofosfatemia	Dowolny	41 (16,7)	246	5 (4,6)	109	4,16 (1,60; 10,84)	0,12 (0,06; 0,18)	
				≥3	20 (8,1)	246	4 (3,7)	109	2,32 (0,77; 6,97)	0,04 (-0,00; 0,09)	
	Data odcięcia: 17.09.2018	Hiponatremia	Dowolny	33 (13,4)	246	6 (5,5)	109	2,66 (1,08; 6,55)	0,08 (0,02; 0,14)		
			≥3	16 (6,5)	246	3 (2,8)	109	2,46 (0,70; 8,62)	0,04 (-0,01; 0,08)		
		Hipoalbuminemia	Dowolny	32 (13,0)	246	7 (6,4)	109	2,18 (0,93; 5,10)	0,07 (0,004; 0,13)		
≥3			3 (1,2)	246	2 (1,8)	109	0,66 (0,11; 4,01)	-0,01 (-0,03; 0,02)			
Zaburzenia psychiczne											
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	76 (30,9)	246	18 (16,5)	109	2,26 (1,27; 4,01)	0,14 (0,05; 0,23)		
			≥3	8 (3,3)	246	2 (1,8)	109	1,80 (0,38; 8,61)	0,01 (-0,02; 0,05)		
ADMIRAL (PerI 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Bezsennaść	Dowolny	40 (16,3)	246	6 (5,5)	109	3,33 (1,37; 8,12)	0,11 (0,04; 0,17)		
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)		
Zaburzenia układu nerwowego											
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	135 (54,9)	246	30 (27,5)	109	3,20 (1,96; 5,23)	0,27 (0,17; 0,38)		
			≥3	30 (12,2)	246	5 (4,6)	109	2,89 (1,09; 7,66)	0,08 (0,02; 0,13)		
ADMIRAL (PerI 2019)	30 dni	Ból głowy	Dowolny	25 (10,2)	246	14 (12,8)	109	0,77 (0,38; 1,54)	-0,03 (-0,10; 0,05)		
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)		
	Data odcięcia:		Dowolny	64 (26,0)	246	16 (14,7)	109	2,04 (1,12; 3,73)	0,11 (0,03; 0,20)		

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
	17.09.2018		≥3	3 (1,2)	246	0 (0,0)	109	4,27 (0,36; 49,97)	0,01 (-0,01; 0,03)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Zawroty głowy	Dowolny	48 (19,5)	246	2 (1,8)	109	12,97 (3,09; 54,41)	0,18 (0,12; 0,23)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Zaburzenia smaku	Dowolny	25 (10,2)	246	5 (4,6)	109	2,35 (0,88; 6,32)	0,06 (0,001; 0,11)
≥3			0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	
Zaburzenia w obrębie oka									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	97 (39,4)	246	12 (11,0)	109	5,26 (2,74; 10,10)	0,28 (0,20; 0,37)
			≥3	5 (2,0)	246	0 (0,0)	109	4,30 (0,64; 29,10)	0,02 (-0,00; 0,04)
		Suche oko	Dowolny	24 (9,8)	246	3 (2,8)	109	3,82 (1,13; 12,97)	0,07 (0,02; 0,12)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia serca									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	67 (27,2)	246	17 (15,6)	109	2,03 (1,12; 3,65)	0,12 (0,03; 0,20)
			≥3	25 (10,2)	246	4 (3,7)	109	2,97 (1,01; 8,75)	0,06 (0,01; 0,12)
Zaburzenia naczyniowe									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	106 (43,1)	246	25 (22,9)	109	2,54 (1,52; 4,25)	0,20 (0,10; 0,30)
			≥3	46 (18,7)	246	7 (6,4)	109	3,35 (1,46; 7,69)	0,12 (0,06; 0,19)
ADMIRAL (Perl 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Niedociśnienie	Dowolny	43 (17,5)	246	8 (7,3)	109	2,67 (1,21; 5,90)	0,10 (0,03; 0,17)
			≥3	19 (7,7)	246	3 (2,8)	109	2,96 (0,86; 10,21)	0,05 (0,004; 0,10)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Nadciśnienie	Dowolny	34 (13,8)	246	10 (9,2)	109	1,59 (0,75; 3,34)	0,05 (-0,02; 0,12)
			≥3	20 (8,1)	246	4 (3,7)	109	2,32 (0,77; 6,97)	0,04 (-0,00; 0,09)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	163 (66,3)	246	38 (34,9)	109	3,67 (2,28; 5,90)	0,31 (0,21; 0,42)
			≥3	46 (18,7)	246	12 (11,0)	109	1,86 (0,94; 3,67)	0,08 (0,0006; 0,15)
ADMIRAL (Perl 2019)	30 dni	Kaszel	Dowolny	27 (11,0)	246	8 (7,3)	109	1,56 (0,68; 3,55)	0,04 (-0,03; 0,10)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Kaszel	Dowolny	72 (29,3)	246	11 (10,1)	109	3,69 (1,87; 7,28)	0,19 (0,11; 0,27)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
Data odcięcia:	Duszności	Dowolny	58 (23,6)	246	7 (6,4)	109	4,50 (1,98; 10,21)	0,17 (0,10; 0,24)	

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
	17.09.2018	Krwawienie z nosa	≥3	10 (4,1)	246	3 (2,8)	109	1,50 (0,40; 5,55)	0,01 (-0,03; 0,05)
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	42 (17,1)	246	8 (7,3)	109	2,60 (1,18; 5,74)	0,10 (0,03; 0,17)
			≥3	2 (0,8)	246	1 (0,9)	109	0,89 (0,08; 9,87)	-0,00 (-0,02; 0,02)
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	192 (78,0)	246	80 (73,4)	109	1,29 (0,77; 2,17)	0,05 (-0,05; 0,14)
			≥3	48 (19,5)	246	9 (8,3)	109	2,69 (1,27; 5,71)	0,11 (0,04; 0,18)
<i>ADMIRAL (PerI 2019)</i>	30 dni	Biegunka	Dowolny	25 (10,2)	246	31 (28,4)	109	0,28 (0,16; 0,51)	-0,18 (-0,28; -0,09)
			≥3	1 (0,4)	246	3 (2,8)	109	0,14 (0,01; 1,40)	-0,02 (-0,06; 0,01)
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	81 (32,9)	246	32 (29,4)	109	1,18 (0,72; 1,93)	0,04 (-0,07; 0,14)
			≥3	9 (3,7)	246	3 (2,8)	109	1,34 (0,36; 5,06)	0,01 (-0,03; 0,05)
	30 dni	Zaparcia	Dowolny	42 (17,1)	246	15 (13,8)	109	1,29 (0,68; 2,44)	0,03 (-0,05; 0,11)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	76 (30,9)	246	16 (14,7)	109	2,60 (1,43; 4,71)	0,16 (0,07; 0,25)
			≥3	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)
	30 dni	Wymioty	Dowolny	14 (5,7)	246	11 (10,1)	109	0,54 (0,24; 1,23)	-0,04 (-0,11; 0,02)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	53 (21,5)	246	15 (13,8)	109	1,72 (0,92; 3,21)	0,08 (-0,00; 0,16)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
	30 dni	Nudności	Dowolny	33 (13,4)	246	33 (30,3)	109	0,36 (0,21; 0,62)	-0,17 (-0,26; -0,07)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	79 (32,1)	246	36 (33,0)	109	0,96 (0,59; 1,55)	-0,01 (-0,11; 0,10)
			≥3	0 (0,0)***	246	5 (1,4)^	109	0,04 (0,00; 0,25)	-0,05 (-0,09; -0,005)
30 dni	Ból brzucha	Dowolny	15 (6,1)	246	15 (13,8)	109	0,41 (0,19; 0,87)	-0,08 (-0,15; -0,01)	
		≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	
Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	37 (15,0)	246	16 (14,7)	109	1,03 (0,55; 1,94)	0,00 (-0,08; 0,08)	
		≥3	5 (2,0)	246	0 (0,0)	109	4,30 (0,64; 29,10)	0,02 (-0,00; 0,04)	
30 dni	Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	9 (3,9)	246	14 (12,8)	109	0,26 (0,11; 0,62)	-0,09 (-0,16; -0,02)	
		≥3	0 (0,0)	246	2 (1,8)	109	0,04 (0,00; 0,77)	-0,02 (-0,05; 0,01)	

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	34 (13,8)	246	16 (14,7)	109	0,93 (0,49; 1,77)	-0,01 (-0,09; 0,07)
			≥3	6 (2,4)	246	4 (3,7)	109	0,66 (0,18; 2,37)	-0,01 (-0,05; 0,03)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	31 (13,4)	246	4 (3,7)	109	4,07 (1,40; 11,78)	0,10 (0,04; 0,15)
			≥3	13 (5,3)	246	1 (0,9)	109	6,03 (0,78; 46,65)	0,04 (0,01; 0,08)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	133 (54,1)	246	43 (39,4)	109	1,81 (1,14; 2,86)	0,15 (0,04; 0,26)
			≥3	18 (7,3)	246	7 (6,4)	109	1,15 (0,47; 2,84)	0,01 (-0,05; 0,07)
ADMIRAL (PerI 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Wysypka	Dowolny	36 (14,6)	246	10 (9,2)	109	1,70 (0,81; 3,56)	0,05 (-0,02; 0,12)
			≥3	1 (0,4)	246	1 (0,9)	109	0,44 (0,03; 7,11)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	136 (55,3)	246	35 (32,1)	109	2,61 (1,63; 4,20)	0,23 (0,12; 0,34)
			≥3	17 (6,9)	246	5 (4,6)	109	1,54 (0,55; 4,30)	0,02 (-0,03; 0,07)
ADMIRAL (PerI 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ból kończyn	Dowolny	36 (14,6)	246	8 (7,3)	109	2,16 (0,97; 4,83)	0,07 (0,01; 0,14)
			≥3	2 (0,8)	246	1 (0,9)	109	0,89 (0,08; 9,87)	-0,00 (-0,02; 0,02)
ADMIRAL (PerI 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ból pleców	Dowolny	29 (11,8)	246	13 (11,9)	109	0,99 (0,49; 1,98)	-0,00 (-0,07; 0,07)
			≥3	2 (0,8)	246	1 (0,9)	109	0,89 (0,08; 9,87)	-0,00 (-0,02; 0,02)
ADMIRAL (PerI 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ból mięśni	Dowolny	35 (14,2)	246	4 (3,7)	109	4,35 (1,51; 12,58)	0,11 (0,05; 0,16)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
ADMIRAL (PerI 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ból stawów	Dowolny	28 (11,4)	246	6 (5,5)	109	2,20 (0,89; 5,49)	0,06 (0,0004; 0,12)
			≥3	4 (1,6)	246	1 (0,9)	109	1,79 (0,20; 16,16)	0,01 (-0,02; 0,03)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	70 (28,5)	246	14 (12,8)	109	2,70 (1,44; 5,05)	0,16 (0,07; 0,24)
			≥3	12 (4,9)	246	3 (2,8)	109	1,81 (0,50; 6,55)	0,02 (-0,02; 0,06)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	24 (9,8)	246	8 (7,3)	109	1,36 (0,59; 3,14)	0,02 (-0,04; 0,09)
			≥3	2 (0,8)	246	0 (0,0)	109	4,25 (0,21; 86,14)	0,01 (-0,01; 0,03)

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	198 (80,5)	246	61 (56,0)	109	3,25 (1,98; 5,31)	0,25 (0,14; 0,35)
			≥3	33 (13,4)	246	10 (9,2)	109	1,53 (0,73; 3,24)	0,04 (-0,03; 0,11)
<i>ADMIRAL (PerI 2019)</i>	30 dni	Gorączka	Dowolny	36 (14,6)	246	28 (25,7)	109	0,50 (0,28; 0,87)	-0,11 (-0,20; -0,02)
			≥3	2 (0,8)	246	4 (3,7)	109	0,22 (0,04; 1,19)	-0,03 (-0,07; 0,01)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Gorączka	Dowolny	105 (42,7)	246	32 (29,4)	109	1,79 (1,10; 2,91)	0,13 (0,03; 0,24)
			≥3	8 (3,3)	246	4 (3,7)	109	0,88 (0,26; 2,99)	-0,00 (-0,05; 0,04)
	30 dni	Zmęczenie	Dowolny	36 (14,6)	246	12 (11,0)	109	1,39 (0,69; 2,78)	0,04 (-0,04; 0,11)
			≥3	2 (0,8)	246	2 (1,8)	109	0,44 (0,06; 3,15)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Zmęczenie	Dowolny	70 (28,5)	246	14 (12,8)	109	2,70 (1,44; 5,05)	0,16 (0,07; 0,24)
			≥3	6 (2,4)	246	2 (1,8)	109	1,34 (0,27; 6,73)	0,01 (-0,03; 0,04)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Przewlekłe zmęczenie	Dowolny	38 (15,4)	246	10 (9,2)	109	1,81 (0,87; 3,78)	0,06 (-0,01; 0,13)
			≥3	6 (2,4)	246	2 (1,8)	109	1,34 (0,27; 6,73)	0,01 (-0,03; 0,04)
	30 dni	Obrzęk obwodowy	Dowolny	22 (8,9)	246	11 (10,1)	109	0,88 (0,41; 1,87)	-0,01 (-0,08; 0,06)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	109	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Data odcięcia: 17.09.2018	Obrzęk obwodowy	Dowolny	59 (24,0)	246	13 (11,9)	109	2,33 (1,22; 4,46)	0,12 (0,04; 0,20)	
		≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)	
Badania diagnostyczne									
<i>ADMIRAL (EMA 2019)</i>	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	191 (77,6)	246	59 (54,1)	109	2,94 (1,82; 4,76)	0,24 (0,13; 0,34)
			≥3	129 (52,4)	246	47 (43,1)	109	1,45 (0,92; 2,29)	0,09 (-0,02; 0,21)
<i>ADMIRAL (PerI 2019)</i>	30 dni	Wzrost ALAT	Dowolny	59 (24,0)	246	8 (7,3)	109	3,98 (1,83; 8,66)	0,17 (0,09; 0,24)
			≥3	15 (6,1)	246	5 (4,6)	109	1,35 (0,48; 3,81)	0,02 (-0,03; 0,06)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Wzrost ALAT	Dowolny	103 (41,9)	246	10 (9,2)	109	7,13 (3,55; 14,33)	0,33 (0,24; 0,41)
			≥3	34 (13,8)	246	5 (4,6)	109	3,34 (1,27; 8,78)	0,09 (0,03; 0,15)
	30 dni	Wzrost AspAT	Dowolny	59 (24,0)	246	11 (10,1)	109	2,81 (1,41; 5,60)	0,14 (0,06; 0,22)
			≥3	19 (7,7)	246	2 (1,8)	109	4,48 (1,02; 19,57)	0,06 (0,02; 0,10)
	Data odcięcia: 17.09.2018	Wzrost AspAT	Dowolny	99 (40,2)	246	13 (11,9)	109	4,97 (2,64; 9,36)	0,28 (0,20; 0,37)
			≥3	36 (14,6)	246	2 (1,8)	109	9,17 (2,17; 38,82)	0,13 (0,08; 0,18)

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
	30 dni	Obniżenie liczby płytek krwi	Dowolny	46 (18,7)	246	27 (24,8)	109	0,70 (0,41; 1,20)	-0,06 (-0,16; 0,03)
			≥3	40 (16,3)	246	26 (23,9)	109	0,62 (0,36; 1,08)	-0,08 (-0,17; 0,02)
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	56 (22,8)	246	28 (25,7)	109	0,85 (0,51; 1,44)	-0,03 (-0,13; 0,07)
	≥3		54 (22,0)	246	27 (24,8)	109	0,85 (0,50; 1,45)	-0,03 (-0,12; 0,07)	
	30 dni	Wzrost ALP we krwi	Dowolny	33 (13,4)	246	2 (1,8)	109	8,29 (1,95; 35,20)	0,12 (0,07; 0,17)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	109	4,23 (0,06; 296,54)	0,00 (-0,01; 0,02)
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	56 (22,8)	246	2 (1,8)	109	15,77 (3,77; 65,90)	0,21 (0,15; 0,27)
	≥3		7 (2,8)	246	0 (0,0)	109	4,34 (0,86; 21,93)	0,03 (0,004; 0,05)	
	30 dni	Obniżenie liczby neutrofilii	Dowolny	35 (14,2)	246	12 (11,0)	109	1,34 (0,67; 2,70)	0,03 (-0,04; 0,11)
			≥3	34 (13,8)	246	12 (11,0)	109	1,30 (0,64; 2,61)	0,03 (-0,04; 0,10)
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	42 (17,1)	246	12 (11,0)	109	1,66 (0,84; 3,30)	0,06 (-0,01; 0,14)
	≥3		42 (17,1)	246	12 (11,0)	109	1,66 (0,84; 3,30)	0,06 (-0,01; 0,14)	
	30 dni	Obniżenie liczby leukocytów	Dowolny	23 (9,3)	246	18 (16,5)	109	0,52 (0,27; 1,01)	-0,07 (-0,15; 0,01)
			≥3	22 (8,9)	246	18 (16,5)	109	0,50 (0,25; 0,97)	-0,08 (-0,15; 0,00)
	Data odcięcia: 17.09.2018		Dowolny	34 (13,8)	246	19 (17,4)	109	0,76 (0,41; 1,40)	-0,04 (-0,12; 0,05)
	≥3		32 (13,0)	246	19 (17,4)	109	0,71 (0,38; 1,32)	-0,04 (-0,13; 0,04)	
	Data odcięcia: 17.09.2018	Wzrost CPK we krwi	Dowolny	33 (13,4)	246	0 (0,0)	109	4,89 (2,25; 10,61)	0,13 (0,09; 0,18)
	≥3		13 (2,4)	246	0 (0,0)	109	4,45 (1,34; 14,77)	0,02 (0,0008; 0,05)	
Data odcięcia: 17.09.2018	Wzrost kreatyniny we krwi	Dowolny	29 (11,8)	246	4 (3,7)	109	3,51 (1,20; 10,24)	0,08 (0,03; 0,13)	
≥3		3 (1,2)	246	0 (0,0)	109	4,27 (0,36; 49,97)	0,01 (-0,01; 0,03)		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Ogółem	Dowolny	85 (34,6)	246	23 (21,1)	109	1,97 (1,16; 3,35)	0,13 (0,04; 0,23)
			≥3	13 (5,3)	246	3 (2,8)	109	1,97 (0,55; 7,06)	0,03 (-0,02; 0,07)
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Upadek	Dowolny	21 (8,5)	246	2 (1,8)	109	4,99 (1,15; 21,69)	0,07 (0,02; 0,11)
			≥3	5 (2,0)	246	1 (0,9)	109	2,24 (0,26; 19,41)	0,01 (-0,01; 0,04)

*mediana czasu ekspozycji dla daty odcięcia 17.09.2018 r. na gilterytytib i chemioterapie ratunkową wyniosła odpowiednio 18 tyg. (Q1=9; Q3=34) i 4 tyg. (Q1=4; Q3=4)

**zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych niezależnie od grupy

***zgodnie z dokumentem *EMA 2019* zdarzenie wystąpiło u 5 chorych w grupie GIL

^zgodnie z dokumentem *EMA 2019* zdarzenie nie wystąpiło u żadnego chorego w grupie ChR

3.14.6.2. TEAE (GIL vs ChR wysokiej intensywności)

Porównując grupę stosującą gilterytynib z grupą leczoną chemioterapią ratunkową wysokiej intensywności można zauważyć, iż większość zdarzeń w czasie 30 dni od rozpoczęcia badania występowało częściej w grupie kontrolnej niż badanej. Natomiast częściej w grupie badanej niż kontrolnej w obrębie TEAE o dowolnym nasileniu występowały: małopłytkowość (18,7% vs 17,6%), kaszel (11,0% vs 7,4%) zaparcia (17,1% vs 14,7%), zmęczenie (14,6% vs 8,8%), wzrost ALAT (24,0% vs 7,4%), wzrost AspAT (24,0% vs 7,4%), wzrost ALP we krwi (13,4% vs 2,9%) oraz obniżenie liczby neutrofilii (14,2% vs 11,8%).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 30.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *ADMIRAL w czasie 30 dni od rozpoczęcia badania**

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR wysokiej intensywności		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	30 dni	Niedokrwistość	Dowolny	82 (33,3)	246	23 (33,8)	68	0,98 (0,55; 1,73)	-0,00 (-0,13; 0,12)
			≥3	60 (24,4)	246	21 (30,9)	68	0,72 (0,40; 1,30)	-0,06 (-0,19; 0,06)
	30 dni	Małopłytkowość	Dowolny	46 (18,7)	246	12 (17,6)	68	1,07 (0,53; 2,16)	0,01 (-0,09; 0,11)
			≥3	43 (17,5)	246	12 (17,6)	68	0,99 (0,49; 2,00)	-0,00 (-0,10; 0,10)
	30 dni	Gorączka neutropeniczna	Dowolny	52 (21,1)	246	30 (44,1)	68	0,34 (0,19; 0,60)	-0,23 (-0,36; -0,10)
			≥3	51 (20,7)	246	30 (44,1)	68	0,33 (0,19; 0,59)	-0,23 (-0,36; -0,11)
30 dni	Neutropenia	Dowolny	20 (8,1)	246	11 (16,2)	68	0,46 (0,21; 1,01)	-0,08 (-0,17; 0,01)	
		≥3	19 (7,7)	246	10 (14,7)	68	0,49 (0,21; 1,10)	-0,07 (-0,16; 0,02)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	30 dni	Hipokaliemia	Dowolny	27 (11,0)	246	22 (32,4)	68	0,26 (0,14; 0,49)	-0,21 (-0,33; -0,10)
			≥3	4 (1,6)	246	7 (10,3)	68	0,14 (0,04; 0,51)	-0,09 (-0,16; -0,01)
	30 dni	Spadek apetytu	Dowolny	11 (4,5)	246	11 (16,2)	68	0,24 (0,10; 0,59)	-0,12 (-0,21; -0,03)
			≥3	1 (0,4)	246	4 (5,9)	68	0,07 (0,01; 0,59)	-0,05 (-0,11; 0,00)
	30 dni	Hiperglikemia	Dowolny	11 (4,5)	246	10 (14,7)	68	0,27 (0,11; 0,67)	-0,10 (-0,19; -0,01)
			≥3	6 (2,4)	246	7 (10,3)	68	0,22 (0,07; 0,67)	-0,08 (-0,15; -0,004)
	30 dni	Hipomagnezemia	Dowolny	8 (3,3)	246	8 (11,8)	68	0,25 (0,09; 0,70)	-0,09 (-0,16; -0,01)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	68	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	30 dni	Ból głowy	Dowolny	25 (10,2)	246	12 (17,6)	68	0,53 (0,25; 1,12)	-0,07 (-0,17; 0,02)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	68	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	30 dni	Kaszel	Dowolny	27 (11,0)	246	5 (7,4)	12	1,55 (0,57; 4,20)	0,04 (-0,04; 0,11)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	68	3,58 (0,03; 417,70)	0,00 (-0,02; 0,03)

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR wysokiej intensywności		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia żołądka i jelit									
ADMIRAL (Perl 2019)	30 dni	Biegunka	Dowolny	25 (10,2)	246	29 (42,6)	68	0,15 (0,08; 0,29)	-0,32 (-0,45; -0,20)
			≥3	1 (0,4)	246	3 (4,4)	68	0,09 (0,01; 0,86)	-0,04 (-0,09; 0,01)
	30 dni	Zaparcia	Dowolny	42 (17,1)	246	10 (14,7)	68	1,19 (0,56; 2,52)	0,02 (-0,07; 0,12)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	68	3,58 (0,03; 417,70)	0,00 (-0,02; 0,03)
	30 dni	Wymioty	Dowolny	14 (5,7)	246	9 (13,2)	68	0,40 (0,16; 0,96)	-0,08 (-0,16; 0,01)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	68	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)
	30 dni	Nudności	Dowolny	33 (13,4)	246	26 (38,2)	68	0,25 (0,14; 0,46)	-0,25 (-0,37; -0,13)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	68	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)
	30 dni	Ból brzucha	Dowolny	15 (6,1)	246	11 (16,2)	68	0,34 (0,15; 0,77)	-0,10 (-0,19; -0,01)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	68	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)
	30 dni	Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	9 (3,9)	246	13 (19,1)	68	0,16 (0,07; 0,39)	-0,15 (-0,25; -0,06)
			≥3	0 (0,0)	246	2 (2,9)	68	0,00 (0,00; 0,28)	-0,03 (-0,07; 0,02)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
ADMIRAL (Perl 2019)	30 dni	Gorączka	Dowolny	36 (14,6)	246	21 (30,9)	68	0,38 (0,21; 0,72)	-0,16 (-0,28; -0,04)
			≥3	2 (0,8)	246	4 (5,9)	68	0,13 (0,02; 0,73)	-0,05 (-0,11; 0,01)
	30 dni	Zmęczenie	Dowolny	36 (14,6)	246	6 (8,8)	68	1,77 (0,71; 4,40)	0,06 (-0,02; 0,14)
			≥3	2 (0,8)	246	1 (1,5)	68	0,55 (0,05; 6,15)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	30 dni	Obrzęk obwodowy	Dowolny	22 (8,9)	246	8 (11,8)	68	0,74 (0,31; 1,74)	-0,03 (-0,11; 0,06)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	68	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)
Badania diagnostyczne									
ADMIRAL (Perl 2019)	30 dni	Wzrost ALAT	Dowolny	59 (24,0)	246	5 (7,4)	68	3,98 (1,53; 10,35)	0,17 (0,08; 0,25)
			≥3	15 (6,1)	246	4 (5,9)	68	1,04 (0,33; 3,24)	0,00 (-0,06; 0,07)
	30 dni	Wzrost AspAT	Dowolny	59 (24,0)	246	5 (7,4)	68	3,98 (1,53; 10,35)	0,17 (0,08; 0,25)
			≥3	19 (7,7)	246	2 (2,9)	68	2,76 (0,63; 12,17)	0,05 (-0,00; 0,10)
	30 dni	Obniżenie liczby płytek krwi	Dowolny	46 (18,7)	246	15 (22,1)	68	0,81 (0,42; 1,57)	-0,03 (-0,14; 0,08)
			≥3	40 (16,3)	246	14 (20,6)	68	0,75 (0,38; 1,48)	-0,04 (-0,15; 0,06)
	30 dni	Wzrost ALP we krwi	Dowolny	33 (13,4)	246	2 (2,9)	68	5,11 (1,19; 21,88)	0,10 (0,05; 0,16)

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR wysokiej intensywności		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
	30 dni	Obniżenie liczby neutrofilii	≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	68	3,58 (0,03; 417,70)	0,00 (-0,02; 0,03)
			Dowolny	35 (14,2)	246	8 (11,8)	68	1,24 (0,55; 2,82)	0,02 (-0,06; 0,11)
			≥3	34 (13,8)	246	8 (11,8)	68	1,20 (0,53; 2,74)	0,02 (-0,07; 0,11)
			Dowolny	23 (9,3)	246	13 (19,1)	68	0,44 (0,21; 0,92)	-0,10 (-0,20; 0,00)
			≥3	22 (8,9)	246	13 (19,1)	68	0,42 (0,20; 0,88)	-0,10 (-0,20; -0,00)

*zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych niezależnie od grupy

3.14.6.3. TEAE (GIL vs ChR niskiej intensywności)

TEAE u większości chorych w grupie GIL występowały częściej niż w grupie ChR niskiej intensywności (wartość wyrażona jako odsetek chorych).

Analizując częstość zdarzeń GIL vs ChR niskiej intensywności można zauważyć, iż więcej zdarzeń występuje w stosunku do ChR niskiej intensywności niż w przypadku ChR wysokiej intensywności.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 31.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *ADMIRAL** w czasie 30 dni od rozpoczęcia badania

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR niskiej intensywności		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	30 dni	Niedokrwistość	Dowolny	82 (33,3)	246	13 (31,7)	41	1,08 (0,53; 2,19)	0,02 (-0,14; 0,17)
			≥3	60 (24,4)	246	9 (22,0)	41	1,15 (0,52; 2,54)	0,02 (-0,11; 0,16)
	30 dni	Małopłytkowość	Dowolny	46 (18,7)	246	5 (12,2)	41	1,66 (0,62; 4,45)	0,07 (-0,05; 0,18)
			≥3	43 (17,5)	246	5 (12,2)	41	1,53 (0,57; 4,11)	0,05 (-0,06; 0,16)
	30 dni	Gorączka neutropeniczna	Dowolny	52 (21,1)	246	5 (12,2)	41	1,93 (0,72; 5,16)	0,09 (-0,02; 0,20)
			≥3	51 (20,7)	246	5 (12,2)	41	1,88 (0,70; 5,04)	0,09 (-0,03; 0,20)
30 dni	Neutropenia	Dowolny	20 (8,1)	246	4 (9,8)	41	0,82 (0,26; 2,53)	-0,02 (-0,11; 0,08)	
		≥3	19 (7,7)	246	4 (9,8)	41	0,77 (0,25; 2,40)	-0,02 (-0,12; 0,08)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	30 dni	Hipokaliemia	Dowolny	27 (11,0)	246	7 (17,1)	41	0,60 (0,24; 1,48)	-0,06 (-0,18; 0,06)
			≥3	4 (1,6)	246	4 (9,8)	41	0,15 (0,04; 0,64)	-0,08 (-0,17; 0,01)
	30 dni	Spadek apetytu	Dowolny	11 (4,5)	246	7 (17,1)	41	0,23 (0,08; 0,63)	-0,13 (-0,24; -0,01)
			≥3	1 (0,4)	246	1 (2,4)	41	0,16 (0,01; 2,66)	-0,02 (-0,07; 0,03)
	30 dni	Hiperglikemia	Dowolny	11 (4,5)	246	4 (9,8)	41	0,43 (0,13; 1,43)	-0,05 (-0,15; 0,04)
			≥3	6 (2,4)	246	2 (4,9)	41	0,49 (0,09; 2,50)	-0,02 (-0,09; 0,04)
	30 dni	Hipomagnezemia	Dowolny	8 (3,3)	246	3 (7,3)	41	0,43 (0,11; 1,68)	-0,04 (-0,12; 0,04)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	41	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	30 dni	Ból głowy	Dowolny	25 (10,2)	246	2 (4,9)	41	2,21 (0,50; 9,69)	0,05 (-0,02; 0,13)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	41	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>ADMIRAL</i> (Perl 2019)	30 dni	Kaszel	Dowolny	27 (11,0)	246	3 (7,3)	41	1,56 (0,45; 5,40)	0,04 (-0,05; 0,13)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	41	3,21 (0,01; 869,34)	0,00 (-0,03; 0,04)
Zaburzenia żołądka i jelit									

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR niskiej intensywności		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
ADMIRAL (Perl 2019)	30 dni	Biegunka	Dowolny	25 (10,2)	246	2 (4,9)	41	2,21 (0,50; 9,69)	0,05 (-0,02; 0,13)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	41	3,21 (0,01; 869,34)	0,00 (-0,03; 0,04)
	30 dni	Zaparcia	Dowolny	42 (17,1)	246	5 (12,2)	41	1,48 (0,55; 4,00)	0,05 (-0,06; 0,16)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	41	3,21 (0,01; 869,34)	0,00 (-0,03; 0,04)
	30 dni	Wymioty	Dowolny	14 (5,7)	246	2 (4,9)	41	1,18 (0,26; 5,38)	0,01 (-0,06; 0,08)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	41	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)
	30 dni	Nudności	Dowolny	33 (13,4)	246	7 (17,1)	41	0,75 (0,31; 1,84)	-0,04 (-0,16; 0,09)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	41	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)
	30 dni	Ból brzucha	Dowolny	15 (6,1)	246	4 (9,8)	41	0,60 (0,19; 1,91)	-0,04 (-0,13; 0,06)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	41	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)
	30 dni	Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	9 (3,9)	246	1 (2,4)	41	1,52 (0,19; 12,32)	0,01 (-0,04; 0,06)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	41	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
ADMIRAL (Perl 2019)	30 dni	Gorączka	Dowolny	36 (14,6)	246	7 (17,1)	41	0,83 (0,34; 2,02)	-0,02 (-0,15; 0,10)
			≥3	2 (0,8)	246	0 (0,0)	41	3,22 (0,06; 170,42)	0,01 (-0,03; 0,04)
	30 dni	Zmęczenie	Dowolny	36 (14,6)	246	6 (14,6)	41	1,00 (0,39; 2,55)	0,00 (-0,12; 0,12)
			≥3	2 (0,8)	246	1 (2,4)	41	0,33 (0,03; 3,70)	-0,02 (-0,06; 0,03)
	30 dni	Obrzęk obwodowy	Dowolny	22 (8,9)	246	3 (7,3)	41	1,24 (0,35; 4,36)	0,02 (-0,07; 0,10)
			≥3	0 (0,0)	246	0 (0,0)	41	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)
Badania diagnostyczne									
ADMIRAL (Perl 2019)	30 dni	Wzrost ALAT	Dowolny	59 (24,0)	246	3 (7,3)	41	4,00 (1,19; 13,42)	0,17 (0,07; 0,26)
			≥3	15 (6,1)	246	1 (2,4)	41	2,60 (0,33; 20,21)	0,04 (-0,02; 0,09)
	30 dni	Wzrost AspAT	Dowolny	59 (24,0)	246	6 (14,6)	41	1,84 (0,74; 4,59)	0,09 (-0,03; 0,21)
			≥3	19 (7,7)	246	0 (0,0)	41	3,47 (0,92; 13,10)	0,08 (0,03; 0,12)
	30 dni	Obniżenie liczby płytek krwi	Dowolny	46 (18,7)	246	12 (29,3)	41	0,56 (0,26; 1,17)	-0,11 (-0,25; 0,04)
			≥3	40 (16,3)	246	12 (29,3)	41	0,47 (0,22; 1,00)	-0,13 (-0,28; 0,02)
	30 dni	Wzrost ALP we krwi	Dowolny	33 (13,4)	246	0 (0,0)	41	3,72 (1,32; 10,47)	0,13 (0,08; 0,19)
			≥3	1 (0,4)	246	0 (0,0)	41	3,21 (0,01; 869,34)	0,00 (-0,03; 0,04)

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	Stopień	GIL		ChR niskiej intensywności		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
	30 dni	Obniżenie liczby neutrofilii	Dowolny	35 (14,2)	246	4 (9,8)	41	1,53 (0,51; 4,57)	0,04 (-0,06; 0,15)
			≥3	34 (13,8)	246	4 (9,8)	41	1,48 (0,50; 4,43)	0,04 (-0,06; 0,14)
	30 dni	Obniżenie liczby leukocytów	Dowolny	23 (9,3)	246	5 (12,2)	41	0,74 (0,27; 2,08)	-0,03 (-0,14; 0,08)
			≥3	22 (8,9)	246	5 (12,2)	41	0,71 (0,25; 1,99)	-0,03 (-0,14; 0,07)

*zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych niezależnie od grupy

3.14.7. Parametry laboratoryjne

Wyniki z publikacji *Perl 2019* wskazują, iż w zakresie następujących parametrów tj. wzrost kreatyniny, wzrost AspAT, wzrost ALAT, hipokalcemii, hipoalbuminerii, wzrost ALP, wzrost CPK, hipofosfatemii, hiponatremii, hipomagnezemii odnotowano większą częstość w grupie badanej niż kontrolnej zarówno dla zdarzeń o nasileniu ≥ 1 jak i 3/4

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Parametry laboratoryjnych na podstawie badania ADMIRAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia*	GIL		ChR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
Ocena parametrów laboratoryjnych laboratoryjnych									
ADMIRAL (EMA 2019)	Data odcięcia: 17.09.2018	Wzrost kreatyniny	≥1	228 (92,7)	246	58 (53,2)	109	11,14 (6,05; 20,49)	0,39 (0,30; 0,49)
			3/4	6 (2,4)	246	0 (0,0)	109	4,32 (0,75; 24,80)	0,02 (0,0008; 0,05)
		Wzrost AspAT	≥1	200 (81,3)	246	42 (38,5)	109	6,94 (4,20; 11,45)	0,43 (0,32; 0,53)
			3/4	25 (10,2)	246	2 (1,8)	109	6,05 (1,41; 26,02)	0,08 (0,04; 0,13)
		Hiperglikemia	≥1	232 (94,3)	246	103 (94,5)	109	0,97 (0,36; 2,58)	-0,00 (-0,05; 0,05)
			3/4	29 (11,8)	246	13 (11,9)	109	0,99 (0,49; 1,98)	-0,00 (-0,07; 0,07)
		Wzrost ALAT	≥1	205 (83,3)	246	52 (47,7)	109	5,48 (3,31; 9,07)	0,36 (0,25; 0,46)
			3/4	31 (12,6)	246	3 (2,8)	109	5,09 (1,52; 17,05)	0,10 (0,05; 0,15)
		Hipokalcemia	≥1	151 (61,4)	246	55 (50,5)	109	1,56 (0,99; 2,46)	0,11 (-0,00; 0,22)
			3/4	16 (6,5)	246	4 (3,7)	109	1,83 (0,60; 5,60)	0,03 (-0,02; 0,08)
		Hipoalbuminemia	≥1	133 (54,1)	246	48 (44,0)	109	1,50 (0,95; 2,35)	0,10 (-0,01; 0,21)
			3/4	8 (3,3)	246	2 (1,8)	109	1,80 (0,38; 8,61)	0,01 (-0,02; 0,05)
		Wzrost ALP	≥1	168 (68,3)	246	46 (42,2)	109	2,95 (1,85; 4,70)	0,26 (0,15; 0,37)
			3/4	4 (1,6)	246	0 (0,0)	109	4,29 (0,51; 36,20)	0,02 (-0,00; 0,04)
		Wzrost CPK	≥1	126 (51,2)	246	1 (0,9)	109	113,40 (15,58; 825,30)	0,50 (0,44; 0,57)
			3/4	16 (6,5)	246	0 (0,0)	109	4,51 (1,52; 13,36)	0,07 (0,03; 0,10)
		Hipofosfatemia	≥1	119 (48,4)	246	45 (41,3)	109	1,33 (0,84; 2,10)	0,07 (-0,04; 0,18)
			3/4	33 (13,4)	246	13 (11,9)	109	1,14 (0,58; 2,27)	0,01 (-0,06; 0,09)
		Hipokaliemia	≥1	79 (32,1)	246	55 (50,5)	109	0,46 (0,29; 0,74)	-0,18 (-0,29; -0,07)
			3/4	19 (7,7)	246	17 (15,6)	109	0,45 (0,23; 0,91)	-0,08 (-0,15; -0,003)
Hiponatremia	≥1	88 (35,8)	246	30 (27,5)	109	1,47 (0,89; 2,41)	0,08 (-0,02; 0,19)		
	3/4	30 (12,2)	246	7 (6,4)	109	2,02 (0,86; 4,76)	0,06 (-0,00; 0,12)		
Hipomagnezemia	≥1	46 (18,7)	246	19 (17,4)	109	1,09 (0,60; 1,96)	0,01 (-0,07; 0,10)		
	3/4	0 (0,0)	246	1 (0,9)	109	0,04 (0,0005; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)		

*stopień nasilenia działań niepożądanych związanych ze zmianą parametrów laboratoryjnych oceniano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE

3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

3.15.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA 2019

W celu oceny stosunku korzyści do ryzyka leku Xospata® wykorzystano również informacje pochodzące z dokumentu EMA 2019. W dokumencie tym przedstawiono wnioski płynące z badania ADMIRAL, które zaprezentowano także w niniejszej analizie. W dokumencie wskazano, iż badanie ADMIRAL dostarczyło przekonujących dowodów na kliniczną skuteczność GIL pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego – OS, w porównaniu z chemioterapią ratunkową u chorych z nawracającą lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3. Wyniki oparte o kluczowe drugorzędne punkty końcowe (CR i EFS) miały ograniczoną wartość. Jednak pomimo tego, solidna i istotna klinicznie korzyść zaobserwowana w OS została uznana za wystarczającą do ustalenia korzyści z zastosowania GIL. Ocena bezpieczeństwa GIL wykazała, iż do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związanych z badanym lekiem zaliczono: niedokrwistość, gorączkę neutropeniczną, małopłytkowość, obniżoną liczbę płytek krwi, wzrost wartości QTcF oraz omdlenia.

W dokumencie EMA 2019 zidentyfikowano także obecnie rozpoznane i potencjalne zagrożenia związane z terapią z zastosowaniem GIL, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Xospata® na podstawie dokumentu EMA AR 2019

Istotne zidentyfikowane ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> • zespół tylnej odwracalnej encefalopatii; <ul style="list-style-type: none"> • zespół różnicowania.
Istotne potencjalne ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenie rytmu serca fr. <i>torsades de pointes</i>; • ciężkie choroby w obrębie przewodu pokarmowego; <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia oka; • zdarzenia niepożądane w obrębie płuc; <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie trzustki; • obumieranie zarodków i płodów, zahamowanie wzrostu płodu i teratogenność.
Informacje brakujące
<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo wśród chorych z uszkodzeniem nerek; <ul style="list-style-type: none"> • długoterminowe bezpieczeństwo.

EMA zaleca monitorowanie ryzyka związanego z nieznanym ryzykiem występowania *torsades de pointes* podczas stosowania GIL. Biorąc pod uwagę całość danych, EMA wskazała na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Xospata®. Ponadto w

obowiązującym ChPL Xospata® zawarto zalecenia dotyczące monitorowania EKG w związku z wymienionym powyżej zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc oraz *torsade de pointes* jak również wytycznych dotyczących dostosowania dawki GIL.

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

3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Xospata®;
- FDA 2018;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.16.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zespół różnicowania

Stosowanie giltetyrynibu wiązało się z występowaniem zespołu różnicowania. Zespół różnicowania polega na szybkiej proliferacji i różnicowaniu komórek mieloidalnych. Nieleczony może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Objawy podmiotowe i stan kliniczny w zespole różnicowania obejmują gorączkę, duszność, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, niedociśnienie tętnicze, szybki przyrost masy ciała, obrzęk obwodowy, wysypkę i zaburzenia czynności nerek.

W przypadku podejrzenia zespołu różnicowania należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami wraz z monitorowaniem hemodynamicznym, aż do ustąpienia objawów podmiotowych. Jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe utrzymują się przez ponad 48 godzin po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidów, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Xospata® do czasu ustąpienia ciężkiego nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć po ustąpieniu objawów podmiotowych i podawać je przez minimum 3 dni. Przedwczesne zakończenie leczenia kortykosteroidami może spowodować nawrót podmiotowych objawów zespołu różnicowania.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) u chorych otrzymujących produkt leczniczy Xospata®. PRES to rzadkie, odwracalne zaburzenie neurologiczne, które może manifestować się szybko rozwijającymi się objawami podmiotowymi obejmującymi drgawki, ból głowy, stan splątania, zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami stanu psychicznego lub bez nich. W przypadku podejrzenia PRES, należy to potwierdzić radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Zaleca się zaprzestanie leczenia produktem Xospata® u chorych, u których wystąpił PRES.

Wydłużony odstęp QT

Stosowanie gilterytynibu wiązało się z wydłużeniem czasu repolaryzacji komórek serca (odstępu QT). Wydłużenie odstępu QT można zaobserwować w pierwszych dwóch miesiącach leczenia gilterytynibem. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia, w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu i przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia, przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG). Należy zachować ostrożność u chorych z istotnym wywiadem kardiologicznym. Hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia produktem Xospata® i w jego trakcie należy wyrównać hipokaliemię lub hipomagnezemię.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Xospata® u chorych, u których odstęp QTcF >500 ms.

Decyzję o wznowieniu leczenia gilterytynibem po wystąpieniu wydłużenia odstępu QT należy podjąć po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie produktu leczniczego Xospata® wznowia się w zmniejszonej dawce, po 15 dniach dawkowania i przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia, przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie EKG. W badaniach klinicznych 12 chorych miało odstęp QTcF >500 ms. Trzech chorych przerwało i ponownie rozpoczęło leczenie bez nawrotu wydłużenia odstępu QT.

Zapalenie trzustki

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Należy badać i monitorować chorych, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące zapalenie trzustki. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Xospata®, ale można je wznowić podając zmniejszoną dawkę, gdy ustąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki.

Interakcje

Jednoczesne podawanie leków indukujących CYP3A/P-gp może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na gilterytytib i, w konsekwencji, ryzyka braku skuteczności. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania gilterytytibu z silnymi induktorami CYP3A4/P-gp. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przepisywania gilterytytibu z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A i/lub P-gp (takimi jak, między innymi: worykonazol, itrakonazol, pozakonazol i klarytromycyna), ponieważ mogą one zwiększać ekspozycję na gilterytytib. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych, które nie hamują silnie aktywności CYP3A i/lub P-gp. W sytuacjach, gdy nie istnieją zadowalające alternatywy terapeutyczne, chorych należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia toksyczności w trakcie podawania gilterytytibu.

Gilterytytib może zmniejszyć działanie produktów leczniczych, dla których receptorem docelowym jest receptor 5HT_{2B} lub nieswoiste receptory sigma. Dlatego też należy unikać równoczesnego stosowania gilterytytibu z tymi produktami, chyba że jego stosowanie uznaje się za niezbędne dla chorego.

Działanie toksyczne na zarodek lub płód i antykoncepcja

Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić wykonanie testu ciążowego w ciągu siedmiu dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xospata® i stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Xospata® i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować antykoncepcję barierową. Mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Xospata®.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Gilterytytib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A, które mogą być indukowane lub hamowane przez szereg równocześnie stosowanych produktów leczniczych.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Xospata®

Leki indukujące CYP3A/P-gp

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Xospata® z silnymi induktorami CYP3A/P-gp (np. fenytoiną, ryfampiną i dziurawcem zwyczajnym), ponieważ mogą one zmniejszyć stężenie gilterytytibu w osoczu. U zdrowych osób jednoczesne podawanie ryfampicy (600 mg), silnego leku indukującego CYP3A/P-gp, do osiągnięcia stanu stacjonarnego z pojedynczą dawką 20 mg gilterytytibu, spowodowało zmniejszenie średniego stężenia C_{max} gilterytytibu o 27%, a średniego pola AUC_{inf} o 70%, w porównaniu do osób, którym podano tylko pojedynczą dawkę gilterytytibu.

Inhibitory CYP3A i/lub P-gp

Silne inhibitory CYP3A i/lub P-gp (np. worykonazol, itrakonazol, pozakonazol, klarytromycynę, erytromycynę, kaptopryl, karwedilol, rytonawir, azytromycynę) mogą zwiększyć stężenie gilterytytibu w osoczu. Pojedyncza dawka 10 mg gilterytytibu podawana zdrowym osobom równocześnie z itrakonazolem (200 mg raz na dobę przez 28 dni), silnym inhibitorem CYP3A i/lub P-gp, spowodowała zwiększenie o około 20% średniego stężenia C_{max} i 2,2-krotne zwiększenie średniego pola AUC_{inf} w stosunku do osób, którym podano tylko pojedynczą dawkę gilterytytibu. Ekspozycja na gilterytytib zwiększyła się około 1,5-krotnie u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, gdy równocześnie podano im silny inhibitor CYP3A i/lub P-gp

Gilterytytib jako inhibitor lub lek indukujący

Gilterytytib nie jest inhibitorem ani lekiem indukującym CYP3A4 ani inhibitorem MATE1 *in vivo*. Podawanie raz na dobę gilterytytibu (300 mg) przez 15 dni u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 nie wpłynęło istotnie na farmakokinetykę (stężenie C_{max} i pole AUC zwiększyły się o około 10%) midazolamu (czuły substrat CYP3A4). Podobnie podawanie raz na dobę gilterytytibu (200 mg) przez 15 dni u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 nie wpłynęło istotnie na farmakokinetykę (stężenie C_{max} i pole AUC zmniejszyły się o mniej niż 10%) cefaleksyny (czuły substrat MATE1).

Wpływ produktu Xospata na inne produkty lecznicze

Receptor 5HT_{2B} lub nieswoisty receptor sigma

W oparciu o dane *in vitro* stwierdzono, że gilterytytib może zmniejszać działanie produktów leczniczych, które wiążą się z receptorem 5HT_{2B} lub nieswoistym receptorem sigma (np. escitalopramu, fluoksetyny, sertraliny). Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Xospata®, chyba że ich stosowanie uznaje się za niezbędne dla chorych.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego siedem dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Xospata®. Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji (metody, dla której wskaźnik zajść w ciążę wynosi mniej niż 1%) w trakcie leczenia i do 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Nie wiadomo, czy gilterytytib może zmniejszać skuteczność antykoncepcji hormonalnej i dlatego kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować antykoncepcję barierową. Mężczyznom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Xospata®.

Ciąża

Gilterytytib podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania gilterytytibu u kobiet w okresie ciąży. Badania dotyczące wpływu na reprodukcję u szczurów wykazały, że gilterytytib powoduje zahamowanie wzrostu płodu, zgony zarodków i płodów i działa teratogennie. Produkt leczniczy Xospata® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gilterytytib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie gilterytytibu i jego metabolitów do mleka zwierzęcego szczurów w okresie laktacji i dystrybucję do tkanek u młodych szczurów poprzez mleko.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem Xospata® i przez co najmniej dwa miesiące od przyjęcia ostatniej dawki nie należy karmić piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu gilterytynibu na płodność u ludzi.

3.16.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Xospata® oceniono u 319 chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 120 mg gilterytynibu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi gilterytynibu były zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi (53,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (82,1%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (80,6%), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (68,7%), biegunka (35,1%), zmęczenie (30,4%), nudności (29,8%), zaparcia (28,2%), kaszel (28,2%), obrzęki obwodowe (24,1%), duszność (24,1%), zawroty głowy (20,4%), niedociśnienie tętnicze (17,2%), ból kończyny (14,7%), astenia (13,8%), ból stawów (12,5%) i ból mięśni (12,5%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były biegunka (4,7%), zwiększenie aktywności ALAT (4,1%), duszność (3,4%), zwiększenie aktywności AspAT (3,1%) i niedociśnienie tętnicze (2,8%). Inne, klinicznie istotne, ciężkie działania niepożądane obejmowały zespół różnicowania (2,2%), wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie (0,9%) i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (0,6%).

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xospata® 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 [%]
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna (T88.6)	Często	1,3	1,3
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (R42)	Bardzo często	20,4	0,3
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (***)	Niezbyt często	0,6	0,6
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (***)	Często	8,8	2,5
	Wysięk osierdziowy (I31)		4,1	0,9
	Zapalenie osierdza (I31)		1,6	0
	Niewydolność serca (I50)		1,3	1,3
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (I95)	Bardzo często	17,2	7,2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel (R05)	Bardzo często	28,2	0,3
	Duszność (R06.0)	Często	24,1	4,4
	Zespół różnicowania (***)	Często	3,4	2,2
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (K59.1)	Bardzo często	35,1	4,1
	Nudności (R11)		29,8	1,9
	Zaparcia (K59.0)		28,2	0,6
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej** (***)	Bardzo często	82,1	12,9
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej** (***)		80,6	10,3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi* (***)	Bardzo często	53,9	6,3
	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi* (***)		68,7	1,6
	Ból kończyny (M79.6)		14,7	0,6
	Ból stawów (M25.5)		12,5	1,3
	Ból mięśni (M79.1)		12,5	1,3
	Ból mięśniowo-szkieletowy (***)	Często	4,1	0,3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostre uszkodzenie nerek (N17)	Często	6,6	2,2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (R53)	Bardzo często	30,4	3,1
	Obrzęki obwodowe (R60)		24,1	0,3
	Astenia (R53)		13,8	2,5
	Złe samopoczucie (R53)	Często	4,4	0

* GIL stosowany w leczeniu R/R AML.

** Częstość opiera się na wartościach laboratorium centralnego.

*** Brak przydzielonego kodu ICD-10.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół różnicowania

W badaniach klinicznych z udziałem 319 chorych leczonych produktem leczniczym Xospata® u 11 (3%) wystąpił zespół różnicowania. Zespół różnicowania polega na szybkiej proliferacji i różnicowaniu komórek szpiku i nieleczony może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Objawy podmiotowe i stan kliniczny w zespole różnicowania u chorych leczonych produktem Xospata® obejmowały gorączkę, duszność, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, niedociśnienie tętnicze, szybki przyrost masy ciała, obrzęk obwodowy, wysypkę i zaburzenie czynności nerek. W niektórych przypadkach jednocześnie wystąpiła ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa. Zespół różnicowania wystąpił od dwóch dni (najwcześniej) do 75 dni od rozpoczęcia leczenia produktem Xospata® i przebiegał ze współistniejącą leukocytozą lub bez niej. Z 11 chorych, u których wystąpił zespół różnicowania, 9 (82%) powróciło do zdrowia po okresie leczenia lub po przerwie w dawkowaniu produktu leczniczego Xospata®.

PRES

W badaniach klinicznych z udziałem 319 chorych leczonych produktem Xospata® u 0,6% wystąpił zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). PRES to rzadkie, przemijające zaburzenie neurologiczne, które może objawiać się szybko rozwijającymi się objawami podmiotowymi obejmującymi drgawki, ból głowy, stan splątania, zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez niego. Objawy podmiotowe ustąpiły po zaprzestaniu leczenia.

Wydłużenie odstępu QT

Spośród 317 chorych leczonych gilterytytibem w dawce 120 mg w badaniach klinicznych, którym zmierzono QTC po rozpoczęciu badania (ang. *post-baseline*), u 4 chorych (1%) stwierdzono odstęp QTcF >500 ms. Ponadto, w zakresie wszystkich dawek, u 12 chorych (2,3%) z nawrotową lub oporną na leczenie AML maksymalna wartość odstępu QTcF po rozpoczęciu badania (ang. *postbaseline*) wynosiła >500 ms.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu

medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xospata® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Ze względu na wiązanie się z receptorem 5HT_{2B} w warunkach *in vitro* u chorych w wieku mniej niż 6 miesięcy istnieje możliwość oddziaływania na rozwój serca.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xospata® w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

3.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2018 roku zamieszczono informację, że stosowanie GIL u chorych z AML może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

3.16.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), z objawami obejmującymi drgawki oraz zaburzeniami stanu psychicznego, u chorych otrzymujących produkt leczniczy Xospata®. Objawy te ustępowały po odstawieniu produktu leczniczego Xospata®. Podejrzenie PRES, należy potwierdzić radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej metodą rezonansu magnetycznego. Zaleca się zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Xospata® u chorych, u których wystąpił PRES.

Wydłużony odstęp QT

Stosowanie gilterytynibu wiąże się z wydłużeniem czasem repolaryzacji komórek serca (odstępu QT). Spośród 292 chorych leczonych Xospata® w badaniu klinicznym stwierdzono, że u 1,4% odstęp QTc jest większy niż 500 ms, a u 7% chorych wzrost QTc w stosunku do wartości

wyjściowej był większy niż 60 ms. Przed rozpoczęciem leczenia, w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu i przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia, przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG). Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Xospata® u chorych, u których odstęp QTcF >500 ms.

Hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xospata® i w jego trakcie należy wyrównać zaburzenia elektrolitowe.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych rzadko zgłaszano zapalenie trzustki u chorych otrzymujących produkt leczniczy Xospata®. Należy monitorować chorych, u których wystąpią objawy sugerujące zapalenie trzustki. Należy przerwać stosowanie lub zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Xospata® u chorych u których wystąpi zapalenie trzustki.

Działanie toksyczne na rozwój zarodkowo-płodowy

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Xospata® i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Xospata®. Kobiety w ciąży, chore ciężarne podczas przyjmowania produktu leczniczego Xospata® lub mężczyźni z ciężarnymi partnerkami powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzone leki indukujące CYP3A/P-gp

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xospata® ze skojarzonymi silnymi induktorami CYP3A/P-gp mniejsza ekspozycję na gilterytynib, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Xospata®. Należy zatem unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Xospata® z silnymi induktorami CYP3A/P-gp.

Silne inhibitory CYP3A

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xospata® z silnym inhibitorem CYP3A zwiększa ekspozycję na gilterytytib. Należy rozważyć alternatywne terapie które nie obejmują silnych inhibitorów CYP3A. Jeśli jednoczesne stosowanie tych inhibitorów zostanie uznane za niezbędne dla opieki nad chorym, należy częściej monitorować chorego pod kątem działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Xospata®. Należy przerwać i zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Xospata® u chorych z poważną lub zagrażającą życiu toksycznością.

Wpływ produktu leczniczego Xospata® na inne produkty lecznicze

Receptor 5HT_{2B} lub nieswoisty receptor sigma

Gilterytytib może zmniejszać działanie produktów leczniczych, które wiążą się z receptorem 5HT_{2B} lub nieswoistym receptorem sigma. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków z produktem leczniczym Xospata®, chyba że ich stosowanie uważa się za niezbędne dla opieki nad chorym.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania wykonane na zwierzętach potwierdzają, że gilterytytib podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach reprodukcji zwierząt podawanie gilterytytibu ciężarnym szczurom podczas organogenezy spowodowało niekorzystne wyniki rozwojowe, w tym śmiertelność zarodka i płodu, zahamowanie wzrostu płodu oraz teratogenność. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gilterytytib i/lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie gilterytytibu i jego metabolitów do mleka zwierzęcego szczurów w okresie laktacji i dystrybucję do tkanek u młodych szczurów poprzez mleko. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem leczniczym Xospata® i przez co najmniej dwa miesiące od przyjęcia ostatniej dawki nie należy karmić piersią.

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zalecane jest wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym w ciągu siedmiu dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Xospata®. Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Mężczyznom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Xospata®.

3.16.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Xospata® oceniono u 292 chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, którzy otrzymali dawkę 120 mg/d gilterytynibu. Mediana czasu ekspozycji na Xospata® wyniosła 3 miesiące (zakres od 0,1 do 42,8 miesiąca).

Najczęstszymi poważnymi, niehematologicznymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) gilterytynibu były: zapalenie płuc (19%), posocznica (13%), gorączka (13%), duszność (7%) i zaburzenia czynności nerek (5%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($>1\%$) prowadzącymi do przerwania leczenia były zapalenie płuc (2%), posocznica (2%) i duszność (1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były bóle mięśni/bóle stawów (42%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (41%), zmęczenie/złe samopoczucie (40%), gorączka (35%), biegunka niezakaźna (34%), duszność (34%), obrzęk (34%), wysypka (30%), zapalenie płuc (30%), nudności (27%), zapalenie jamy ustnej (26%), kaszel (25%), ból głowy (21%), niedociśnienie (21%), zawroty głowy (20%) i wymioty (20%).

Inne klinicznie istotne działania niepożądane występujące u $\leq 10\%$ chorych obejmowały: wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie (7%), niewydolność serca⁹ (4%), wysięk osierdziowy (3%), zapalenie osierdzia (2%), zespół różnicowania (1%), reakcję anafilaktyczną (1%) i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (1%).

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu wymieniono w tabeli poniżej.

⁹obejmuje terminy: niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomegalia, przewlekła niewydolność lewej komory i zmniejszona frakcja wyrzutowa.

Tabela 35.

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

Kategoria zaburzeń	Interwencja		
	Działania niepożądane (Kod ICD-10)	Częstość występowania	
		Wszystkie stopnie nasilenia, n (%)	≥3 ¹⁰ . stopień nasilenia, n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^{***} (J18)	89 (30)	66 (23)
	Posocznica [^] (A41)	43 (15)	41 (14)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt (F50)	44 (15)	6 (2)
Zaburzenia psychiczne	Bezsennałość (F51)	42 (14)	1 (<1)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^{^^} (R51)	60 (21)	4 (1)
	Zawroty głowy ^{^^^} (R42)	57 (20)	1 (<1)
	Zaburzenia smaku (R43)	31 (11)	0
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze [#] (I95)	60 (21)	21 (7)
	Nadciśnienie tętnicze ^{##} (I15)	30 (10)	17 (6)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność ^{###} (R06.0)	98 (34)	36 (12)
	Kaszel (R05)	74 (25)	1 (<1)
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha [@] (R10)	50 (17)	5 (2)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^{@@} (R21)	87 (30)	8 (3)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów (M25.5)/Ból mięśni ^{@@@} (M79.1)	123 (42)	13 (5)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek ^{&} (N17)	54 (19)	11 (4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie/ Złe samopoczucie ^{&&} (R53)	116 (40)	14 (5)
	Gorączka ^{&&&} (R50.0)	103 (35)	13 (5)
	Obrzęk [§] (R60)	100 (34)	5 (2)
	Niezakaźna biegunka ^{§§} (K52.9)	99 (34)	8 (3)
	Zaparcia (K59.0)	80 (27)	2 (<1)
	Nudności (R11)	78 (27)	4 (1)
	Zapalenie jamy ustnej ^{§§§} (K12)	77 (26)	11 (4)
Badania diagnostyczne	Wymioty [°] (R11)	58 (20)	3 (1)
	Zwiększona aktywność transaminaz ^{%%} (**)	121 (41)	47 (16)
	Zwiększenie stężenia bilirubiny ^{%%%} (**)	31 (11)	14 (5)

*GIL stosowany w leczeniu N/O AML.

**Brak przydzielonego kodu ICD-10.

¹⁰ stopnie 3-5 obejmują ciężkie, zagrażające życiu i śmiertelne działania niepożądane.

***Termin obejmujący grupę zaburzeń: zapalenie płuc, zakażenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, zakażenie wirusem syncytialnym układu oddechowego, zakażenie dróg oddechowych, naciek płuczny, organizujące zapalenie płuc, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, aspiracyjne zapalenie płuc, zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych i wirusowe zapalenie płuc.

^Termin obejmujący grupę zaburzeń: posocznica, bakteriemia, wstrząs septyczny, posocznica bakteryjna i posocznica neutropeniczna.

^^Termin obejmujący grupę zaburzeń: ból głowy i napięciowe bóle głowy.

^^^Termin obejmujący grupę zaburzeń: zawroty głowy, ortostatyczne zawroty głowy

#Termin obejmujący grupę zaburzeń: obniżone ciśnienie krwi, niedociśnienie i niedociśnienie ortostatyczne.

##Termin obejmujący grupę zaburzeń: podwyższone ciśnienie krwi, nadciśnienie i nadciśnienie ortostatyczne.

###Termin obejmujący grupę zaburzeń: ostra niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej, duszność, duszność wysiłkowa, niedotlenienie, obrzęk płuc, niewydolność oddechowa, zespół zaburzeń oddechowych, tachypnea i świszczący oddech.

@Termin obejmujący grupę zaburzeń: dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w dole brzucha, ból w górnej części brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu oraz ból żołądka i jelit.

@@Termin obejmujący grupę zaburzeń: zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wysypka/wykwity polekowe, złuszczone zapalenie skóry, wyprysk asteatyczny, liszaj płaski, rumień, zespół erytrodysetezji dłoniowo-podeszwowej, reakcja nadwrażliwości na światło, łuszczyca, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista grudkowa, wysypka grudkowa, wysypkowa świądowa, łojotokowe zapalenie skóry, złuszczenie skóry i toksyczne wykwity skórne.

@@@Termin obejmujący grupę zaburzeń: bóle stawów, bóle pleców, bóle kości, bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle szyi, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, bóle kończyn i ból (ogólnie).

&Termin obejmujący grupę zaburzeń: ostre uszkodzenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, przewlekła choroba nerek, skąpomocz, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, upośledzenie czynności nerek, uszkodzenie nerek i martwica kanalików nerkowych.

&&Termin obejmujący grupę zaburzeń: osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie.

&&&Termin obejmujący grupę zaburzeń: wzrost temperatury ciała i gorączka.

\$Termin obejmujący grupę zaburzeń: obrzęk, obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, obrzęk uogólniony, obrzęk zlokalizowany, obrzęk kończyn, obrzęk obwodowy i obrzęk twarzy.

\$\$Termin obejmujący grupę zaburzeń: biegunka i biegunka krwotoczna.

\$\$\$Termin obejmujący grupę zaburzeń: wrzód aftowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, krwotok z jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherze błony śluzowej jamy ustnej, rumień błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i owrzodzenie języka.

%Termin obejmujący grupę zaburzeń: krwawe wymioty i wymioty.

%%Termin obejmujący grupę zaburzeń: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie czynności wątroby, niewydolność wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych i hepatotoksyczność.

%%Termin obejmujący grupę zaburzeń: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemia.

3.16.3. 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 gilterytynibu 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 24.04.2021 r.

Tabela 36.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych gilterytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	128
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	109
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	148
Zaburzenia układu immunologicznego	14
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	20
Zaburzenia psychiczne	7
Zaburzenia układu nerwowego	44
Zaburzenia w obrębie oka	8
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	34
Zaburzenia naczyniowe	16
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	56
Zaburzenia żołądka i jelit	73
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	69
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	37
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	12
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	43
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	127
Badania diagnostyczne	169
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	53

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0
Ogółem	480

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy).

3.16.4. 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 Xospata®. 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 37.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xospata®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	85
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	61
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	89
Zaburzenia układu immunologicznego	8
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	14
Zaburzenia psychiczne	5
Zaburzenia układu nerwowego	25
Zaburzenia w obrębie oka	4
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	21
Zaburzenia naczyniowe	15

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	30
Zaburzenia żołądka i jelit	46
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	15
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	23
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	17
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	18
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	89
Badania diagnostyczne	79
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	39
Uwarunkowania społeczne	1
Procedury medyczne i chirurgiczne	1
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0
Ogółem	322

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy).

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;
- nie odnaleziono przeglądów spełniających kryteria systematyczności;
- w badaniu *ADMIRAL* w ramach chemioterapii ratunkowej (ChR) wysokiej intensywności chorzy stosowali FLAG-IDA lub MEC, natomiast w przypadku chemioterapii niskiej intensywności chorzy otrzymywali LoDAC lub azacytydynę. Należy zauważyć, iż w badaniu przedstawiono porównanie GIL względem ChR dla wszystkich chorych łącznie, niezależnie od zastosowanej chemioterapii ratunkowej. Taka konstrukcja badań jest jednak powszechnie stosowana. Wykonanie porównania GIL z każdym komparatorem osobno wymagałoby odpowiedniej liczby chorych w celu zapewnienia wymaganej mocy testu, a tym samym jego istotności statystycznej. Należy podkreślić, iż ostra białaczka szpikowa z mutacją genu FLT3 jest chorobą rzadką, co stanowi utrudnienie w przeprowadzeniu badania z liczną grupą chorych, przy czym najnowsze wytyczne NCCN 2020 jako opcję terapeutyczną silnie rekomendują udział w badaniu klinicznym każdego chorego z AML. Biorąc pod uwagę względy etyczne oraz fakt, iż wszystkie terapie składające się na ww. chemioterapię ratunkową są stosowane w praktyce klinicznej w Polsce, ograniczenie można uznać za niewielkie. Ponadto w raporcie możliwe było przedstawienie porównania GIL vs ChR z uwzględnieniem początkowo wybranej chemioterapii ratunkowej (osobno porównanie w podgrupie chorych z ChR wysokiej i niskiej intensywności).
- nie zidentyfikowano badań pozwalających na porównanie pośrednie z FLAG-M, w związku z czym podjęto próbę porównania pośredniego z tym komparatorem, w wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono jednak badań pozwalających na wykonanie takiego porównania. Brak porównania z tym komparatorem nie powinien jednak stanowić znaczącego ograniczenia analizy, ponieważ uwzględniono w niej wyniki dla porównania z czterema innymi komparatorami wskazywanym przez ekspertów klinicznych jako praktyka kliniczna w Polsce.

- w badaniu *ADMIRAL* jedną z mierzonych odpowiedzi na leczenie stanowiła całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi (CRp), której nie zdefiniowano w wytycznych IWG [Cheson 2013]. Ponadto wytyczne IWG są bardziej rygorystyczne w definicji CRi w stosunku do tej przedstawionej w badaniu. Zgodnie z wytycznymi CRi to kryteria CR, z przetrwałą neutropenią ($<1,0 \times 10^9/L$) lub ewentualną niepełną regeneracją płytek. Podczas, gdy w badaniu definicja CRi obejmuje kryteria CR, z utrzymującą się neutropenią ($<1,0 \times 10^9/L$) i z niepełną regeneracją płytek lub bez niej. Przy zastosowaniu definicji wg IWG obserwowany jest spadek częstości występowania CRi zarówno w grupie stosującej GIL jak i ChR (z 54% na 34% w ramieniu GIL oraz z 22% na 13% w ramieniu ChR). W opinii *EMA 2019* bazując na tych danych nie jest jasne czy zmodyfikowane kryteria CRi są lepsze do oceny skuteczności gilterytynibu. Należy jednak zauważyć, iż pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *ADMIRAL* stanowiła odpowiedź CR i CRh, które wg. *EMA 2019* są odpowiednio zdefiniowane do oceny skuteczności GIL.
- w abstraktach konferencyjnych (*ab. konf. Cella 2019, ab. konf. Cella 2019a*) do badania *ADMIRAL* przedstawiono ocenę jakości życia jedynie dla grupy stosującej gilterytynib. Zdecydowano o włączeniu abstraktów do analizy, ponieważ dostarczają cennych informacji m.in. o częstości poprawy/utrzymywania się jakości życia oraz prezentują wyniki dla czasu do ostatecznego pogorszenia się jakości życia (TUDD). Co ważne, medianę TUDD przedstawiono z podziałem na podgrupy chorych, którzy uzyskali CR/CRh oraz podgrupę chorych, którzy nie uzyskali CR/CRh. Informacje te pozwalają na wnioskowanie dotyczące zależności między czasem do ostatecznego pogorszenia się jakości życia a uzyskaniem odpowiedzi na leczenie.
- do analizy włączono badanie jednoramienne *CHRYSALIS* fazy I/II, którego głównym celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji, w tym określenie maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) gilterytynibu u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML oraz określenie parametrów farmakokinetycznych leku. Analiza skuteczności stanowiła natomiast eksploracyjny punkt końcowy. W związku z tym zdecydowano na przedstawienie wyników z badania *CHRYSALIS* w załączniku 7.6.2. Stanowią one dodatkowe informacje oraz uzupełniającą analizę skuteczności i bezpieczeństwa gilterytynibu.
- mutacja genu FLT3 nie stanowiła kryterium włączenia do badania *CHRYSALIS*, jednak metoda badania zakładała włączenie ≥ 10 chorych z lokalnie potwierdzonymi

mutacjami FLT3 do każdej z grup leczonych inną dawką GIL. Ponadto grupa stosująca dawkę GIL 120 mg została tak utworzona, aby obejmowała wyłącznie chorych z mutacją genu FLT3. Brak w kryteriach włączenia mutacji FLT3 nie stanowi zatem ograniczenia analizy, ponieważ możliwe było wykonanie oceny skuteczności GIL w populacji chorych z mutacją genu FLT3 stosującej GIL w dawce 120 mg.

- ocenę bezpieczeństwa gilterytynibu na podstawie badania *CHRYSA LIS* przedstawiono dla wszystkich grup łącznie, czyli chorych stosujących GIL w różnych dawkach tj. 20, 40, 80, 120, 200, 300 i 450 mg. Biorąc pod uwagę rozkład chorych w grupach (dla GIL ≥ 120 mg N=196 oraz dla GIL ≤ 80 mg N=56) dawkowanie jest zatem sumarycznie wyższe niż 120 mg, co należy uznać za podejście konserwatywne.
- w badaniu *ADMIRAL* 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 OS czy EFS, odpowiedzi na leczenie, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż uzyskane wyniki nie zależą od subiektywnej oceny chorego. Natomiast w celu uniknięcia błędnej oceny wyników zgodnie z protokołem badania kod randomizacyjny został zatajony przed statystykami aż do momentu zamknięcia bazy danych. W trakcie trwania badania nie oceniano różnic między grupami z wyjątkiem planowanej analizy śródkresowej.
- zgodnie z informacją podaną przez autorów publikacji *Perl 2019* mała liczebność wyodrębnionych podgrup oraz porównania wielokrotne ograniczają moc statystyczną i rozstrzygalność analiz w podgrupach. Należy jednak zauważyć, iż wyniki dla gilterytynibu są spójne dla większości podgrup, dla których wykazano przewagę GIL nad chemioterapią ratunkową.
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) zdefiniowane jest jako czas od randomizacji do wystąpienia udokumentowanego nawrotu choroby (z wykluczeniem nawrotu po częściowej remisji), niepowodzenia leczenia lub zgonu w czasie 30 dni od podania ostatniej dawki leku, w zależności co nastąpiło pierwsze. W grupie stosującej

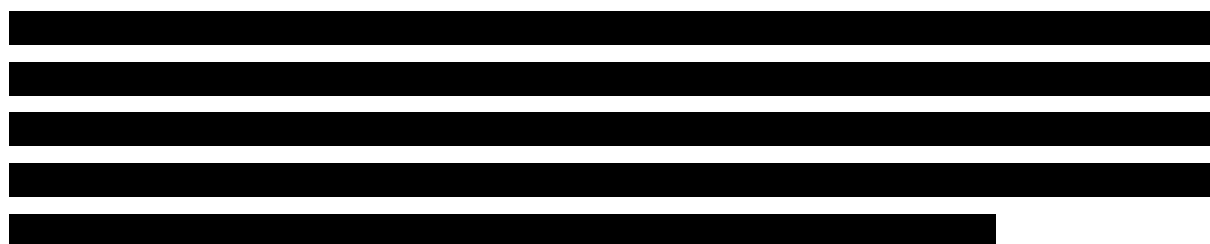
chemioterapię niskiej intensywności częstość występowania CRc (CR/CRi/CRp) wyniosła jedynie 4%, zatem EFS w grupie ChR dotyczyło głównie chorych stosujących chemioterapię ratunkową wysokiej intensywności. Nawrót choroby określano na podstawie biopsji szpiku kostnego wykonanej przez laboratorium centralne. Istotnym jest, iż w przypadku chorych, u których nie stwierdzono nawrotu choroby, niepowodzenia leczenia lub zgonu – EFS zostało ocenzone w dniu ostatniej oceny. Chorzy z grupy ChR wysokiej intensywności mogli stosować interwencję przez 1-2 cykli. Zatem w przypadku wszystkich chorych którzy stosowali ChR wysokiej intensywności i odnotowali odpowiedź na leczenie oraz rozpoczęli okres przedłużonej obserwacji ich dane do EFS po 1 i 2 miesiącach po randomizacji zostały ocenzone. Ogranicza to użyteczność EFS zdefiniowanego na poziomie protokołu. Należy jednak zauważyć, że dodatkowo przedstawiono wyniki dla predefiniowanej analizy wrażliwości EFS w ocenie badacza.

- zgodnie z założeniem badania *ADMIRAL* chorych określano jako opornych na leczenie po otrzymaniu 1 cyklu terapii indukcyjnej, natomiast zgodnie z wytycznymi ELN są to chorzy po 2 cyklach terapii indukcyjnej.
- 
- w badaniu *Yilmaz 2020* nie określono dawkowania giltetyynibu.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Ocena skuteczności gilterytynibu względem chemioterapii ratunkowej na podstawie badania randomizowanego *ADMIRAL*

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła **ocena całkowitego przeżycia (OS)**. W populacji ITT mediana OS była dłuższa w grupie badanej (9,3 mies.) niż kontrolnej (5,6 mies.). Różnice między grupami były znamienne statystycznie. Należy zauważyć, iż wydłużenie mediany OS o 3,6 mies. w grupie GIL względem ChR jest uznawane za różnicę istotną klinicznie w populacji chorych z niekorzystnym rokowaniem, do której zaliczają się chorzy z mutacją genu FLT3. Jak wskazali autorzy publikacji *Perl 2019*, różnice między grupami nadal pozostały znamienne statystycznie po tym jak dane dla chorych, którzy otrzymali HSCT zostały ocenzone w okresie uzyskania przeszczepu. Ponadto dla wszystkich analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na wcześniejszą terapię HSCT, wiek, płeć, rasę, wynik w skali sprawności ECOG, obszar zamieszkania, rodzaj mutacji, poziom AXL w komórkach blastycznych, wcześniejsze stosowanie inhibitorów FLT3, ryzyko cytogenetyczne (z wyjątkiem niekorzystnego), odpowiedź na leczenie I linii (z wyjątkiem nawrotu po >6 mies. po HSCT), wstępnie wybraną chemioterapię ratunkową, przeprowadzenie HSCT w czasie badania oraz stosunek mutacji ITD/FLT3 zaobserwowano dłuższą medianę OS w grupie GIL względem ChR.



Dla daty odcięcia 17.09.2018r. zgony oceniane w ramach analizy OS występowały ogółem częściej w grupie ChR (72,6%) niż w grupie GIL (69,2%), przy czym różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych z populacji ITT wykazała, że zgony występowały częściej w grupie kontrolnej niż badanej wśród chorych powyżej i poniżej 65 r.ż., kobiet, rasy białej, z wynikiem w skali ECOG 0 lub 1, zamieszkujących Amerykę Północną i Europę, posiadających mutację FLT3-ITD oraz FLT3-TKD, niestosujących wcześniej inhibitorów FLT3,

z korzystnym i umiarkowanym ryzykiem cytogenetycznym oraz ze wstępnie wybraną chemioterapią ratunkową niskiej i wysokiej intensywności. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zgodnie z wynikami badania *ADMIRAL* dla analizy końcowej (data odcięcia 17.09.2018) **prawdopodobieństwo 6-,12- i 24-miesięcznego OS** było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami dla prawdopodobieństwa 6-miesięcznego OS wyniosła 16,6%, natomiast dla 12-miesięcznego i 24-miesięcznego OS odpowiednio 20,40% i 5,20%. Po ocenieniu chorych poddanych HSCT nadal obserwowano przewagę GIL nad ChR.

Dla daty odcięcia 17.09.2018 r. **czas przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń** był dłuższy w grupie GIL niż w grupie ChR (mediana wynosiła odpowiednio 2,8 mies. i 0,7 mies.). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W przypadku populacji ogólnej całkowitą **odpowiedź na leczenie** CR, CRh, CRi, CRp oraz częściową odpowiedź na leczenie (PR) obserwowano częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, przy czym dla każdej z wymienionych odpowiedzi na leczenie różnice między grupami były znamienne statystycznie. Również w przypadku analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejszą terapię HSCT, uprzednie stosowanie inhibitorów FLT3, wstępnie wybraną chemioterapię ratunkową, mutację FLT3, pierwotną oporność na leczenie bez HSCT oraz planowanie wykonania HSCT w czasie badania zaobserwowano przewagę GIL nad ChR.

Różnica między grupami w częstości występowania złożonych punktów końcowych tj. CR/CRh, złożonej odpowiedzi na leczenie (CRc=CR/CRi/CRp) oraz odpowiedzi ogólnej (ORR=CRc/PR) również była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Po wyłączeniu chorych, którzy odnotowali CR/CRh po przeprowadzonym zabiegu HSCT (wyniki odnotwane przed HSCT) odpowiedź na leczenie CR/CRh wystąpiła u 26,3% chorych w grupie GIL i 15,3% chorych w grupie ChR.

Dla pozostałych populacji tj. populacji ITT obejmującej chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, populacji ITT, u której przeprowadzono co najmniej 1 ocenę szpiku kostnego w czasie badania, populacji FAS, populacji PPS oraz populacji ITT obejmującej chorych z odpowiedzią kliniczną przed HSCT stwierdzono wyższą skuteczność gilterytynibu w stosunku do chemioterapii ratunkowej.

W badaniu *ADMIRAL* przedstawiono również ocenę **czasu trwania przeżycia wolnego od białaczki**, którego mediana dla grupy GIL i ChR wyniosła odpowiednio 4,4 mies. i 6,7 mies. Autorzy badania nie wskazali czy różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy zauważyć, iż parametr ten był mierzony wyłącznie wśród chorych, którzy osiągnęli CRc (CR/CRi/CRp), czyli u 134 chorych w grupie GIL oraz jedynie u 27 chorych w grupie ChR. Ponadto wysoki odsetek chorych, którzy zostali ocenzeni w grupie leczonej chemioterapią ratunkową powoduje, że oszacowanie krzywej przeżycia (mediana LFS) było niewiarygodne w tej grupie.

W badaniu *ADMIRAL* oceniano również jakość życia. Mediana zmiany wyniku wg. kwestionariusza EQ-5D-5L VAS w stosunku do wyniku początkowego wyniosła 0 dla ramienia gilterytynibu i -3,0 dla ramienia chemioterapii ratunkowej w 1. dniu 2 cyklu leczenia. Niezależnie od zastosowanego kwestionariusza jakości życia w ramieniu GIL zaobserwowano dłuższą medianę czasu do ostatecznego pogorszenia się jakości życia w podgrupie chorych z CR/CRh w stosunku do podgrupy chorych, którzy nie osiągnęli CR/CRh. Mediana TUDD dla wszystkich kwestionariuszy (BFI, FACT-Leu, EQ-5D-5L) w podgrupie chorych z CR/CRh wyniosła ok. 14 miesięcy, natomiast w podgrupie bez CR/CRh ok. 4 miesięcy. Zasadnym jest zatem stwierdzenie, iż odpowiedź CR/CRh wiąże się z dłuższą utrzymującą się jakością życia. W abstrakcie konferencyjnym *Cella 2019* przedstawiono natomiast wartości TUDD z uwzględnieniem podgrup w zależności od wykonanej HSCT w czasie badania. Przeprowadzenie HSCT wiązało się z wydłużeniem TUDD w stosunku do braku HSCT. Zależność ta jest obserwowana niezależnie od zastosowanej skali jakości życia.

Ocena skuteczności gilterytynibu na podstawie badania jednoramiennego *CHRYSALIS*

Mediana **czasu przeżycia** chorych w badaniu *CHRYSALIS* wyniosła 246 dni (ok. 8 mies.). Częstość występowania **zgonów** ogółem wyniosła 43 (76,8%). W podgrupie chorych, którzy wcześniej stosowali I linię leczenia odnotowano 12 (85,7%) zgonów, natomiast w podgrupie chorych stosujących wcześniej więcej niż 1 linię leczenia zaobserwowano 31 (73,8%) zgonów.

Prawdopodobieństwo 8-, 12-, 26- i 52-tygodniowego przeżycia wyniosło odpowiednio 87,5%, 82,1%, 65,7% i 31,0% dla chorych z pozytywnym wynikiem mutacji FLT3. Wśród 14 (25%) chorych, którzy uprzednio stosowali 1 linię leczenia **prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24- i 32- miesięcznego przeżycia** wyniosło kolejno 78,6%, 42,9%, 14,3% i 14,3%. Natomiast wśród 42 (75%) chorych, którzy stosowali >1 linię leczenia **prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24- i 32- miesięcznego przeżycia** wyniosło odpowiednio 61,3%, 26,8%, 21,4% i 21,4%.

U chorych z pozytywnym wynikiem na obecność mutacji FLT3 wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 55,4%, w tym u 12,5% chorych odnotowano całkowitą remisję. W przypadku chorych z mutacją FLT3 typu dzikiego wskaźnik ORR wynosił jedynie 14,3%, a całkowitej remisji nie wykazano u żadnego chorego. Remisję częściową odnotowano w badaniu u zbliżonego odsetka chorych w obu rozpatrywanych podgrupach (odpowiednio u 8,9% i 7,1% chorych).

Ocena bezpieczeństwa GIL vs ChR na podstawie badania randomizowanego ADMIRAL

Ekspozycja na lek wyrażona w pacjentolatach wyniosła w grupie GIL i ChR odpowiednio 121,7 pacjentolat i 11,9 pacjentolat. **Należy podkreślić, że częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję, w tym tych, które badacz uznał za związane z lekiem, była wyższa w grupie stosującej chemioterapię niż w grupie leczonej gilterytynibem.** W związku z powyższym nie należy interpretować częstości występowania określonych zdarzeń niepożądanych bez kontekstu czasu leczenia.

Częstość zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjentolata wyniosła dla:

- **ciężkich TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem** 1,6 w grupie GIL oraz 2,9 w grupie ChR;
- **TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem** 16,5 w grupie GIL i 46,8 w grupie ChR;
- **ciężkich TEAE** 7,1 w grupie GIL oraz 9,2 w grupie ChR;
- **TEAE** 69,4 w grupie GIL i 133,0 w grupie ChR.

Zgony występowały częściej w grupie kontrolnej (74,3%) niż badanej (69,1%).

Częstość występowania **TEAE prawdopodobnie związanych z leczeniem prowadzących do zgonu** ogółem w grupie GIL wyniosła 4,1%, natomiast w grupie ChR 4,6%.

Ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem odnotowano u 14,7% chorych w grupie kontrolnej i 35,8 chorych w grupie badanej. Do najczęściej występujących ciężkich TEAE związanych z badanym lekiem zaliczono zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznymi. Wśród ciężkich TEAE najprawdopodobniej związanych z leczeniem gilterytynibem najczęściej obserwowano: gorączkę neutropeniczną (9,3%), wzrost ALAT

(4,5%), wzrost AspAT (4,1%). Pozostałe TEAE występowały nie częściej niż u 2,8% chorych w grupie badanej.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prawdopodobnie związane z badanym lekiem odnotowano ogółem u 83,7% chorych z grupy badanej i 65,1% chorych z grupy kontrolnej. Do najczęściej występujących TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem o dowolnym stopniu nasilenia w grupie GIL należały: wzrost ALAT (29,7%), wzrost AspAT (28,0%) oraz niedokrwistość (23,2%), gorączka neutropeniczna (15,9%) oraz małopłytkowość (14,2%).

Ciężkie TEAE zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 83,3% chorych w grupie GIL i 31,2% chorych w grupie ChR. Do najczęściej wstępujących zdarzeń w grupie GIL należały: gorączka neutropeniczna (30,9%), AML (13,4%), gorączka (13,0%), zapalenie płuc (10,6%) i posocznica (7,3%).

W grupie badanej u wszystkich chorych wystąpiły **TEAE** o dowolnym stopniu nasilenia, natomiast w grupie kontrolnej u 98,2% chorych. TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3 wystąpiły natomiast u 95,9% chorych w grupie GIL oraz u 86,5% chorych w grupie ChR. W przypadku analizy końcowej najczęściej występującymi zdarzeniami o dowolnym stopniu nasilenia w grupie stosującej gilterytytib była: gorączka neutropeniczna (46,7%), gorączka (42,7%), niedokrwistość (47,2%), wzrost ALAT (41,9%), wzrost AspAT (40,2%), biegunka (32,9%), nudności (32,1%), zaparcia (30,9%), hipokaliemia (28,9%), zmęczenie (28,5%) oraz małopłytkowość (25,6%). Natomiast w przypadku zdarzeń, które odnotowano w czasie 30 dni od rozpoczęcia badania były to: niedokrwistość (33,3%), gorączka neutropeniczna (21,1%), wzrost AspAT (24,0%), wzrost ALAT (24,0%), małopłytkowość (18,7%), obniżenie płytek krwi (18,7%), zaparcie (17,1%), gorączka (14,6%), nudności (13,4%) oraz zmęczenie (14,6%).

Jeśli porównamy grupę stosującą gilterytytib z grupą leczoną chemioterapią ratunkową wysokiej intensywności można zauważyć, iż większość zdarzeń w czasie 30 dni od rozpoczęcia badania występowało częściej w grupie kontrolnej niż badanej. Natomiast częściej w grupie badanej niż kontrolnej w obrębie TEAE o dowolnym nasileniu występowały: małopłytkowość (18,7% vs 17,6%), kaszel (11,0% vs 7,4%) zaparcia (17,1% vs 14,7%), zmęczenie (14,6% vs 8,8%), wzrost ALAT (24,0% vs 7,4%), wzrost AspAT (24,0% vs 7,4%), obniżenie ALP we krwi (13,4% vs 2,9%) oraz obniżenie liczby neutrofilii (14,2% vs 11,8%).

Wyniki **parametrów laboratoryjnych** tj. wzrost kreatyniny, wzrost AspAT, wzrost ALAT, hipokalcemii, hipoalbuminerii, wzrost ALP, wzrost CPK, hipofosfatemii, hiponatremii, hipomagnezemii wskazują na większą częstość występowania w grupie badanej niż kontrolnej zarówno dla zdarzeń o nasileniu ≥ 1 jak i 3/4.

Ocena bezpieczeństwa GIL vs ChR na podstawie badania jednoramiennego CHRYSA LIS

W badaniu *CHRYSA LIS* zgon ogółem odnotowano u 37,7% chorych, w tym u 2,8% chorych odnotowano zgon z powodu zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem a u 1,6% chorych wystąpił zgon z powodu toksyczności limitującej dawkę.

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u pojedynczych chorych stosujących GIL. Najczęściej występowała gorączka neutropeniczna i ostra niewydolność nerek (u 2,0% chorych). Pozostałe zdarzenia występowały nie częściej niż u 1,2% chorych.

Wśród **działań niepożądanych** w badaniu *CHRYSA LIS* w grupie badanej odnotowano biegunkę (16,3% chorych), zmęczenie (u 14,7% chorych), zwiększone stężenie AspAT (13,1%) i zwiększone stężenie ALAT (9,5% chorych).

Do **ciężkich zdarzeń niepożądane** należały gorączka neutropeniczna (31,0% chorych), progresja choroby (17,1% chorych), posocznica (14,3% chorych), zapalenie płuc (10,7% chorych). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane u chorych stosujących GIL występowały nie częściej niż u 9,9% chorych.

W badaniu *CHRYSA LIS* wśród TEAE w ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSA LIS* najczęściej występowały posocznica o 4. stopniu nasilenia (9,1% chorych), bakteriemia o 3. stopniu nasilenia (5,2% chorych), zakażenie dróg moczowych o 3. stopniu nasilenia (4,8% chorych) i grzybicze zapalenie płuc o 3. stopniu nasilenia (4,4% chorych). Najczęstsze TEAE obejmowały zdarzenia z kategorii: zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych. Niedokrwistość o 3. stopniu nasilenia (21,8%), biegunka o 1. stopniu nasilenia (18,7%) oraz progresywna AML o 5. stopniu nasilenia (16,3%) wystąpiły u największego odsetka chorych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa GIL

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 Xospata®* i dokumentu *FDA Xospata® label* stwierdzono, że stosowanie gilterytynibu może sprzyjać wystąpieniu zespołu zróżnicowania, zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii, wydłużonego odstępu QT oraz zapalenia trzustki. W powyższych dokumentach wskazano na konieczność monitorowania chorych pod kątem wystąpienia powyższych zdarzeń i w razie potrzeby przerwania lub zaprzestania stosowania GIL.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w *ChPL Xospata®*, 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 krwi i układu chłonnego, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz badań diagnostycznych.

Stosunek korzyści do ryzyka leku Xospata® oceniono na podstawie dokumentu *EMA 2019* i **uznano za korzystny w analizowanym wskazaniu**. Wnioski płynące z przedstawionych dowodów naukowych świadczą o skuteczności klinicznej GIL we wnioskowanej populacji chorych. EMA zaleca monitorowanie ryzyka związanego z nieznanym ryzykiem występowania *torsade de pointes* podczas stosowania GIL w związku z czym w obowiązującym ChPL Xospata® zawarto zalecenia dotyczące monitorowania EKG w związku z wymienionym powyżej zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc oraz *torsade de pointes* jak również wytycznych dotyczących dostosowania dawki GIL.

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 bardzo niskim poziomie. Ponadto rokowanie chorych na AML z mutacją genu

FLT3 jest obecnie niekorzystne, a szansa na trwałe wyleczenie niewielka, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej populacji.

W tym kontekście szczególne znaczenie mają nowe terapie ukierunkowane molekularnie, takie jak gilterytytib, który umożliwia leczenie celowane, skierowane na komórki nowotworowe.

Główne dowody płynące z randomizowanego badania *ADMIRAL* wskazują, iż gilterytytib prowadzi do poprawy w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych tj. OS oraz odpowiedzi na leczenie. Podczas terapii GIL obserwowano wydłużenie 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 Xospata® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia wśród dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3.

6. Dyskusja


Ostra białaczka szpikowa to szybko postępująca choroba, której obraz kliniczny zależy m.in. od profilu cytogenetycznego czy 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 złe rokowanie dotyczy chorych nie reagujących na leczenie lub u których obserwuje się początkową odpowiedź, a następnie nawrót AML. Ważną rolę w rozpoznaniu, określaniu rokowania oraz leczeniu AML odgrywają aberracje chromosomowe, w szczególności mutacje w genie FLT3 kodującym receptorową kinazę tyrozynową FLT3. Mutacje FLT3 można podzielić na FLT3-ITD (FLT3 z wewnętrzną podwójną duplikacją) o niekorzystnym rokowaniu, które identyfikuje się w 25-30% AML oraz FLT3-TKD (FLT3 z mutacją domeny kinazy tyrozynowej), która występuje w 5-10% AML i ma nieokreślone rokowanie. Wśród chorych z nawrotową/oporną na leczenie AML z pozytywną mutacją FLT3 obserwuje się mniejszy odsetek remisji, krótszy czas do drugiego nawrotu oraz zmniejszenie OS w stosunku do chorych bez mutacji FLT3 [Konig 2015]. Biorąc pod uwagę niekorzystne rokowanie w populacji docelowej istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia nowych terapii, które wpłyną na redukcję odsetka wczesnych zgonów i kolejnych nawrotów choroby.




Standardem postępowania w leczeniu AML w Polsce jest intensywna chemioterapia, której celem jest leczenie indukcyjne (mające na celu indukcję remisji) i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne, konsolidacyjne), a następnie przeprowadzenie przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3. Nie istnieje jeden uniwersalny standard chemioterapii w tej grupie chorych. W przypadku nawrotu/oporności choroby terapia uzależniona jest m.in. od wieku chorych, czasu wystąpienia nawrotu (poniżej lub powyżej 12 miesięcy), wcześniej stosowanego leczenia, możliwości wykonania allo-HSCT czy preferencji chorego.

Mając na uwadze, iż zalecane przez wytyczne kliniczne terapie u chorych na AML są zróżnicowane, zdecydowano o przeprowadzeniu badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych zajmujących się terapią chorych z populacji docelowej. Przeprowadzone badanie umożliwiło zdefiniowanie komparatorów dla gilterytynibu stosowanego w populacji wnioskowanej. Eksperci wskazali, iż do najczęściej stosowanych terapii w praktyce klinicznej w tej grupie chorych w Polsce można zaliczyć FLAG-IDA, MEC, LoDAC, CLAG-M oraz

azacytydynę, które zostały wybrane jako komparator. We wnioskowanej populacji chorych sorafenib otrzymał pozytywną opinię Prezesa Agencji AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Przy czym wniosek refundacyjny dotyczy jednego z podtypów ostrej białaczki szpikowej – białaczki mieloblastycznej. Sorafenib nie stanowi komparatora w niniejszej analizie, ponieważ nie został wskazany w badaniu ankietowym wśród ekspertów klinicznych oraz ten rodzaj finansowania jest stosowany dopiero po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych.

W ramach niniejszej analizy udało się zidentyfikować randomizowane badanie porównujące gilterytynib z chemioterapią ratunkową. W ramach chemioterapii ratunkowej (ChR) wysokiej intensywności chorzy stosowali FLAG-IDA lub MEC, natomiast w przypadku chemioterapii niskiej intensywności chorzy otrzymywali LoDAC lub azacytydynę. Tym samym komparator w badaniu klinicznym odzwierciedla praktykę kliniczną w Polsce, ponieważ reprezentuje 4 spośród 5 komparatorów wskazanych przez ekspertów klinicznych w Polsce. Należy zauważyć, iż w badaniu przedstawiono porównanie GIL względem ChR dla wszystkich chorych łącznie, niezależnie od zastosowanej chemioterapii ratunkowej. Taka konstrukcja badań jest jednak powszechnie stosowana. Wykonanie porównania GIL z każdym komparatorem osobno wymagałoby odpowiedniej liczby chorych w celu zapewnienia wymaganej mocy testu, a tym samym jego istotności statystycznej. Należy podkreślić, iż ostra białaczka szpikowa z mutacją genu FLT3 jest chorobą rzadką, co stanowi utrudnienie w przeprowadzeniu badania z liczną grupą chorych, przy czym najnowsze wytyczne NCCN 2020 jako opcję terapeutyczną silnie rekomendują udział w badaniu klinicznym każdego chorego z AML. Biorąc pod uwagę względy etyczne oraz fakt, iż wszystkie terapie składające się na ww. chemioterapię ratunkową są stosowane w praktyce klinicznej w Polsce, ograniczenie to jest niewielkie. Ponadto w raporcie możliwe było przedstawienie porównania GIL vs ChR z uwzględnieniem początkowo wybranej chemioterapii ratunkowej (osobno porównanie w podgrupie chorych z ChR wysokiej i niskiej intensywności).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących GIL z CLAG-M podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. W tym celu wykonano przegląd dla CLAG-M w poszukiwaniu badań RCT obejmujących wnioskowaną populację. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono jednak badań pozwalających na wykonanie takiego porównania. 



Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na istotną statystycznie przewagę skuteczności gilterytynibu względem chemioterapii ratunkowej w odniesieniu do mediany czasu przeżycia, częstości występowania przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń oraz odpowiedzi na leczenie (dla wszystkich rozważanych odpowiedzi tj. CR, CRp, CRh, CRi i PR oraz odpowiedzi złożonych CRc, ORR, CR/CRh). 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 błędów systematycznych, oceniono na podstawie jakości badań. Wyniki niniejszej analizy zostały oparte przede wszystkim na randomizowanym badaniu *ADMIRAL*, przeprowadzonym w licznej i zróżnicowanej grupie chorych. W badaniu tym ryzyko błędów analizowane zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznych opisaną w Cochrane Handbook dla wszystkich ocenianych domen oceniono jako niskie. Badanie *ADMIRAL* 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 czy odpowiedź na leczenie. Dodatkowo, w celu uniknięcia błędnej oceny wyników zgodnie z protokołem badania kod randomizacyjny został zatajony przed statystykami aż do momentu zamknięcia bazy danych. W trakcie trwania badania nie oceniano różnic między grupami z wyjątkiem planowanej analizy śródkresowej lub na prośbę niezależnego komitetu monitorującego dane. 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 wewnętrzną analizy jest wysoka.

Badanie *ADMIRAL* umożliwiło przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa GIL względem chemioterapii ratunkowej, czyli leków stosowanych w rzeczywistej praktyce

klinicznej w Polsce. **Jak wskazano w dokumencie EMA 2019 badanie ADMIRAL jest odpowiednio zaprojektowanym badaniem umożliwiającym wnioskowanie na temat skuteczności gilterytyribu względem chemioterapii ratunkowej.** Do badania włączono dorosłych chorych w wieku od 19 do 85 lat z pierwotną AML lub wtórną AML (po zespole mielodysplastycznym) i potwierdzoną mutacją FLT3, u których stwierdzono oporność na leczenie pierwszej linii lub nawrót po leczeniu AML pierwszej linii. Dane demograficzne i charakterystyka chorych na początku badania były odpowiednio zbalansowane, w tym pod względem częstości występowania mutacji FLT-ITD oraz FLT-TKD. Szacuje się, że mutacja FLT3-TKD występuje u ok. 5-10% chorych na AML, dlatego zgodnie z przewidywaniami liczba chorych z tą mutacją była ograniczona. Należy jednak zauważyć, że mediana czasu przeżycia w ramieniu GIL w podgrupie chorych z mutacją FLT3 TKD była nieznacznie krótsza (8,0 mies.) w stosunku do podgrupy chorych z mutacją FLT3 ITD (9,3 mies.). W związku z powyższym, można stwierdzić, iż populacja włączona do badania ADMIRAL 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. Ponadto w trakcie przeszukiwania baz dodatkowych nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego. 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, wiarygodność zewnętrzna analizy określono jako średnią.

Do analizy włączono również jednoramienne badanie CHRYSA LIS dotyczące fazy I/III, którego głównym celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji, w tym określenie maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) gilterytyribu u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML oraz określenie parametrów farmakokinetycznych leku. Analiza skuteczności stanowiła natomiast eksploracyjny punkt końcowy. Pomimo, że kryterium włączenia do badania nie była obecność mutacji FLT3, która jest przedmiotem niniejszej analizy, to metodyka badania zakładała włączenie ≥ 10 chorych z lokalnie potwierdzonymi mutacjami FLT3 do każdej z grup leczonych inną dawką GIL. Ponadto grupa stosująca dawkę GIL 120 mg została utworzona tak, aby obejmowała wyłącznie chorych z mutacją genu FLT3. Brak w kryteriach włączenia mutacji FLT3 nie stanowi zatem ograniczenia analizy, ponieważ możliwe było wykonanie oceny skuteczności GIL w populacji chorych z mutacją genu FLT3. Ocenę bezpieczeństwa gilterytyribu na podstawie badania CHRYSA LIS przedstawiono dla wszystkich grup łącznie, czyli chorych stosujących GIL w dawkach 20, 40, 80, 120, 200, 300 i 450 mg. Biorąc pod

uwagę rozkład chorych w grupach (dla GIL ≥ 120 mg N=196 oraz dla GIL ≤ 80 mg N=56) dawkowanie jest zatem sumarycznie wyższe niż 120 mg, co należy uznać za podejście konserwatywne. Do badania włączano chorych z opornością na co najmniej jedną linię leczenia lub z nawrotem choroby po osiągnięciu remisji wcześniejszym leczeniem. Mając na uwadze ograniczenia w metodyce badania *CHRYSALIS* zdecydowano na przedstawienie jego wyników w załączniku. Stanowią one dodatkowe informacje oraz uzupełniającą analizę skuteczności, jak i bezpieczeństwa gilterytynibu.

Jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu *ADMIRAL* była ocena OS (czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny). OS jest standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów. Jest to najbardziej istotny klinicznie parametr, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. Ponadto, zgon jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [Medeiros 2018]. Drugi pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena występowania odpowiedzi z pełną lub częściową odpowiedzią hematologiczną (CR/CRh). 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]. Również CRh jest klinicznie istotnym punktem końcowym u chorych z nawrotową/oporną AML [Lai 2019].

W badaniu oceniano również przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia udokumentowanego nawrotu choroby (z wykluczeniem nawrotu po częściowej remisji), niepowodzenia leczenia lub zgonu w czasie 30 dni od podania ostatniej dawki leku, w zależności co nastąpiło pierwsze. W grupie stosującej chemioterapię niskiej intensywności częstość występowania CRc (CR/CRi/CRp) wyniosła jedynie 4%, zatem EFS w grupie ChR dotyczyło głównie chorych stosujących chemioterapię ratunkową wysokiej intensywności. Nawrót choroby określano na podstawie biopsji szpiku kostnego wykonanego przez laboratorium centralne. Istotnym jest, iż w przypadku chorych, u których nie stwierdzono nawrotu choroby, niepowodzenia leczenia lub zgonu – EFS zostało ocenzone w dniu ostatniej oceny. Chorzy z grupy ChR wysokiej intensywności mogli stosować interwencję przez 1-2 cykli. Zatem w przypadku wszystkich chorych, którzy stosowali ChR wysokiej intensywności i odnotowali odpowiedź na leczenie oraz rozpoczęli okres przedłużonej obserwacji, ich dane do EFS po 1 i 2 miesiącach po randomizacji zostały ocenzone. Ogranicza to użyteczność EFS zdefiniowanego na

poziomie protokołu. Należy jednak zauważyć, że dodatkowo przedstawiono wyniki dla predefiniowanej analizy wrażliwości EFS w ocenie badacza

W badaniu *ADMIRAL* przeprowadzano również ocenę jakości życia chorych, przy czym część wyników pochodziła z abstraktu konferencyjnego, w którym przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia GIL. Należy zauważyć, iż wyniki przedstawiono z podziałem na podgrupy chorych, którzy uzyskali CR/CRh oraz podgrupę chorych, którzy nie uzyskali CR/CRh. Informacje te pozwalają na wnioskowanie o zależności między czasem do ostatecznego pogorszenia się jakości życia (TUDD), a uzyskaniem odpowiedzi na leczenie.

Analiza skuteczności przeprowadzona na podstawie badania *ADMIRAL* wykazała istotną statystycznie i klinicznie przewagę gilterytynibu nad chemioterapią ratunkową dla kluczowego, pierwszorzędowego punktu końcowe – OS (mediany). Dla populacji ITT mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie GIL wyniosła 9,3 mies., natomiast w grupie ChR 5,6 mies. – HR =0,683 (95% CI: 0,490; 0,830; p<0,001).

■ Dodatkowa analiza w podgrupach wykazała korzystny efekt stosowania gilterytynibu w wielu podgrupach uwzględniających czynniki prognostyczne m.in. wiek chorego, odpowiedź na leczenie I linii czy ocenę ryzyka AML.

Dla EFS zaobserwowano wydłużenie mediany czasu w grupie GIL (2,8 mies.) względem grupy ChR. Zgodnie z informacją w dokumencie *EMA 2019* wczesny, gwałtowny spadek EFS wynika z definicji punktu końcowego, czyli niepowodzenia terapii od momentu randomizacji. Oznacza to, iż do pomiaru EFS kwalifikowali się tylko chorzy z odnotowaną odpowiedzią na leczenie na początku badania. Odpowiedź na leczenie także występowała częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnice między grupami dla wszystkich mierzonych odpowiedzi w populacji ogólnej były istotne statystycznie. W grupie GIL odpowiedź na leczenie (CR) osiągnęło 21,2% chorych, natomiast w grupie ChR 10,5%.

Analizę mediany czasu do ostatecznego pogorszenia się jakości życia (TUDD) wykazała, że niezależnie od zastosowanego kwestionariusza jakości życia w ramieniu GIL zaobserwowano dłuższy czas TUDD w podgrupie chorych z CR/CRh w stosunku do podgrupy chorych, którzy nie osiągnęli CR/CRh. Zasadnym jest zatem stwierdzenie, iż odpowiedź CR/CRh wiąże się z dłuższą utrzymującą się jakością życia.

Zbliżone rezultaty dotyczące skuteczności gilterytyribu uzyskano na podstawie badania *CHRYSALIS*. Mediana czasu przeżycia chorych z mutacją FLT3 wyniosła 246 dni (ok. 8,2 mies.), natomiast w populacji ogólnej w podgrupie chorych wcześniej stosujących 1 linię leczenia 8,6 mies. oraz 7,1 mies. w podgrupie chorych stosujących wcześniej >1 linię leczenia. U chorych z pozytywnym wynikiem na obecność mutacji FLT3 wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 55,4%, w tym u 12,5% chorych odnotowano całkowitą remisję.

Profil bezpieczeństwa GIL uzyskany na podstawie badań eksperymentalnych jest spójny z analizowanym w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Podczas stosowania GIL najczęściej występujące przypadki obejmują zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zdarzeń związanych z badaniami diagnostycznymi. Wśród chorych leczonych produktem leczniczym Xospata® najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka neutropeniczna, gorączka, niedokrwistość, wzrost ALAT, wzrost AspAT, biegunka, nudności, zaparcia, hipokaliemia, zmęczenie oraz małopłytkowość. Jak wskazano w dokumencie *EMA 2019* zdarzenia niepożądane najczęściej występujące, które były związane ze stosowaniem GIL są związane ze znaną patofizjologią AML i znaną toksycznością inhibitorów kinazy tyrozynowej. Ponadto sposoby zapobiegania wystąpieniu lub opanowania obserwowanych zdarzeń zostały opisane szczegółowo w *ChPL Xospata®*. Biorąc pod uwagę korzyści kliniczne płynące z terapii GIL oraz potencjalne zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Xospata® EMA uznała, iż stosunek korzyści do ryzyka gilterytyribu stosowanego we wnioskowanej populacji chorych za korzystny.

Wnioskowana interwencja – produkt leczniczy Xospata® – wskazana jest w monoterapii nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej u dorosłych chorych z mutacją FLT3. Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem, zarówno przez obecność mutacji genu FLT3, która jest w większości przypadków niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, jak również przez brak odpowiedzi na leczenie oraz nawrót choroby, które znacząco wpływają na długość życia chorego. Pomimo możliwości zastosowania różnych schematów chemioterapii, u chorych na AML z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową nadal istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia bardziej skutecznych metod leczenia. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy chemioterapii ratunkowej nie może zostać uznane za satysfakcjonujące, w szczególności, iż dla chorych z mutacją FLT3 nie jest aktualnie refundowany żaden inny lek, będący inhibitorem FLT3. W czasie ostatnich dziesięcioleci nie wprowadzono nowych opcji terapeutycznych, które

istotnie wpłynęły na poprawę stanu chorych, w związku z czym oczekiwany czas przeżycia osób chorych z nawrotową lub oporną AML nadal pozostaje na niskim poziomie, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną we wnioskowanej populacji. Produkt leczniczy Xospata® jest lekiem od niedawna wprowadzonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej. **Należy zauważyć, iż najnowsze wytyczne (ESMO 2020, NCCN 2020, NHS 2020) uwzględniają w schematach terapeutycznych zastosowanie gilterytynibu/inhibitorów FLT3 u chorych z mutacją FLT3 wskazując na korzystne wyniki uzyskane w badaniach klinicznych. Ponadto uznaje się, iż terapie hamujące aktywność FLT3 stanowią kluczową strategią terapeutyczną w rozpatrywanej populacji chorych (Perl 2017).** Gilterytytib jako terapia celowana molekularnie, odznaczająca się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz stanowi potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie AML. Bezpośrednią konsekwencją objęcia refundacją produktu leczniczego Xospata® będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy chemioterapii ratunkowej lub BSC, będą mogli skorzystać z terapii lekiem Xospata®. Leczenie gilterytynibem mogłoby stanowić kluczową terapię w II linii leczenia. Należy jednak podkreślić, iż korzyści kliniczne odnotowane są również dla III jak i kolejnych linii leczenia, o czym świadczą wyniki badania *CHRYSALIS*. Dane z badania *CHRYSALIS* wskazują, że odpowiedzi na leczenie (CR i CRc) są osiągnięte również u chorych leczonych w dalszych liniach leczenia, dla których mediana OS w grupie GIL jest dłuższa niż w grupie ChR. Co więcej, nie ma wyraźnego wskazania na temat potencjalnych mechanizmów oporności, które świadczyłyby o mniejszej korzyści gilterytynibu w porównaniu z chemioterapią na późniejszych liniach leczenia. Również dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na klinicznie znaczące różnice w odniesieniu do liczby wcześniejszych linii leczenia. **Zgodnie z powyższym w opinii EMA 2019 gilterytytib wykazuje pozytywny stosunek korzyści do ryzyka również w populacji chorych wcześniej stosujących więcej niż jedną linię leczenia.**

AML jest chorobą rzadko występującą, a produkt leczniczy Xospata® posiada status leku sierocego. [REDACTED]

[REDACTED]. 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 [*Rekomendacja Prezesa AOTMiT Cystadane® 2010, Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nplate® 2010*].

Przedstawione w niniejszym raporcie dane potwierdzają skuteczność terapii giltetyrynibem w odniesieniu do wydłużenia OS, występowania odpowiedzi na leczenie i poprawy większości drugorzędowych punktów końcowych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania Xospata®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii oraz brak alternatywnego leczenia (dla chorych z mutacją FLT3 nie jest aktualnie refundowany żaden inny lek, będący inhibitorem genu, w którym następuje mutacja), objęcie refundacją GIL należy uznać za zasadne.

7. Załączniki

7.1. Ocena skuteczności gilterytyribu na podstawie badania *CHRYSALIS*

Skuteczność GIL u chorych z nawrotową/oporną AML została oceniona na podstawie jednoramiennego, otwartego badania fazy I/II *CHRYSALIS* (publikacja *Perl 2017*).

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następującego punktu końcowego:

- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie.

W ramach analizy skuteczności przedstawiono jedynie wyniki wyodrębnione dla chorych stosujących GIL w dawce 120 mg.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

7.1.1. Przeżycie całkowite

7.1.1.1. Czas przeżycia całkowitego

Mediana czasu przeżycia chorych z mutacją FLT3 w badaniu *CHRYSALIS* wyniosła 246 dni (ok. 8,2 mies.), natomiast w podgrupie chorych wcześniej stosujących 1 linię leczenia 10,3 mies. oraz 7,2 mies. w podgrupie chorych stosujących wcześniej >1 linię leczenia.

Mediana czasu przeżycia w podgrupie chorych którzy osiągnęli CR/CRh była dłuższa niż w podgrupie chorych, którzy nie osiągnęli CR/CRh (70,6 vs 41,7 tyg.). Autorzy publikacji przedstawili wniosek, iż osiągnięcie odpowiedzi CR/CRh może być związane z wydłużeniem czasu przeżycia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS (zakres) [dni]*	Podgrupa	Punkt końcowy	GIL 120 mg	
				Mediana (95% CI)	N

<i>Peri (EMA 2019)</i>	88,5 (8; 518)	Pozytywny wynik mutacji FLT3	Ogółem	246 (190,0; 309,0) dni	56
			Wcześniejsze stosowanie 1 linii leczenia	10,3 (3,1; 17,5) dni	14
			Wcześniejsze stosowanie >1 linii leczenia	7,2 (4,3; 9,4) dni	42
<i>CHRYSALIS (Altman 2021)</i>	b/d	Chorzy którzy uzyskali CR/CRh**		70,6 (27,1; n/o) tyg.	13
		Chorzy, którzy nie uzyskali CR/CRh		41,7 (30,4; 51,7) tyg.	30***

*mediana ekspozycji na GIL w dawce 120 mg

**po wykluczeniu chorych z czasem trwania OS krótszym niż mediana czasu do osiągnięcia CR/CRh

***w streszczeniu publikacji wskazano, że liczba chorych w podgrupie bez odpowiedzi CR/CRh wyniosła n=71 (GIL=120 mg). Na wykresie FigS1 liczba ta wynosi 30. Należy zauważyć, że całkowita liczba chorych leczonych GIL 120 mg wyniosła 56, dlatego za prawidłową wartość przyjęto 30 chorych z FigS1.

7.1.1.2. Częstość występowania zgonów

Częstość występowania zgonów w badaniu *CHRYSALIS* ogółem wyniosła 43 (76,8%). W podgrupie chorych stosujących wcześniej 1 linię leczenia odnotowano 12 (85,7%) zgonów, natomiast w podgrupie chorych stosujących wcześniej >1 linii leczenia zaobserwowano 31 (73,8%) zgonów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS (zakres) [dni]*	Podgrupa	Punkt końcowy	GIL	
				n (%)	N
<i>Perl (EMA 2019)</i>	88,5 (8; 518)	Pozytywny wynik mutacji FLT3	Zgony ogółem	43 (76,8)	56
			Wcześniejsze stosowanie 1 linii leczenia	12 (85,7)	14
			Wcześniejsze stosowanie >1 linii leczenia	31 (73,8)	42

*mediana ekspozycji na GIL w dawce 120 mg

7.1.1.3. Prawdopodobieństwo OS

Prawdopodobieństwo 8-, 12-, 26- i 52-tygodniowego przeżycia wyniosło odpowiednio 87,5%, 82,1%, 65,7% i 31,0% dla chorych z pozytywnym wynikiem mutacji FLT3. Wśród 14 chorych, którzy uprzednio stosowali 1 linię leczenia prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24- i 32-miesięcznego przeżycia wyniosło kolejno 78,6%, 42,9%, 14,3% i 14,3%. Natomiast wśród 42 chorych, którzy stosowali >1 linię leczenia prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24- i 32- miesięcznego przeżycia wyniosło odpowiednio 61,3%, 26,8%, 21,4% i 21,4%.

Prawdopodobieństwo 52-tygodniowego OS w podgrupie chorych, którzy osiągnęli CR/CRh oraz nie osiągnęli CR/CRh wyniosło odpowiednio 66,7% i 20,2%.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 40.
Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS (zakres) [dni]*	Podgrupa	Punkt końcowy	GIL 120 mg	
				% (95% CI)	N

<i>Peri (EMA 2019)</i>	88,5 (8; 518)	Pozytywny wynik mutacji FLT3	Ogółem	Prawdopodobieństwo 8-tygodniowego OS	87,5 (75,6; 93,8)	56
				Prawdopodobieństwo 12-tygodniowego OS	82,1 (69,4; 90,0)	
				Prawdopodobieństwo 26-tygodniowego OS	65,7 (51,6; 76,6)	
				Prawdopodobieństwo 52-tygodniowego OS	31,0 (19,1; 43,6)	
			Wcześniejsze stosowanie 1 linii leczenia	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS	78,6 (47,2; 92,5)	14
			Wcześniejsze stosowanie >1 linii leczenia		61,3 (44,7; 74,2)	42
			Wcześniejsze stosowanie 1 linii leczenia	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS	42,9 (17,7; 66,0)	14
			Wcześniejsze stosowanie >1 linii leczenia		26,8 (14,1; 41,2)	42
			Wcześniejsze stosowanie 1 linii leczenia	Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego OS	14,3 (2,3; 36,6)	14
			Wcześniejsze stosowanie >1 linii leczenia		21,4 (10,1; 35,4)	42
			Wcześniejsze stosowanie 1 linii leczenia	Prawdopodobieństwo 32-miesięcznego OS	14,3 (2,3; 36,6)	14
Wcześniejsze stosowanie >1 linii leczenia	21,4 (10,1; 35,4)	42				
<i>CHRYSALIS (Altman 2021)</i>	b/d	Chorzy którzy uzyskali CR/CRh**	Prawdopodobieństwo 52-tygodniowego OS	66,7 (33,7; 86,0)	13	
		Chorzy, którzy nie uzyskali CR/CRh		20,2 (9,5; 33,6)	30**	

*mediana ekspozycji na GIL w dawce 120 mg

**w streszczeniu publikacji wskazano, że liczba chorych w podgrupie bez odpowiedzi CR/CRh wyniosła n=71 (GIL=120 mg). Na wykresie FigS1 liczba ta wynosi 30. Należy zauważyć, że całkowita liczba chorych leczonych GIL 120 mg wyniosła 56, dlatego za prawidłową wartość przyjęto 30 chorych z FigS1.

7.1.2. Odpowiedź na leczenie

7.1.2.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w badaniu *CHRYSALIS* u chorych stosujących GIL w dawce 120 mg analizowano w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na obecność mutacji FLT3 oraz liczbę linii wcześniejszego leczenia. U chorych z pozytywnym wynikiem na obecność mutacji FLT3 wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 55,4%, w tym u 12,5% chorych odnotowano całkowitą remisję. W przypadku chorych z mutacją FLT3 typu dzikiego wskaźnik ORR wynosił jedynie 14,3% a całkowitej remisji nie wykazano u żadnego chorego. Remisję częściową odnotowano w badaniu u zbliżonego odsetka chorych w obu rozpatrywanych podgrupach (odpowiednio u 8,9% i 7,1% chorych).

W abstrakcie konferencyjnym *ab. konf. Perl 2020* przedstawiono wyniki w podgrupie chorych wcześniej leczonych/nieleczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) tj. midostauryną lub sorafenibem. Częstość występowania CR, CRp i CRi w podgrupie chorych wcześniej leczonych TKI wyniosła odpowiednio 6,7%, 6,7% oraz 40,0%. Z kolei w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TKI CR, CRp i CRi raportowano kolejno u 14,6%, 2,4% oraz 26,8% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 41.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Podgrupa		GIL 120 mg	
				n (%)	N
CR					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	88,5 (8; 518)	Ogółem**		7 (12,5)	56
<i>CHRYSALIS</i> (EMA2019)		Wcześniejsze stosowanie 1 linii leczenia		3 (21,4)	14
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)		Wcześniejsze stosowanie >1 linii leczenia		4 (9,5)	42
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	b/d	Mutacja FLT3 typu dzikiego		0 (0,0)	14
<i>CHRYSALIS</i> (ab. konf. Perl 2020)		Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	1 (6,7)	15
			Nie	6 (14,6)	41
CRh					
<i>CHRYSALIS</i> (EMA2019)	88,5 (8; 518)	Wcześniejsze stosowanie 1 linii		1 (7,1)	14
		Wcześniejsze stosowanie >1 linii leczenia		5 (11,9)	42

CR/CRh					
CHRYSALIS (EMA2019)	88,5 (8; 518)	Wcześniejsze stosowanie 1 linii leczenia		4 (28,6)	14
		Wcześniejsze stosowanie >1 linii leczenia		9 (21,4)	42
CHRYSALIS (Altman 2021)	b/d	Chorzy, u których przeprowadzono ocenę pod kątem zaniku mutacji FLT3-ITD		9 (26,5)	34
CRp					
CHRYSALIS (Perl 2017)	88,5 (8; 518)	Ogółem**		2 (3,6)	56
		Mutacja FLT3 typu dzikiego		0 (0,0)	14
CHRYSALIS (ab. konf. Perl 2020)	b/d	Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	1 (6,7)	15
			Nie	1 (2,4)	41
CRi					
CHRYSALIS (Perl 2017)	88,5 (8; 518)	Ogółem**		17 (30,4)	56
		Mutacja FLT3 typu dzikiego		1 (7,1)	14
CHRYSALIS (ab. konf. Perl 2020)	b/d	Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	6 (40,0)	15
			Nie	11 (26,8)	41
PR					
CHRYSALIS (Perl 2017)	88,5 (8; 518)	Ogółem**		5 (8,9)	56
		Mutacja FLT3 typu dzikiego		1 (7,1)	14
CHRYSALIS (ab. konf. Perl 2020)	b/d	Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	1 (6,7)	15
			Nie	3 (7,3)	41
CRc (CR/CRi/CRp)					
CHRYSALIS (Perl 2017)	88,5 (8; 518)	Ogółem**		26 (46,4)	56
		Mutacja FLT3 typu dzikiego		1 (7,1)	14
CHRYSALIS (ab. konf. Perl 2020)	b/d	Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	8 (53,3)	15
			Nie	18 (43,9)	41
ORR (CRc/PR)					
CHRYSALIS (Perl 2017)	88,5 (8; 518)	Ogółem**		31 (55,4)	56
		Mutacja FLT3 typu dzikiego		2 (14,3)	14
Brak odpowiedzi					
CHRYSALIS (ab. konf. Perl 2020)	b/d	Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	5 (33,3)	15
			Nie	18 (43,9)	41
Odpowiedź niemożliwa do oceny					
CHRYSALIS (ab. konf. Perl 2020)	b/d	Chorzy wcześniej leczeni TKI	Tak	1 (6,7)	15
			Nie	2 (4,9)	41

*mediana ekspozycji na GIL w dawce 120 mg

**w tym chorzy z mutacją FLT3-ITD, -D835, -ITD-D835, lub nieznaną mutacją FLT3

7.1.3. Zanik mutacji FLT3-ITD

7.1.3.1. Częstość występowania zaniku mutacji FLT3-ITD.

W badaniu *CHRYSALIS* u 17,6% chorych odnotowano zanik mutacji FLT3-ITD. (ang. *FLT3-ITD. mutation clearance*).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 42.

Częstość występowania zaniku mutacji FLT3-ITD. na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	GIL 120 mg	
				n	N
<i>CHRYSALIS</i> (Altman 2021)	b/d	Ogółem	Zanik mutacji FLT3-ITD	6 (17,6)	34

*u 34 chorych spośród 56 chorych z kohorty leczonej GIL w dawce 120 mg przeprowadzono ocenę pod kątem zaniku mutacji FLT3-ITD

7.2. Ocena bezpieczeństwa gilterytynibu na podstawie badania CHRYSALIS

Bezpieczeństwo GIL u chorych z nawrotową/oporną AML zostało ocenione na podstawie jednoramiennego, otwartego badania fazy I/II *CHRYSALIS* (publikacja *Perl 2017*).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

W ramach analizy bezpieczeństwa, z uwagi na brak danych wyodrębnionych dla chorych stosujących GIL w dawce 120 mg przedstawiono dane łącznie dla wszystkich dawek GIL.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

7.2.1. Zgon

W badaniu *CHRYSALIS* zgon ogółem odnotowano u 37,7% chorych, w tym u 2,8% chorych odnotowano zgon z powodu zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem a u 1,6% chorych wystąpił zgon z powodu DLT.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 43.
Częstość występowania zgonu na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	GIL	
			n (%)	N
Zgon				
<i>CHRYSALIS</i> (<i>Perl 2017</i>)	69 (3; 518)	Zgon ogółem	95 (37,7)**	252
		Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem	7 (2,8)^	
		Zgon z powodu DLT	4 (1,6)^^	

*mediana ekspozycji na lek

**w tym u chorych stosujących GIL w dawce 120 mg odnotowano 10 zgonów z powodu AML, 1 zgon z powodu zapalenia jelit/neutropenicznego zapalenia jelit, 2 zgony z nieokreślonej przyczyny, 1 zgon z powodu infekcji wątroby, 1 z powodu niewydolności wielonarządowej, 1 z powodu neutropenii (zdarzenie prawdopodobnie związane z leczeniem), 2 zgony z powodu zapalenia płuc, 1 zgon z powodu niewydolności oddechowej, 1 zgon z powodu posocznicy/posocznicy wywołanej przez gronkowce i 1 zgon z powodu migotania komór (zdarzenie prawdopodobnie związane z leczeniem)

^w tym po 1 przypadku z powodu zatorowości płucnej, niewydolności oddechowej, krwiopłucia, krwotoku śródczaszkowego, migotania komór, wstrząsu septycznego i neutropenii

^^w tym po jednym przypadku krwotoku śródczaszkowego, zatorowości płucnej, migotania komór i wstrząsu septycznego

7.2.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u pojedynczych chorych stosujących GIL. Najczęściej występowała gorączka neutropeniczna i ostra niewydolność nerek (u 2,0% chorych). Pozostałe zdarzenia występowały nie częściej niż u 1,2% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 44.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania **CHRYSA LIS**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	GIL	
			n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Posocznica	2 (0,8)	252
		Bakteriemia	1 (0,4)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Gorączka neutropeniczna	5 (2,0)	252
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Ostra niewydolność nerek	5 (2,0)	252
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Gorączka	3 (1,2)	252

*mediana ekspozycji na lek

7.2.3. Działania niepożądane

Wśród działań niepożądanych w badaniu **CHRYSA LIS** u chorych stosujących GIL odnotowano biegunkę (16,3% chorych), zmęczenie (u 14,7% chorych), zwiększone stężenie AspAT (13,1%) i zwiększone stężenie AlAT (9,5% chorych).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem odnotowano u 9,9% chorych. Poszczególne działania niepożądane występowały u pojedynczych chorych (nie częściej niż u 1,2% chorych).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 45.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	GIL	
			n (%)	N
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE				
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Biegunka	41 (16,3) [^]	252
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Zmęczenie	37 (14,7)	252
Badania diagnostyczne				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Zwiększone stężenie AspAT	33 (13,1) ^{^^}	252
		Zwiększone stężenie AlAT	24 (9,5) ^{^^}	
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PROWADZĄCE DO PRZERWANIA LECZENIA				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	25 (9,9)	252
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Wstrząs septyczny	1 (0,4)	252
		Zespół wstrząsu toksycznego	1 (0,4)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	1 (0,4)	252
		Neutropenia	1 (0,4)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Zmniejszony apetyt	1 (0,4)	252
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Parestezje	1 (0,4)	252
		Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	1 (0,4)	
Zaburzenia serca				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Zapalenie mięśnia sercowego	1 (0,4)	252
		Migotanie komór	1 (0,4)	
Zaburzenia naczyniowe				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Niedociśnienie	1 (0,4)	252
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Krwioplucie	1 (0,4)	252
		Wysięk opłucnowy	1 (0,4)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	GIL	
			n (%)	N
		Zatorowość płucna	1 (0,4)	
Zaburzenia żołądka i jelit				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Biegunka	1 (0,4)	252
		Krwotok z przewodu pokarmowego	1 (0,4)	
		Zaburzenia wchłaniania	1 (0,4)	
		Nudności	1 (0,4)	
		Wymioty	1 (0,4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Świąd	1 (0,4)	252
		Ropne zapalenie skóry	1 (0,4)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Ból mięśni	1 (0,4)	252
		Zapalenie mięśni	1 (0,4)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Martwica kanalików nerkowych	1 (0,4)	252
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Astenia	1 (0,4)	252
		Zmęczenie	1 (0,4)	
Badania diagnostyczne				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Zwiększenie stężenia fosfokinazy we krwi	3 (1,2)	252
		Obniżona liczba białych krwinek	1 (0,4)	
		Zmniejszona frakcja wyrzutowa	1 (0,4)	
		Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	1 (0,4)	
		Zwiększone stężenie transaminaz	1 (0,4)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
CHRYSA LIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Krwotok wewnątrzczaszkowy	1 (0,4)	252

*mediana ekspozycji na lek

^w tym biegunka o co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiła u 1 chorego stosującego GIL w dawce 120 mg/dobę i 2 chorych otrzymujących GIL w dawce 200 mg/dobę

^^w tym podwyższone stężenie AspAT wystąpiło u 1 chorego otrzymującego GIL w dawce 80 mg/dobę, 3 chorych stosujących dawkę 200 mg/dobę i 1 chorego otrzymującego dawkę 300 mg/dobę

^^^podwyższone stężenie AlAT wystąpiło u 1 chorego otrzymującego GIL w dawce 80 mg/dobę, 1 chorego stosującego 120 mg/dobę i 4 chorych otrzymujących 200 mg/dobę

7.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *CHRYSALIS* wśród najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano gorączkę neutropeniczną (u 31,0% chorych), progresję choroby (17,1% chorych), posocznicę (14,3% chorych), zapalenie płuc (10,7% chorych). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane u chorych stosujących GIL występowały nie częściej niż u 9,9% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 46.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	GIL	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Posocznica	36 (14,3)	252
		Zapalenie płuc	27 (10,7)	
		Bakteriemia	14 (5,6)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Progresja choroby	43 (17,1)	252
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Gorączka neutropeniczna	78 (31,0)	252
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Niewydolność oddechowa	14 (5,6)	252
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Ostra niewydolność nerek	25 (9,9)	252
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Gorączka	21 (8,3)	252

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

7.2.5.1. Zdarzenia niepożądane związane z redukcją dawki i prowadzące do przerwania udziału w badaniu

W badaniu *CHRYSALIS* wśród zdarzeń niepożądanych związanych z redukcją dawki GIL odnotowano zmęczenie (u 1,2% chorych) i biegunkę (u 0,8% chorych). Natomiast progresję

choroby i posocznice prowadzące do przerwania udziału w badaniu wykazano u odpowiednio 6,0% i 2,8% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 47.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z redukcją dawki i prowadzących do przerwania udziału w badaniu zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania CHRYSLIS

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	GIL	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z redukcją dawki				
CHRYSLIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Zmęczenie	3 (1,2)	252
		Biegunka	2 (0,8)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu				
CHRYSLIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Progresja choroby	15 (6,0)	252
		Posocznica	7 (2,8)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, u chorych stosujących GIL w badaniu CHRYSLIS najczęściej występowały posocznica o 4. stopniu nasilenia (9,1% chorych), bakteriemia o 3. stopniu nasilenia (5,2% chorych), zakażenie dróg moczowych o 3. stopniu nasilenia (4,8% chorych) i grzybicze zapalenie płuc o 3. stopniu nasilenia (4,4% chorych). Pozostałe zdarzenia wykazano nie częściej niż u 2,4% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 48.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania CHRYSLIS

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
CHRYSLIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Posocznica	1.	0 (0,0)	252
			2.	1 (0,4)	
			3.	5 (2,0)	
			4.	23 (9,1)	
			5.	7 (2,8)	
		Zapalenie błony śluzowej	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	5 (2,0)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
			4.	2 (0,8)	
			5.	0 (0,0)	
		Bakteriemia	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	13 (5,2)	
			4.	3 (1,2)	
			5.	1 (0,4)	
		Zapalenie jelita grubego wywołana przez bakterie <i>Clostridium difficile</i>	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	5 (2,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie tkanki łącznej	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	7 (2,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	1 (0,4)	
		Zakażenie płuc	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	7 (2,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	1 (0,4)	
		Grzybicze zapalenie płuc	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	11 (4,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Wstrząs septyczny	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	2 (0,8)	
			5.	4 (1,6)	
		Zakażenie skóry	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	5 (2,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie dróg moczowych^	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	12 (4,8)***	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Ropień kończyny	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Bakteryjne zapalenie stawów	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie oskrzeli	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Aspergiloza oskrzelowo-płucna	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	1 (0,4)	
		Zapalenie tkanki łącznej w miejscu cewnika	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie w miejscu cewnika	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie bakterią z rodzaju <i>Clostridium</i>	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Bakteriemia wywołana przez bakterie z rodzaju <i>Clostridium</i>	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie wywołane przez bakterie <i>Clostridium difficile</i>	3.	4 (1,6)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie koronawirusem	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie jelita grubego wywołane wirusem cytomegalii	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie związane z urządzeniem	3.	4 (1,6)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
Zapalenie uchyłków	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			
Wirusowe zapalenie mózgu	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Posocznica wywołana przez Enterobakterie	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie wywołane przez enterokoki**	3.	6 (2,4)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie nagłośni	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Bakteriemia wywołana przez bakterie <i>Escherichia</i>	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie wywołane przez bakterie <i>Escherichia</i>	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Posocznica wywołana przez bakterie <i>Escherichia</i>	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie <i>Escherichia</i>	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Grzybica	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Bakteryjne zakażenie narządów płciowych	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
Zakażenie wątroby	3.	0 (0,0)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	1 (0,4)			
Zakażenie	3.	1 (0,4)			
	4.	1 (0,4)			
	5.	0 (0,0)			
Grypa	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			
Bakteriemia wywołana przez bakterie <i>Klebsiella</i>	3.	2 (0,8)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Posocznica wywołana przez bakterie <i>Klebsiella</i>	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Grzybicze zapalenie krtani	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Ropień wątroby	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Płatowe zapalenie płuc	3.	1 (0,4)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Grzybicze zakażenie dolnych dróg oddechowych	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie neutropeniczne	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Infekcja jamy ustnej	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie szpiku	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie wirusem paragrypy	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie ozębnej	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie okołoczdolowe	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie gardła	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
Zapalenie płuc wywołane przez bakterię grypy	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			
Zapalenie płuc wywołane przez wirusa paragrypy	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Zapalenie tkanki łącznej po procedurze medycznej	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie płuc wywołane przez bakterię z rodzaju <i>Pseudomonas</i>	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie układu oddechowego wirusem syncytialnym	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Grzybicze zakażenie układu oddechowego	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie zatok	3.	4 (1,6)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie tkanek miękkich	3.	1 (0,4)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Bakteriemia gronkowcowa	3.	2 (0,8)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	1 (0,4)	
		Zakażenie wywołane przez bakterie z rodzaju <i>Staphylococcal</i>	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Posocznica wywołana przez bakterie z rodzaju <i>Staphylococcal</i>	3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	2 (0,8)	
		Bakteremia wywołana przez bakterie z rodzaju <i>Staphylococcal</i>	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Posocznica wywołana przez bakterie z rodzaju <i>Streptococcal</i>	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Kandydoza układowa	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Grzybica układowa	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Infekcja w obrębie zęba	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Zespół wstrząsu toksycznego	3.	1 (0,4)	252
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Posocznica moczopochodna	3.	1 (0,4)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

**w tym bakteriami wywołana przez enterokoki, zakażenie wywołane przez enterokoki i infekcyjnie zapalenie jelit

***w suplemencie wskazano 17 (6,7%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w tym bakteryjne, enterokokowe i wywołane przez bakterie z rodzaju *Pseudomonas*

7.2.5.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W badaniu *CHRYSA LIS* odnotowano wystąpienie progresywnej AML o 5. stopniu nasilenia u 16,3% chorych. Pozostałe zdarzenia niepożądane z kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) odnotowano w badaniu nie częściej niż u 0,8% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 49.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSA LIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
<i>CHRYSA LIS</i> (Peri 2019)	69 (3; 518)	Progresywna AML	1.	0 (0,0)	252
			2.	0 (0,0)	
			3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	41 (16,3)	
		Naciek białaczkowy w mózgu	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Rak kolczystokomórkowy	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W badaniu *CHRYSALIS* zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzenia krwi i układu chłonnego występowały głównie u pojedynczych chorych. Najczęściej odnotowane zdarzenia obejmowały niedokrwistość o 3. stopniu nasilenia (21,8% chorych), trombocytopenię o 4. stopniu nasilenia (12,3% chorych), niedokrwistość o 2. stopniu nasilenia (9,1% chorych), Pozostałe odnotowane w badaniu zdarzenia niepożądane z tej kategorii wystąpiły nie częściej niż u 7,1% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 50.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Niedokrwistość	1.	1 (0,4)	252
			2.	23 (9,1)	
			3.	55 (21,8)	
			4.	6 (2,4)	
			5.	1 (0,4)	
		Gorączka neutropeniczna	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	9 (3,6)	
			4.	7 (2,8)	
			5.	1 (0,4)	
		Trombocytopenia	1.	1 (0,4)	
			2.	5 (2,0)	
			3.	2 (0,8)	
			4.	31 (12,3)	
			5.	0 (0,0)	
		Leukocytoza	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	9 (3,6)	
			4.	2 (0,8)	
			5.	0 (0,0)	
		Leukopenia	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	2 (0,8)	
			4.	3 (1,2)	
5.	0 (0,0)				
Neutropenia	1.	0 (0,0)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
			2.	2 (0,8)	
			3.	2 (0,8)	
			4.	18 (7,1)	
			5.	1 (0,4)	
		Niedokrwistość hemolityczna	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Pancytopenia	3.	0 (0,0)	
			4.	2 (0,8)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.5. Zaburzenia układu immunologicznego

W badaniu *CHRYSALIS* zaburzenia układu immunologicznego występowały jedynie u pojedynczych chorych (nie częściej niż u 0,8% chorych).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 51.

Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia układu immunologicznego					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w obrębie jelit	3.	1 (0,4)	252
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w obrębie skóry	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Reakcja anafilaktyczna	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W ramach kategorii zaburzenia metabolizmu i odżywiania, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSALIS* najczęściej występowały następujące zdarzenia: obrzęk obwodowy o 1. stopniu nasilenia (17,1% chorych) i hipomagnezemia o 1. stopniu nasilenia (11,5% chorych). Pozostałe zdarzenia wykazano nie częściej niż u 8,7% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Obrzęk obwodowy	1.	43 (17,1)	252
			2.	21 (8,3)	
			3.	3 (1,2)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Hipomagnezemia	1.	29 (11,5)	
			2.	2 (0,8)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Hipokaliemia	1.	22 (8,7)	
			2.	14 (5,6)	
			3.	7 (2,8)	
			4.	2 (0,8)	
			5.	0 (0,0)	
		Hiponatremia	1.	18 (7,1)	
			2.	4 (1,6)	
			3.	10 (4,0)	
			4.	2 (0,8)	
			5.	0 (0,0)	
		Hipokalcemia	1.	13 (5,2)	
			2.	15 (6,0)	
			3.	14 (5,6)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
Zmniejszony apetyt	1.	13 (5,2)			
	2.	18 (7,1)			
	3.	0 (0,0)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Hiperglikemia	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	8 (3,2)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Hiperurykemia	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	5 (2,0)	
			4.	1 (0,4)	
		Kwasica	5.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
		Odwodnienie	5.	0 (0,0)	
			3.	3 (1,2)	
			4.	0 (0,0)	
		Cukrzycowa kwasica ketonowa	5.	0 (0,0)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
		Brak prawidłowego rozwoju	5.	1 (0,4)	
			3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
		Hiperkaliemia	5.	0 (0,0)	
			3.	3 (1,2)	
			4.	1 (0,4)	
		Hipofosfatemia	5.	0 (0,0)	
			3.	14 (5,6)	
			4.	3 (1,2)	
		Hipowolemia	5.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
		Kwasica metaboliczna	5.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
		Zespół rozpadu guza	5.	0 (0,0)	
			3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.7. Zaburzenia psychiczne

W badaniu *CHRYSALIS* zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzenia psychiczne występowały głównie u pojedynczych chorych. Najczęściej odnotowane zdarzenia obejmowały bezsenność o 1. stopniu nasilenia (5,6% chorych) i o 2. stopniu nasilenia (4,0% chorych). Pozostałe odnotowane w badaniu zdarzenia niepożądane z tej kategorii wystąpiły nie częściej niż u 1,2% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 53.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia psychiczne					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Bezsenność	1.	14 (5,6)	252
			2.	10 (4,0)	
			3.	0 (0,0)**	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Pobudzenie	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Stan splątania	3.	1 (0,4)	
			4.	2 (0,8)	
			5.	0 (0,0)	
		Zmiany stanu psychicznego	3.	3 (1,2)	
			4.	0 (0,0)	
5.	0 (0,0)				

*mediana ekspozycji na lek

**w suplemencie wskazano 1 (0,4%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.2.5.8. Zaburzenia układu nerwowego

W ramach kategorii zaburzenia naczyniowe, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSALIS* najczęściej występowały zawroty głowy o 1. stopniu nasilenia (14,3% chorych), zaburzenia smaku o 1. stopniu nasilenia (9,1% chorych), ból głowy o 1. stopniu nasilenia (8,7% chorych). Pozostałe zdarzenia wykazano nie częściej niż u 5,2% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 54.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego					
CHRYSALIS (Perl 2017)	69 (3; 518)	Zawroty głowy	1.	36 (14,3)	252
			2.	11 (4,4)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Ból głowy	1.	22 (8,7)	
			2.	6 (2,4)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zaburzenia smaku	1.	23 (9,1)	
			2.	4 (1,6)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Omdlenie	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	13 (5,2)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Niedokrwienie mózgu	3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	1 (0,4)	
		Udar naczyniowy mózgu	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Drgawki	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Dyzestezja	3.	1 (0,4)	
4.	0 (0,0)				
5.	0 (0,0)				
Encefalopatia	3.	2 (0,8)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			
Krwotok wewnątrzczaszkowy	3.	0 (0,0)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	3 (1,2)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Hemipareza	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Utrata przytomności	3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	1 (0,4)	
		Neuralgia	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Parestezja	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	3.	1 (0,4)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Stan przedomdleniowy	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Rwa kulszowa	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Senność	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Brak reakcji na bodźce	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.9. Zaburzenia oka

Zaburzenia oka u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSALIS* odnotowano jedynie u pojedynczych chorych (nie częściej niż u 0,4% chorych).

Poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 55.

Częstość występowania zaburzeń oka zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia oka					

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
CHRYSLIS (Peri 2017)	69 (3; 518)	Obrzęk spojówek	3.	1 (0,4)	252
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie spojówek	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Obrzęk okołoczołowy	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakrzepica naczyń siatkówki	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.10. Zaburzenia serca

W ramach kategorii zaburzenia serca, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSLIS* najczęściej występowały duszność o 1. i 2. stopniu nasilenia (odpowiednio 11,5% i 7,1% chorych). Pozostałe zdarzenia wykazano nie częściej niż u 2,0% chorych.

Dodatkowo w badaniu u 4,4% odnotowano maksymalny interwał QTcF po rozpoczęciu leczenia wynoszący >500 ms a u 8,7% chorych wykazano zmianę maksymalnego QTcF względem wartości początkowych >60 ms.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 56.

Częstość występowania zaburzeń serca zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSLIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia serca					
CHRYSLIS (Peri 2017)	69 (3; 518)	Maksymalny interwał QTcF po rozpoczęciu leczenia >500 ms	Ogółem	11 (4,4)	252
				22 (8,7)	
		Duszność	1.	29 (11,5)	
			2.	18 (7,1)	
			3.	11 (4,4)	
			4.	1 (0,4)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
			5.	0 (0,0)	
		Migotanie przedsionków	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	5 (2,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Ostry zawał mięśnia sercowego	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Arytmia	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zakrzepica przedsionkowa	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zatrzymanie akcji serca	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	2 (0,8)	
		Zastoinowa niewydolność serca	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie mięśnia sercowego	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Wysięk osierdziowy	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie osierdzia	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Tachykardia zatokowa	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
Częstoskurcz nadkomorowy	3.	2 (0,8)			
	4.	1 (0,4)			
	5.	0 (0,0)			
Migotanie komór	3.	0 (0,0)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	1 (0,4)**			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Częstoskurcz komorowy	3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	1 (0,4)	

*mediana ekspozycji na lek

**zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem. Chory bez kardiologicznych chorób współistniejących, chory był w stanie krytycznym i stosował GIL w dawce 120 mg

7.2.5.11. Zaburzenia naczyniowe

W ramach kategorii zaburzenia naczyniowe, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSALIS* najczęściej występowały krwawienie z nosa o 1. stopniu nasilenia (14,3% chorych), niedociśnienie o 2. i 3. stopniu nasilenia (odpowiednio 8,3% i 6,3% chorych). Pozostałe zdarzenia wykazano nie częściej niż u 3,6% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 57.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Krwawienie z nosa	1.	36 (14,3)	252
			2.	9 (3,6)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Niedociśnienie	1.	7 (2,8)	
			2.	21 (8,3)	
			3.	16 (6,3)	
			4.	2 (0,8)	
			5.	0 (0,0)	
		Nadciśnienie	1.	6 (2,4)	
			2.	11 (4,4)	
			3.	8 (3,2)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zatorowość	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Krwiak	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL				
				n (%)	N			
		Krwotok	5.	0 (0,0)				
			3.	1 (0,4)				
			4.	0 (0,0)				
		Niedociśnienie ortostatyczne	5.	0 (0,0)				
			3.	3 (1,2)				
			4.	0 (0,0)				
		Zapalenie żyły	5.	0 (0,0)				
			3.	0 (0,0)				
			4.	1 (0,4)				
						5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.12. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W ramach kategorii zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSALIS* najczęściej występowały kaszel (15,9% chorych) o 1. stopniu nasilenia, zapalenie płuc (10,3% chorych) o 3. stopniu nasilenia i kaszel (5,6% chorych) o 2. stopniu nasilenia. Pozostałe zdarzenia wykazano nie częściej niż u 0,8% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 58.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>CHRYSALIS</i> (Peri 2017)	69 (3; 518)	Kaszel	1.	40 (15,9)	252
			2.	14 (5,6)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie płuc [^]	1.	1 (0,4)	
			2.	3 (1,2)	
			3.	26 (10,3)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	4 (1,6)	
		Hipoksja	1.	1 (0,4)	
			2.	8 (3,2)	
3.	13 (5,2)				

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
			4.	5 (2,0)	
			5.	1 (0,4)	
		Wysięk opłucnowy	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	5 (2,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Niewydolność oddechowa (ang. respiratory failure)	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	2 (0,8)	
			4.	5 (2,0)	
			5.	7 (2,8)	
		Zespół różnicowania APL	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zespół ostrej niewydolności oddechowej	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Ostra niewydolność oddechowa	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	1 (0,4)	
		Aspiracja	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Rozedma	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Krwioplucie	3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	1 (0,4)	
		Hiperkapnia	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Masa w krtani	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Naciek płucny	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zatorowość płucna	3.	0 (0,0)	
4.	1 (0,4)				
5.	1 (0,4)				

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Krwotok płucny	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Obrzęk płuc	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory distress</i>)	3.	3 (1,2)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zespół kwasu retinowego	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

^w suplemencie wskazano inne dla zdarzeń o 3.-5. stopniu nasilenia – przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.2.5.13. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *CHRYSALIS* zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzenia żołądka i jelit występowały głównie u pojedynczych chorych. Najczęściej odnotowane zdarzenia obejmowały biegunkę o 1. (18,7% chorych) i 2. stopniu nasilenia (12,7%), zaparcie o 1. stopniu nasilenia (15,9% chorych), wymioty o 1. stopniu nasilenia (13,9% chorych), nudności o 1. stopniu nasilenia (11,9% chorych). Pozostałe odnotowane w badaniu zdarzenia niepożądane z tej kategorii wystąpiły nie częściej niż u 7,5% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 59.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Biegunka [#]	1.	47 (18,7)	252
			2.	32 (12,7)	
			3.	13 (5,2)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zaparcie	1.	40 (15,9)	
			2.	17 (6,7)	
			3.	0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Wymioty	1.	35 (13,9)	
			2.	7 (2,8)	
			3.	5 (2,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Nudności	1.	30 (11,9)	
			2.	19 (7,5)	
			3.	5 (2,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie żołądka	1.	12 (4,8)	
			2.	10 (4,0)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Krwotok z przewodu pokarmowego	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	4 (1,6)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Wzdęcie brzucha	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Ból brzucha	3.	3 (1,2)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Przetoka odbytu	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Wodobrzusze	3.	1 (0,4)	
4.	0 (0,0)				
5.	0 (0,0)				
Zapalenie jelita ślepego	3.	2 (0,8)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			
Zapalenie jelita grubego	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	1 (0,4)			
Perforacja dwunastnicy	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
			5.	0 (0,0)	
		Dysfagia	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie jelita cienkiego	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie jelit cienkiego i grubego	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Wrzód żołądkowo-jelitowy	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Hematemiza	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Hematochezja	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Niedrożność jelit	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Perforacja jelit	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Wrzód jelita grubego	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zaburzenia wchłaniania	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Neutropeniczne zapalenie jelita grubego	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	1 (0,4)	
		Zapalenie przełyku	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
Zapalenie trzustki	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL				
				n (%)	N			
		Krwotok z odbytu	5.	0 (0,0)				
			3.	1 (0,4)				
			4.	0 (0,0)				
		Bolesne zaparcie	5.	0 (0,0)				
			3.	1 (0,4)				
			4.	0 (0,0)				
		Krwotok z jelita cienkiego	5.	0 (0,0)				
			3.	1 (0,4)				
			4.	0 (0,0)				
		Niedrożność jelita cienkiego	5.	0 (0,0)				
			3.	3 (1,2)				
			4.	0 (0,0)				
		Obrzęk języka	5.	0 (0,0)				
			3.	1 (0,4)				
			4.	0 (0,0)				
		Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	5.	0 (0,0)				
			3.	1 (0,4)				
			4.	0 (0,0)				
						5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

#związane z dawką zwiększenie częstości występowania obserwowano po zastosowaniu dawek GIL ≤200mg. Biegunkę zidentyfikowano jako toksyczność ograniczającą dawkę u dwóch z trzech chorych w grupie stosującej dawkę 450 mg/dobę

7.2.5.14. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W ramach kategorii zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSALIS* najczęściej występowała hipalbuminemia o 2. stopniu nasilenia (u 8,7% chorych) i hiperfosfatemia o 3. stopniu nasilenia (5,6% chorych). Pozostałe zdarzenia wykazano nie częściej niż u 2,0% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 60.

Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Hipoalbuminemia	1.	5 (2,0)	252
			2.	22 (8,7)	
			3.	5 (2,0)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Hiperfosfatemia	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	14 (5,6)	
			4.	3 (1,2)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie pęcherzyka żółciowego	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Uszkodzenie wątroby	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Hiperbilirubinemia	3.	3 (1,2)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.15. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W ramach kategorii zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSALIS* najczęściej występowała ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa o 3. stopniu nasilenia (u 1,2% chorych). Pozostałe zdarzenia wykazano nie częściej niż u 0,8% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 61.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa	3.	3 (1,2)	252
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Obrzęk naczynioruchowy	3.	1 (0,4)	
			4.	2 (0,8)	
			5.	0 (0,0)	
		Odleżyny	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Nadmierna potliwość	5.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
		Świąd	5.	0 (0,0)	
			3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
		Wysypka	5.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
		Wysypka grudkowo-krostkowa	5.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
		Wysypka grudkowa	5.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
		Stwardnienie skóry	5.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
		Zmiana skórna	5.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.16. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniu *CHRYSALIS* zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej występowały głównie u pojedynczych chorych. Najczęściej odnotowane zdarzenia obejmowały ból stawów o 1. (7,5%) i o 2. stopniu nasilenia (3,2% chorych). Pozostałe odnotowane w badaniu zdarzenia niepożądane z tej kategorii wystąpiły nie częściej niż u 2,0% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 62.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
	69 (3; 518)	Ból stawów	1.	19 (7,5)	252

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
CHRYSLIS (Perl 2017)			2.	8 (3,2)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Ból pleców	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	5 (2,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Ból kości	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Osłabienie mięśni	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	5 (2,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Ból mięśni	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Miopatia	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie mięśni	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Ból szyi	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Martwica kości	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Ból kończyny	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Rabdomioliza	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.17. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W ramach kategorii zaburzenia nerek i dróg moczowych, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSALIS* najczęściej występowały następujące zdarzenia: ostra niewydolność nerek o 2. stopniu nasilenia (3,6% chorych), o 3. stopniu nasilenia (3,2% chorych) i o 1. stopniu nasilenia (2,8% chorych). Pozostałe zdarzenia wykazano nie częściej niż u 0,8% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 63.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Ostra niewydolność nerek	1.	7 (2,8)	252
			2.	9 (3,6)	
			3.	8 (3,2)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Zaburzenia nerek	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Niewydolność nerek	3.	1 (0,4)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	2 (0,8)	
		Martwica kanalików nerkowych	3.	1 (0,4)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Nietrzymanie moczu	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.18. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu *CHRYSALIS* zaburzenia układu rozrodczego i piersi występowały jedynie u pojedynczych chorych (nie częściej niż u 0,4% chorych).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 64.
Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
<i>CHRYSSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Ból miednicy	3.	1 (0,4)	252
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Obrzęk moszny	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Krwotok z pochwy	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

7.2.5.19. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W ramach kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSSALIS* najczęściej występowały następujące zdarzenia: zmęczenie o 2. stopniu nasilenia (14,7% chorych), gorączka o 1. stopniu nasilenia (14,3% chorych) i zmęczenie o 1. stopniu nasilenia (12,3% chorych). Pozostałe zdarzenia wykazano nie częściej niż u 6,3% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 65.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>CHRYSSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Gorączka [#]	1.	36 (14,3)	252
			2.	16 (6,3)	
			3.	13 (5,2)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zmęczenie	1.	31 (12,3)	
			2.	37 (14,7)	
			3.	15 (6,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Astenia	1.	14 (5,6)	
			2.	10 (4,0)	
			3.	6 (2,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Niewydolność wielonarządowa	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	7 (2,8)	
		Zgon**	3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	4 (1,6)	
		Obrzęk uogólniony	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zapalenie błony śluzowej	3.	5 (2,0)	
			4.	2 (0,8)	
			5.	0 (0,0)	
		Obrzęk	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Ból	3.	3 (1,2)	
			4.	0 (0,0)	
5.	0 (0,0)				

*mediana ekspozycji na lek

**w tym nagły zgon

#związane z dawką zwiększenie częstości występowania obserwowano po zastosowaniu dawek GIL ≤200mg

7.2.5.20. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

W ramach kategorii zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, u chorych stosujących GIL w badaniu *CHRYSALIS* najczęściej występowały: podwyższone stężenie AspAT o 1. stopniu nasilenia (13,1% chorych), obniżona liczba płytek krwi o 4. stopniu nasilenia (11,9% chorych), podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi o 1. stopniu nasilenia (11,1% chorych), podwyższone stężenie AlAT o 1. stopniu nasilenia (9,9% chorych), podwyższone stężenie kreatyniny we krwi o 1. stopniu nasilenia (9,1% chorych). Pozostałe zdarzenia odnotowano nie częściej niż u 7,1% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 66.

Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Badania diagnostyczne					
<i>CHRYSALIS</i> (Perl 2017)	69 (3; 518)	Podwyższone stężenie AspAT#	1.	33 (13,1)	252
			2.	18 (7,1)	
			3.	14 (5,6)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Podwyższone stężenie AIAT	1.	25 (9,9)	
			2.	9 (3,6)	
			3.	13 (5,2)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	1.	28 (11,1)	
			2.	5 (2,0)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	1.	23 (9,1)	
			2.	12 (4,8)	
			3.	4 (1,6)**	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	1.	7 (2,8)	
			2.	7 (2,8)	
			3.	7 (2,8)	
			4.	4 (1,6)	
			5.	0 (0,0)	
		Obniżona liczba płytek krwi	1.	1 (0,4)	
			2.	3 (1,2)	
			3.	7 (2,8)	
			4.	30 (11,9)	
			5.	0 (0,0)	
		Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
3.	6 (2,4)				
4.	1 (0,4)				
5.	0 (0,0)				
Wydłużony odcinek QT na elektrogramie	1.	0 (0,0)			
	2.	0 (0,0)			
	3.	8 (3,2)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Obniżona liczba neutrofilii	1.	0 (0,0)	
			2.	5 (2,0)	
			3.	7 (2,8)	
			4.	14 (5,6)	
			5.	0 (0,0)	
		Zwiększona aktywność aminotransferaz	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	6 (2,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zmniejszona liczba białych krwinek	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	
			3.	6 (2,4)	
			4.	9 (3,6)	
			5.	0 (0,0)	
		Wydłużony aktywowany częściowy czas tromboplastyny	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej we krwi	3.	2 (0,8)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Podwyższone stężenie mocznika we krwi	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Obniżona frakcja wyrzutowa	3.	3 (1,2)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Podwyższone stężenie GGT	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zwiększony międzynarodowy współczynnik znormalizowany	3.	1 (0,4)	
4.	0 (0,0)				
5.	0 (0,0)				
Podwyższone stężenie lipazy	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			
Nieprawidłowy wynik testu funkcjonowania wątroby	3.	4 (1,6)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			
Obniżona liczba limfocytów	3.	1 (0,4)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
		Zwiększone stężenie troponiny T	4.	1 (0,4)	252
			5.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zwiększona masa ciała	3.	3 (1,2)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Zwiększona liczba białych krwinek	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	

*mediana ekspozycji na lek

**według danych wskazanych w suplemencie, w głównej części publikacji wskazano 0 (0,0%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

#związane z dawką zwiększenie częstości występowania obserwowano po zastosowaniu dawek GIL ≤200mg. Podwyższone stężenie AspAT zidentyfikowano jako toksyczność ograniczającą dawkę u dwóch z trzech chorych w grupie stosującej dawkę 450 mg/dobę

7.2.5.21. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

W badaniu *CHRYSALIS* zdarzenia niepożądane z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach występowały głównie u pojedynczych chorych. Najczęściej odnotowane zdarzenia obejmowały upadek (zdarzenie o 1. stopniu nasilenia odnotowano u 6,7% chorych, zdarzenie o 2. stopniu nasilenia u 4,0% chorych a 3. stopnia nasilenia wykazano u 2,8% chorych). Pozostałe odnotowane w badaniu zdarzenia niepożądane z tej kategorii wystąpiły nie częściej niż u 1,6% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 67.

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSALIS*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
<i>CHRYSALIS</i> (Peri 2017)	69 (3; 518)	Upadek	1.	17 (6,7)	252
			2.	10 (4,0)	
			3.	7 (2,8)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Krwiak podtwardówkowy	1.	0 (0,0)	
			2.	0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [dni]*	Punkt końcowy	Stopień	GIL	
				n (%)	N
			3.	4 (1,6)	
			4.	2 (0,8)	
			5.	0 (0,0)	
		Wgłobienie mózgu	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Złamanie kości twarzoczaszki	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Złamanie kości biodrowej	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Złamanie kości miednicy	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Krwotok po procedurze medycznej	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Wypadek drogowy	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
		Złamanie kręgosłupa	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Krwiak śledziony	3.	1 (0,4)	
			4.	0 (0,0)	
			5.	0 (0,0)	
		Krwotok podtwardówkowy	3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,4)	
			5.	0 (0,0)	
Zerwanie ścięgna	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			
Powikłanie w obrębie rany	3.	1 (0,4)			
	4.	0 (0,0)			
	5.	0 (0,0)			

*mediana ekspozycji na lek

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

Tabela 68

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Phase 1/2 Study of ASP2215 (Gilteritinib) Combined With Atezolizumab in Patients With Relapsed or Treatment Refractory FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML)</i>	NCT03730012	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Astellas Pharma Global Development, Inc.	Interwencyjne, jednoramienne, fazy 1/2	Ocena bezpieczeństwa i tolerancji stosowania gilterytynibu w skojarzeniu z atezolizumabem u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3. Celem badania jest również określenie wskaźnika całkowitej remisji (CRc) u chorych, którzy ukończyli 2 cykle leczenia lub przegrali udział w badaniu.	Czerwiec 2019	Styczeń 2021
<i>A Phase I/II Study of Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib for Patients With Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome With an Activating FLT3 Mutation</i>	NCT04140487	Badanie w fazie rekrutacji chorych	M.D. Anderson Cancer Center	Interwencyjne, jednoramienne, fazy 1/2	Ocena bezpieczeństwa oraz określenie optymalnej dawki gilterytynibu, a także ocena skuteczności gilterytynibu stosowanego w skojarzeniu z azacytydyną i wenetoklaksem. Badanie przeprowadzono wśród chorych z AML z mutacją FLT3 lub nawracającym zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka, u których stwierdzono oporność na leczenie lub nawrót choroby.	Grudzień 2019	Wrzesień 2022
<i>A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Dose Escalation and Expansion Study of</i>	NCT04240002	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Astellas Pharma Global Development, Inc.	Interwencyjne, jednoramienne, fazy 1/2	Ustalenie optymalnie bezpiecznej i biologicznie aktywnej dawki zalecanej w badaniu fazy II (RP2D) i/lub określenie maksymalnej tolerowanej dawki	Luty 2020	Kwiecień 2024

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Gilteritinib (ASP2215) Combined With Chemotherapy in Children, Adolescents and Young Adults With FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3)/Internal Tandem Duplication (ITD) Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)</i>					(MTD) gilterytynibu w skojarzeniu z fludarabiną, cytarabina i G-CSF (FLAG).		
<i>A Multicenter, Open-Label Phase 1b Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia</i>	NCT03625505	Badanie w fazie rekrutacji chorych	AbbVie	Interwencyjne, jednoramienne, fazy 1b	Badanie z eskalacją dawki leku oceniające bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i skuteczność wenetoklaksu w skojarzeniu z gilterytynibem u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (AML) po niepowodzeniu leczenia I linii.	Październik 2018	Październik 2021
<i>Phase 3 Open-label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 Versus Salvage Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FLT3 Mutation</i>	NCT03182244	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Astellas Pharma Inc.	RCT, otwarte, fazy 3	Ocena korzyści klinicznych i bezpieczeństwa terapii gilterytynibem u chorych z ostrą białaczką szpikową oporną na leczenie lub nawrotową po leczeniu AML pierwszej linii. Porównanie gilterytynibu przeprowadzono względem chemioterapii ratunkowej.	Styczeń 2018	Kwiecień 2021

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of the FLT3 Inhibitor Gilteritinib Administered as Maintenance Therapy Following Allogeneic Transplant for Patients With FLT3/ITD AML</i>	NCT02997202	Trwające po rekrutacji chorych	Astellas Pharma Global Development, Inc.	RCT, fazy 3	Celem badania jest porównanie czasu przeżycia wolnego od nawrotów choroby wśród chorych na ostrą białaczkę szpikową z mutacją genu FLT3/ITD, których poddano HSCT. Chorzy zostali zrandomizowani do grupy GIL lub PLC po wykonanym HSCT.	Czerwiec 2017	Kwiecień 2025
<i>A Phase 1/2 Open-label Rollover Study for Subjects Who Have Participated in an Astellas Sponsored ASP2215 Trial</i>	NCT02561455	Trwające po rekrutacji chorych	Astellas Pharma Global Development, Inc.	Interwencyjne, jednoramienne, fazy 1/2	Celem badania jest zapewnienie dostępu do kontynuacji leczenia chorym, którzy uczestniczą w innych badaniach sponsorowanych przez firmę Astellas dotyczących gilterytynibu. Do badania włączono chorych, którzy w opinii badacza mogą nadal doświadczać korzyści klinicznych z terapii gilterytynbem oraz nie spełniają żadnego kryterium wykluczającego badania.	Kwiecień 2016	Lipiec 2024
<i>Phase II Study of Cladribine Plus Idarubicin Plus Cytarabine (ARAC) in Patients With AML, HR MDS, or Myeloid Blast Phase of CML</i>	NCT02115295	W fazie rekrutacji chorych	M.D. Anderson Cancer Center	Interwencyjne, jednoramienne, fazy 2	Ocena skuteczności terapii kladrybiną, idarubicyną, cytarabiną, wenetoklaksem, gilterytynbem, midostauryną u chorych z ostrą białaczką szpikową, zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka lub przewlekłą białaczką szpikową w fazie przełomu blastycznego.	Maj 2014	Maj 2021

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Master Protocol for Biomarker-Based Treatment of AML (The Beat AML Trial)</i>	NCT03013998	W fazie rekrutacji chorych	Beat AML, LLC	Interwencyjne z grupą kontrolną	Badanie przesiewowe oraz badanie fazy 1b/2, którego celem jest ustalenie metod badania przesiewowego genomu. Na podstawie specyficznego podtypu AML zostanie ustalony przydział do odpowiedniej monoterapii lub terapii skojarzonej. Kolejnym celem będzie określenie nowych, zaawansowanych terapii celowanych. Łącznie badanych będzie ok. kilkunastu leków, w tym gilterytytib.	Listopad 2016	Grudzień 2021

Data ostatniego wyszukiwania: 23.04.2020 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 69.

Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla gilteritynibu

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	"Acute"	150 460	1 786 195
#2	"Leukemia" OR "Leukemias" OR "Leukaemia" OR "Leukaemias" OR "Aleukaemia" OR "Leucaemia" OR "Leucemia" OR "Aleukaemic" OR "Leucocythaemia" OR "Leucocythaemias" OR "Leucocythemia" OR "Leucocythemias"	15 273	364 584
#3	"Myeloid" OR "Myelogenous" OR "Myeloblastic" OR "Myelocytic" OR "Myelogenous" OR "Nonlymphoblastic" OR "Nonlymphocytic" OR "Granulocytic"	12 570	194 056
#4	"Xospata" OR "gilteritinib" OR "ASP-2215" OR "ASP2215" OR "ASP 2215"	54	365
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	50*	296
#6	#5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	180

*wszystkie odnalezione publikacje pochodziły z bazy CENTRAL (ang. The Cochrane Central Register of Controlled Trials – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

Data wyszukiwania: 12.04.2021 r.

Tabela 70.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla gilteritynibu

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"Acute" [All Fields]	1 361 994
#2	"Leukemia" [All Fields] OR "Leukemias" [All Fields] OR "Leukaemia" [All Fields] OR "Leukaemias" [All Fields] OR "Aleukaemia" [All Fields] OR "Leucaemia" [All Fields] OR "Leucemia" [All Fields] OR "Aleukaemic" [All Fields] OR "Leucocythaemia" [All Fields] OR "Leucocythaemias" [All Fields] OR "Leucocythemia" [All Fields] OR "Leucocythemias" [All Fields]	335 624
#3	"Myeloid" [All Fields] OR "Myelogenous" [All Fields] OR "Myeloblastic" [All Fields] OR "Myelocytic" [All Fields] OR "Myelogenous" [All Fields] OR "Nonlymphoblastic" [All Fields] OR "Nonlymphocytic" [All Fields] OR "Granulocytic" [All Fields]	162 434
#4	"Xospata" [All Fields] OR "gilteritinib" [All Fields] OR "ASP-2215" [All Fields] OR "ASP2215" [All Fields] OR "ASP 2215" [All Fields]	145
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	131

Data wyszukiwania: 12.04.2021 r.

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla CLAG-M/CLAG

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	"Acute"	150 466	1 790 377
#2	("Leukemia" OR "Leukemias" OR "Leukaemia" OR "Leukaemias" OR "Aleukaemia" OR "Leucaemia" OR "Leucemia" OR "Aleukaemic" OR "Leucocythaemia" OR "Leucocythaemias" OR "Leucocythemia" OR "Leucocythemias")	15 273	365 158
#3	("Myeloid" OR "Myelogenous" OR "Myeloblastic" OR "Myelocytic" OR "Myelogenous" OR "Nonlymphoblastic" OR "Nonlymphocytic" OR "Granulocytic")	12 570	194 415
#4	("CLAG-M" OR "CLAG")	7	141 [^]
#5	("Cladribine" OR "2-Chlorodeoxyadenosine" OR "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" OR "2-Deoxy-2-chloroadenosine" OR "Leustatin")	427	3 575 [^]
#6	("Cytarabine" OR "Arabinosylcytosine" OR "Cytosine Arabinoside" OR "Arabinoside" OR "Cytosine" OR "Arabinofuranosylcytosine" OR "Aracytidine" OR "beta-Ara C" OR "Cytarabine Hydrochloride" OR "Cytosar" OR "Cytosar-U" OR "Cytosar U" OR "Ara-C" OR "Ara C" OR "Aracytine" OR "Cytosal")	3 892	46 058 ^{^^}
#7	("G-CSF" OR "Granulocyte Colony-Stimulating Factor")	4 683	32 632 ^{^^}
#8	("Mitoxantrone" OR "Mitozantrone" OR "DHAQ" OR "Mitroxone" OR "Pralifan" OR "CL-232325" OR "CL 232325" OR "CL232325" OR "Mitoxantrone Acetate" OR "Novantrone" OR "Ralenova" OR "Novantron" OR "Onkotrone")	1 548	8 296 ^{^^}
#9	#5 AND #6 AND #7 AND #8	10	35
#10	#4 OR #9	13	154
#11	("random" OR "randomized" OR "randomized" OR "randomly" OR "randomization" OR "randomization" OR "RCT" OR "controlled" OR "control" OR "controls")	n/d	5 899 570 ^{^^^}
#12	#1 AND #2 AND #3 AND #10 AND #11	n/d	16
	#1 AND #2 AND #3 AND #10	9*	n/d
#13	#12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	8

*wszystkie odnalezione publikacje pochodziły z bazy CENTRAL (ang. The Cochrane Central Register of Controlled Trials – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dotatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 12.04.2021 r.

Tabela 72.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla CLAG-M/CLAG

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"Acute" [All Fields]	1 365 605
#2	"Leukemia" [All Fields] OR "Leukemias" [All Fields] OR "Leukaemia" [All Fields] OR "Leukaemias" [All Fields] OR "Aleukaemia" [All Fields] OR "Leucaemia" [All Fields] OR "Leucemia" [All Fields] OR "Aleukaemic" [All Fields] OR "Leucocythaemia" [All Fields] OR "Leucocythaemias" [All Fields] OR "Leucocythemia" [All Fields] OR "Leucocythemias" [All Fields]	336 089
#3	"Myeloid" [All Fields] OR "Myelogenous" [All Fields] OR "Myeloblastic" [All Fields] OR "Myelocytic" [All Fields] OR "Myelogenous" [All Fields] OR "Nonlymphoblastic" [All Fields] OR "Nonlymphocytic" [All Fields] OR "Granulocytic" [All Fields]	162 770
#4	"CLAG-M" [All Fields] OR "CLAG" [All Fields]	106
#5	"Cladribine" [All Fields] OR "2-Chlorodeoxyadenosine" [All Fields] OR "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" [All Fields] OR "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" [All Fields] OR "Leustatin" [All Fields]	2 346
#6	"Cytarabine" [All Fields] OR "Arabinosylcytosine" [All Fields] OR "Cytosine Arabinoside" [All Fields] OR "Arabinoside" [All Fields] OR "Cytosine" [All Fields] OR "Arabinofuranosylcytosine" [All Fields] OR "Aracytidine" [All Fields] OR "beta-Ara C" [All Fields] OR "Cytarabine Hydrochloride" [All Fields] OR "Cytosar" [All Fields] OR "Cytosar-U" [All Fields] OR "Cytosar" U [All Fields] OR "Ara-C" [All Fields] OR "Ara C" [All Fields] OR "Aracytine" [All Fields] OR "Cytonal" [All Fields]	7 400
#7	"G-CSF" [All Fields] OR "Granulocyte Colony-Stimulating Factor" [All Fields]	24 788
#8	"Mitoxantrone" [All Fields] OR "Mitozantrone" [All Fields] OR "DHAQ" [All Fields] OR "Mitroxone" [All Fields] OR "Pralifan" [All Fields] OR "CL-232325" [All Fields] OR "CL 232325" [All Fields] OR "CL232325" [All Fields] OR "Mitoxantrone Acetate" [All Fields] OR "Novantrone" [All Fields] OR "Ralenova" [All Fields] OR "Novantron" [All Fields] OR "Onkotrone" [All Fields]	6 439
#9	#5 AND #6 AND #7 AND #8	4
#10	#4 OR #9	106
#11	"random" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "randomly" [All Fields] OR "randomization" [All Fields] OR "randomization" [All Fields] OR "RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "controls" [All Fields]	5 972 758
#12	#1 AND #2 AND #3 AND #10 AND #11	6

Data wyszukiwania: 12.04.2021 r.

7.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 73.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Xospata OR gilteritinib	50
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	gilteritinib	1
	Xospata	1
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	gilteritinib	1
	Xospata	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	gilteritinib OR Xospata	31
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(gilteritinib OR Xospata)	28
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu	(gilteritinib OR Xospata)	6
URPLWMIPIB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	gilterytynib	0
	Xospata	0

*w bazie WHO UMC wskazany jest podanie nazwy handlowej leku

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

Data wyszukiwania: 12.04.2021 r.

7.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 74.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Majothi 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości	Medline, Embase, Medline In- Process, (przez Ovid). Poszukiwano tekstów opublikowanych od 2000 roku do lipca 2020 roku. Nie zastosowano ograniczeń co do języku w jakim opublikowano daną publikację. Przeszukano także odniesienia bibliograficzne włączonych badań oraz metariały konferencyjne, rejstry badań opublikowane w okresie od 2015 roku do lipca 2020 roku.	Ocena skuteczności (w tym ocena przeżycia, odpowiedzi na leczenie oraz zdarzeń niepożądanych) inhibitorów FLT3 w leczeniu chorych z AML.	Do przeglądu włączono łącznie 8 badań RTC oceniających sorafenib, lestaurytynib i midostaurynę (inhibitory FLT3 I. generacji) oraz gilterytynib i quizartynib (inhibitory FLT3 II. generacji) wśród chorych nowo zdiagnozowanych oraz chorych z wtórną AML. Grupę kontrolną w badaniach stanowiła standardowa chemioterapia oraz chemioterapia ratunkowa. Zbiorcza analiza OS dla wszystkich badań wykazała 17%, istotną statystycznie korzyść z leczenia inhibitorami FLT3 w zakresie czasu przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną. Leczenie gilterytynibem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia u chorych z R/R AML względem chemioterapii (HR=0,64; 95% CI: 0,49; 0,83; p=0,0009). Zbiorcza analiza z 7 badań (w tym z badania <i>ADMIRAL</i>) wykazała na istotne statystycznie wydłużenie EFS w grupie leczonej inhibitorami FLT3 w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,85; 95% CI: 0,77; 0,94; p = 0,002). Stwierdzono, że w przypadku inhibitorów II. generacji istnieje ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych, a w szczególności wzrostu odstępu QT, co może prowadzić do arytmii czy nagłego zgonu.
<i>Megías- Vericat 2020</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej analizy włączonych badań)	PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register, Web of Science, DARE (ang. <i>Database</i>)	Analiza znaczenia interakcji leków w zarządzaniu AML oraz bezpieczeństwo nowych zatwierdzonych inhibitorów	Gilterytynib podawany chorym z R/R AML wykazywał liniową, proporcjonalną do dawki wartość parametrów farmakokinetycznych. Nie określono bezwzględnej biodostępności gilterytynibu w postaci doustnej.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p><i>of Abstracts of Reviews of Effects</i>).</p> <p>Przeszukano także odniesienia bibliograficzne kluczowych badań oraz przeglądów, a także abstrakty i komunikaty konferencyjne Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH), Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO), Europejskiego Stowarzyszenia Hematologii (EHA).</p> <p>Przeszukiwanie literatury przeprowadzono 23.10.2019 r.</p>	<p>drobnocząsteczkowych w leczeniu AML.</p>	<p>Maksymalne stężenia osiągane są przy medianie Tmax wynoszącej ~ 4 do 6 godzin u zdrowych ochotników i chorych z R / R AML. Wchłanianie gilterytynibu było nieznacznie zmniejszone podczas posiłków wysokotłuszczowych, powodując <10% zmniejszenie AUC0-inf, 26% zmniejszenie w Cmax. Mediana czasu Tmax była opóźniona o 2 godziny jeżeli gilterytynib był podawany podczas posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu.</p> <p>Gilterytynib silnie wiąże się z białkami osocza - wiązanie z białkami osocza u ludzi wynosi około 90%.</p> <p>Stwierdzono, że gilterytynib wydalą się głównie z kałem, przy czym 64,5% całkowitej podanej dawki odzyskuje się w kale. Około 16,4% całkowitej dawki wydalą się w moczu (≤ 10% jest wydalana w postaci niezmienionej).</p> <p>Gilterytynib jest metabolizowany przez CYP3A4. Żaden z metabolitów nie przekraczał 10% ekspozycji związku macierzystego, a ich aktywność nie została oceniona.</p> <p>Silne inhibitory CYP3A (itakonazol, flukonazol) mogą zwiększyć ekspozycję na gilterytynib.</p>

7.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 75.
Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Domena*		Majothi 2020	Megías-Vericat 2020
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**	
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
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	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d

Domena*		Majothi 2020	Megías-Vericat 2020
		Możliwe odpowiedzi: 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	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE
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>	TAK	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska jakość	Bardzo niska jakość

7.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.8.1. Badanie ADMIRAL

ADMIRAL [publikacje EMA 2019, PERL 2019, ab. konf. Perl 2020, ab. konf. Perl 2020a, ab. konf. Levis 2020]

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja za pomocą systemu IRT (technologia interaktywnej odpowiedzi) ze stratyfikacją według odpowiedzi na leczenie I linii i wcześniej wybraną chemioterapię ratunkową. Badacz wstępnie wybrał określony schemat chemioterapii ratunkowej przed randomizacją każdego chorego. Czynniki stratyfikujące dotyczące wcześniejszego leczenia i odpowiedzi: pierwszy nawrót bez HSCT; nawrót w czasie 6 miesięcy po CRc i bez HSCT; nawrót w czasie 6 miesięcy po allogenicznym HSCT; nawrót po 6 miesiącach po CRc i bez HSCT; nawrót po 6 miesiącach po allogenicznym HSCT. Czynniki stratyfikujące związane z wybraną terapią ratunkową: chemioterapia wysokiej intensywności (MEC; FLAG-IDA); chemioterapia niskiej intensywności (LoDAC, azacytydyna).

Chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy stosującej gilterytynib i chemioterapię ratunkową, na którą składały się azacytydyna, FLAG-IDA, MEC, LoDAC

Zaślepienie: brak; jednakże w celu uniknięcia błędnej oceny wyników zgodnie z protokołem badania kod randomizacyjny został zatajony przed statystykami aż do momentu zamknięcia bazy danych. W trakcie trwania badania nie oceniano różnic między grupami z wyjątkiem planowanej analizy śródkresowej lub prośbę niezależnego komitetu monitorującego dane.

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania oraz zastosowane leczenie:

Populacja ITT:¹¹

- **w grupie GIL:** spośród 247 chorych utracono łącznie 209 (84,6%) chorych, w tym 70 (28,3%) chorych z powodu progresji choroby, 36 (14,6%) chorych z powodu zgonu, 33 (13,4%) chorych z powodu nawrotu choroby, 28 (11,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 21 (8,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 11 (4,5%) chorych w wyniku decyzji lekarza, 5 (2,0%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 (1,6%) chorych z innych powodów oraz 1 (0,4%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania.
- **w grupie ChR:** spośród 124 chorych utracono wszystkich chorych, w tym 31 (25,0%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 24 (19,4%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 19 (15,3%) chorych zakończyło leczenie, 11 (8,9%) chorych w wyniku decyzji lekarza, 10 (8,1%) chorych z powodu zgonu, 5 (4,0%) chorych z innych powodów, 5 (4,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,6%) chorych z powodu nawrotu choroby oraz 1 (0,8%), w chorego z powodu naruszenia protokołu badania.

W etapie przedłużonej obserwacji przeprowadzonej w celu oceny bezpieczeństwa:

- w grupie GIL: spośród 209 chorych utracono łącznie 31 (14,8%) chorych, a 178 (85,2%) poddano ocenie.
- w grupie ChR: spośród 124 chorych utracono łącznie 17 (13,7%) chorych, a 107 (86,3%) poddano ocenie.

Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: w zależności od punktu końcowego wyniki przedstawiono dla różnych populacji:

- ITT – wszyscy chorzy, których poddano randomizacji (GIL N = 247; ChR N=124);
- PPS – populacja zgodna z protokołem badania, zdefiniowana jako wszyscy chorzy, którzy nie naruszyli protokołu badania (GIL N = 217; ChR N = 124);
- FAS – pełna analizowana populacja składająca się ze wszystkich chorych, których poddano randomizacji oraz stwierdzono obecność mutacji genu FLT3 za pomocą metody FLT3 CDx. Populacja ta została wykorzystana oceny skuteczności leczenia za pomocą analizy wrażliwości w drugiej analizie okresowej oraz analizie końcowej (GIL N = 243; ChR N = 123);

¹¹ w grupie GIL i ChR odpowiednio 63 i 19 chorych w czasie badania poddano zabiegowi przeszczepu komórek macierzystych (HSCT). Spośród tych chorych 25 (39,7%) chorych z grupy GIL przerwało udział w badaniu, natomiast w grupie ChR wszyscy chorzy – 19 (100,0%).

ADMIRAL [publikacje EMA 2019, PERL 2019, ab. konf. Perl 2020, ab. konf. Perl 2020a, ab. konf. Levis 2020]

- RAS – populacja składająca się z chorych, którzy byli co najmniej 112 dni po otrzymaniu pierwszej dawki GIL lub po randomizacji¹² (w przypadku chorych którzy nie otrzymali GIL). Populacja ta posłużyła tylko do pierwszej analizy okresowej dotyczącej skuteczności (GIL N=142);
- mRAS – populacja składająca się z chorych z populacji RAS, którzy nie naruszyli protokołu badania (łącznie z kryterium wykluczającym „Brak centralnej mutacji FLT3 na początku”). Populacja ta została zdefiniowana tylko na potrzeby pierwszej analizy okresowej, która posłużyła do analizy wrażliwości (N GIL=124);
- SAF – populacja służąca do oceny bezpieczeństwa, zdefiniowana jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (GIL N = 246; ChR N = 109);
- PKAS – populacja służąca do oceny właściwości farmakokinetycznych, zdefiniowana jako chorzy z populacji SAF, dla których był dostępny co najmniej 1 wynik stężenia substancji w osoczu oraz czas przyjęcia leku w dniu pobrania próbki do analizy.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsorzy: Astellas Pharma;

Liczba ośrodków: 107 ośrodków w 14 krajach;

Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji dla chorych, którzy przeżyli wyniosła 17,8 miesiąca. Od 20 października 2015 r. do 20 lutego 2018 r. 625 chorych przeszło badania przesiewowe. Datę odcięcia dla ostatecznej analizy stanowił 17 września 2018 r., do tego moment wystąpiło 258 zgonów. Baza danych została zablokowana 19 października 2018 r.

Analiza statystyczna: Za pomocą metody Kaplan–Meier oraz formuły Greenwood określono mediany OS i EFS. Parametr HR obliczono z 95% przedziałem ufności za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox’a ze stratyfikacją na czynniki zastosowane podczas randomizacji. Druga analiza śródokresowa została zaplanowana, gdy odnotowano ok. 129 zgonów, a ostateczna analiza została zaplanowana, gdy wystąpiło około 258 zgonów. Testowanie czasu przeżycia przeprowadzono za pomocą test log-rank z uwzględnieniem czynników, na podstawie których dokonywano stratyfikacji chorych podczas randomizacji. Do analizy przeżycia zastosowanie testy dwustronne z istotnością statystyczną na poziomie 5%.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- pierwotna AML lub wtórna AML (po zespole mielodysplastycznym) zgodnie z klasyfikacją WHO;
- oporność na leczenie pierwszej linii - chorzy, którzy nie osiągnęli CR/CRi/CRp podczas:
 - co najmniej jednego, pełnego cyklu leczenia indukcyjnego zawierającego antracykliny w standardowej dawce dla wybranego schematu indukcyjnego;
 - co najmniej jednego, pełnego cyklu leczenia indukcyjnego w przypadku chorych niekwalifikujących się do terapii standardowej w czasie optymalnej terapii wybranej przez lekarza.
- nawrót po leczeniu AML pierwszej linii;
- potwierdzona mutacja FLT3 z materiału ze szpiku kostnego lub krwi za pomocą testu CDx FLT3 (dopuszczalne było włączenie do terapii chorych z gwałtownie postępującą chorobą w opinii badacza, u których niemożliwe jest oczekiwanie na wyniki testu. Chorzy mogli wówczas zostać włączeni do badania, jeśli stwierdzono obecność jednej z mutacji FLT3 - FLT3-ITD, FLT-TKD/D835 lub FLT3-TKD/I836 na podstawie testu wykonanego po zakończeniu ostatniej terapii);
- stan ogólny chorego określony wg skali ECOG 0-2;
- kwalifikacja do wcześniej wybranej chemioterapii ratunkowej zgodnie z oceną badacza;
- nieprzekroczony poziom markerów czynności wątroby i nerek:
 - AST oraz ALT $\leq 2,5 \times$ GGN;
 - całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN;
 - kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN lub GFR > 50 mL/min wyznaczone za pomocą MDRD¹
- brak przeciwwskazań do stosowania leku drogą doustną;
- kobiety nieplodne: przed menopauzą (zdefiniowane jako co najmniej 1 rok bez miesiączki) przed badaniem przesiewowym lub po udokumentowanej sterylizacji chirurgicznej (co najmniej 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym);

¹² pierwsza analiza okresowa została zaplanowana do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych wówczas, gdy 141 chorych było 112 dni (4 cykle) po otrzymaniu pierwszej dawki leku lub po randomizacji.

ADMIRAL [publikacje EMA 2019, PERL 2019, ab. konf. Perl 2020, ab. konf. Perl 2020a, ab. konf. Levis 2020]

- kobiety w wieku rozrodczym, które zadeklarowały brak planów zajścia w ciążę w czasie badania oraz 180 dni po jego zakończeniu;
- kobiety w wieku rozrodczym z negatywnym wynikiem testu ciążowego podczas badań przesiewowych, które wyraziły zgodę na stosowanie wysoce skutecznej metody zapobiegania ciąży od momentu przeprowadzenia badań przesiewowych przez cały okres badania oraz przez 180 dni po ostatnim podaniu leku;
- kobiety, które zadeklarowały, że nie będą karmić piersią w czasie leczenia oraz 60 dni po jego zakończeniu oraz nie planują oddawać komórek jajowych od momentu przeprowadzenia badań przesiewowych do 180 dni po podaniu ostatniej dawki leku;
- mężczyźni oraz ich partnerki w wieku rozrodczym, którzy stosują wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży od momentu przeprowadzenia badań przesiewowych przez cały okres badania oraz 120 dni po ostatnim podaniu leku. Mężczyźni nie mogą również oddawać nasienia od momentu przeprowadzenia badań przesiewowych do 120 dni po podaniu ostatniej dawki leku;
- chorzy, którzy zadeklarowali, że nie będą brać udziału w innym badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- ostra białaczka promielocytowa;
- przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną mutacją BCR/ABL w trakcie kryzy blastycznej;
- ostra białaczka szpikowa wtórna podczas wcześniejszego leczenia innych zmian nowotworowych (z wyjątkiem MDS);
- drugi lub kolejny hematologiczny nawrót choroby lub wcześniejsza terapia ratunkowa dla chorych opornych na leczenie;
- chory z rozpoznaniem:
 - klinicznie aktywnej postaci białaczki z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN);
 - innego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem choroby, która wystąpiła w okresie powyżej 5 lat od momentu rozpoczęcia badania) i leczeniem nieczarniakowego nowotworu skóry, raka przedinwazyjnego lub śródłonkowej neoplazji szyjki macicy oraz raka prostaty z przerzutami w trakcie radioterapii lub przed chirurgicznym usunięciem nowotworu;
- uprzednie stosowanie gilterytynibu lub innego leku z grupy inhibitorów FLT3 z wyjątkiem sorafenibu lub midostauryny stosowanych w pierwszej linii leczenia w czasie leczenia indukcyjnego, konsolidacyjnego i/lub leczenia podtrzymującego;
- znacząco nieprawidłowy koagulogram, np. rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe;
- poważny zabieg chirurgiczny w czasie 4 tyg. od podania pierwszej dawki leku;
- radioterapia w czasie 4 tyg. od podania pierwszej dawki leku;
- choroby współistniejące:
 - zastoinowa niewydolność serca stopnia 3. lub 4. stopnia według skali NYHA lub stwierdzona w wywiadzie zastoinowa niewydolność sera stopnia 3. lub 4. wg. skali NYHA;
 - hipokaliemia i hipomagnezemia podczas badania przesiewowego (zdefiniowane jako wartości poniżej LLN);
 - niekontrolowana aktywna infekcja;
 - wirus HIV;
 - aktywne choroby wątroby (wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C oraz inne ciężkie zaburzenia pracy wątroby);
 - klinicznie istotne w opinii badacza;
 - klinicznie istotna (≥ 2 . stopnia) choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GvHD) (w tym przyjmowanie kortykosteroidów w celu leczenia choroby);
 - mutacja genu FLT3 inna niż: FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 lub FLT3-TKD/I836;
- średnią z trzech powtórzeń QTcF >450 ms podczas badań przesiewowych;
- zespół długiego QT podczas badania przesiewowego;
- konieczność jednoczesnego stosowania:
 - leków, które silnie indukują CYP3A.
 - silnych inhibitorów lub leków indukujących P-gp, z wyjątkiem leków uznanych za absolutnie niezbędne dla opieki nad chorym;
 - leków celowanych na receptor serotoninowy 5HT_{1R} lub receptor 5HT_{2BR} lub receptor niespecyficzny sigma, z wyjątkiem leków uważanych za absolutnie niezbędne dla opieki nad chorym.

Dane demograficzne

Parametr	GIL	ChR
Liczba chorych	247	124

ADMIRAL [publikacje EMA 2019, PERL 2019, ab. konf. Perl 2020, ab. konf. Perl 2020a, ab. konf. Levis 2020]			
Mężczyźni, n (%)		116 (47,0)	54 (43,5)
Wiek [lata]	Mediana (min, max)	62,0 (20,0; 84,0)	61,5 (19,0; 85,0)
	Średnia (SD)	59,0 (14,6)	57,6 (14,8)
Wiek, n (%)	< 65	141 (57,1)	75 (60,5)
	≥ 65	106 (42,9)	49 (39,5)
Region zamieszkania, n (%)	Północna Ameryka	114 (46,2)	52 (41,9)
	Europa (w tym Turcja, Izrael)	68 (27,5)	43 (34,7)
	Azja	65 (26,3)	29 (23,4)
Grupa etniczna¹³	Inna niż hiszpańska i latynowska	221 (89,5)	116 (93,5)
	Hiszpańska lub latynowska	12 (4,9)	2 (1,6)
	Nieznana	3 (1,2)	2 (1,6)
	Brak danych	11 (4,5)	4 (3,2)
Rasa¹⁴	Biała	145 (58,7)	75 (60,5)
	Azjatycka	69 (27,9)	33 (26,6)
	Czarna lub Afroamerykańska	14 (5,7)	7 (5,6)
	Rodowity Hawajczyk lub mieszkaniec wysp Pacyfiku	1 (0,4)	0 (0,0)
	Nieznana	4 (1,6)	4 (3,2)
	Inna	5 (2,0)	1 (0,8)
	Brak danych	9 (3,6)	4 (3,2)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0 -1	206 (83,4)	105 (84,7)
	≥2	41 (16,6)	19 (15,3)
Masa ciała [kg]	średnia (SD)	72,79 (20,47)/N=243	69,91 (19,73)
	mediana (min, max)	71,00 (39,0; 157,1)/N=243	67,00 (36,5; 157,9)
Wzrost [cm]	średnia (SD)	167,25 (10,31)/N=234	166,39 (10,63)/N=123
	mediana (min, max)	167,00 (140,0; 193,0)/N=234	166,00 (137,5; 191,0)/N=123
Ryzyko cytogenetyczne, n (%)[*]	Korzystne	4 (1,6)	1 (0,8)
	Korzystne: inv(16)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Korzystne: t(16;16)	0 (0,0)	1 (0,8)
	Korzystne: t (8; 21)	3 (1,2)	2 (1,6)
	Umiarkowane	182 (73,7)	89 (71,8)
	Umiarkowane: normalne	163 (66,0)	78 (62,9)
	Umiarkowane: +8	11 (4,5)	9 (7,3)

¹³ obliczone odsetki chorych różnią się w stosunku do tych przedstawionych w EMA 2019, ponieważ w dokumencie tym przeliczenie dokonano względem chorych, dla których były dostępne dane (bez uwzględniania chorych z brakiem danych)

¹⁴ obliczone odsetki chorych różnią się w stosunku do tych przedstawionych w EMA 2019, ponieważ w dokumencie tym przeliczenie dokonano względem chorych, dla których były dostępne dane

ADMIRAL [publikacje EMA 2019, PERL 2019, ab. konf. Perl 2020, ab. konf. Perl 2020a, ab. konf. Levis 2020]			
	Umiarkowane: -y	3 (1,2)	0 (0,0)
	Umiarkowane: +6	1 (0,4)	1 (0,8)
	Niekorzystne	26 (10,5)	11 (8,9)
	Niekorzystne: złożone	18 (7,3)	6 (4,8)
	Niekorzystne: del7q	4 (1,6)	0
	Niekorzystne: -7	3 (1,2)	1 (0,8)
	Niekorzystne: del5q	2 (0,8)	1 (0,8)
	Niekorzystne: -5	1 (0,4)	0 (0,0)
	Nieznane ¹⁵	35 (14,2)	23 (18,5)
	Inne	8 (3,2)	8 (6,5)
Wcześniejsza terapia w AML, n (%)	Antracykliny	205 (83,0)	106 (85,5)
	Inhibitory FLT3	32 (13,0)	14 (11,3)
	HSCT	48 (19,4)	26 (21,0)
Odpowiedź na I linię leczenia przed włączeniem do badania, n (%)	Nawrót	149 (60,3)	76 (61,3)
	Choroba pierwotnie oporna na leczenie bez HSCT	98 (39,7)	48 (38,7)
Wybrana chemioterapia ratunkowa według IRT, n (%)	Chemioterapia w wysokich dawkach	149 (60,3)	75 (60,5)
	Chemioterapia w niskich dawkach	98 (39,7)	49 (39,5)
Podtyp mutacji FLT3, n(%)	ITD	215 (87,0)	113 (91,1)
	TKD	21 (8,5)	10 (8,1)
	ITD. i TKD	7 (2,8)	0 (0,0)
	Inna	4 (1,6)	1 (0,8)
Czas trwania choroby [miesiące]	Średnia (SD)	7,37 (7,21)	8,07 (9,67)
	Mediana (min, max)	5,80 (0,6; 65,1)	5,30 (0,5; 52,0)
Wcześniejsza choroba hematologiczna, n (%)	Nie	206 (83,4)	113 (91,1)
	Tak	41 (16,6)	11 (8,9)
Typ przebytej choroby hematologicznej, n (%)	MDS	34 (13,8)	8 (6,5)
	Inna	7 (2,8)	3 (2,4)
Białaczka w obrębie OUN, n (%)	Nie	244 (98,8)	122 (98,4)
	Tak	3 (1,2)	2 (1,6)
Szybko postępująca choroba, n (%)	Nie	133 (53,8)	69 (55,6)
	Tak	113 (45,7)	55 (44,4)
Liczba nawrotów, n (%)	0	96 (38,9)	49 (39,5)
	1	147 (59,5)	72 (58,1)
	2	4 (1,6)	3 (2,4)
	>2	0 (0,0)	0 (0,0)
Liczba nawrotów, średnia (zakres)		1 (0; 2)	1 (0; 2)

¹⁵ wg dokumentu EMA 2019 w grupie GIL i ChR odpowiednio dla 32 (13,0%) chorych i 17 (13,7%) chorych nie było znane ryzyko cytogenetyczne. Nie jest znana przyczyna rozbieżności.

ADMIRAL [publikacje EMA 2019, PERL 2019, ab. konf. Perl 2020, ab. konf. Perl 2020a, ab. konf. Levis 2020]			
Charakterystyka AML, n (%)	Nieleczony nawrót choroby	151 (61,1)	75 (60,5)
	Choroba pierwotnie oporna na leczenie	96 (38,9)	49 (39,5)
Klasyfikacja AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi wg. WHO, n (%)	AML z mutacją NPM1	83 (33,6)	37 (29,8)
	AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją	33 (13,4)	10 (8,1)
	AML z t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1	5 (2,0)	5 (4,0)
	AML z t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214	5 (2,0)	3 (2,4)
	AML z mutacją CEBPA	4 (1,6)	1 (0,8)
	AML z t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL	2 (0,8)	2 (1,6)
	AML z inv(3)(q21q26,2) or t(3;3)(q21;q26,2); RPN1-EVI1	1 (0,4)	0 (0,0)
Klasyfikacja AML wg WHO, n (%)	AML (megakaryoblastyczna) z t(1;22)(p13; q13); RBM15-MKL1	1 (0,4)	0 (0,0)
	Bez mutacji	34 (13,8)	23 (18,5)
	Z mutacjami	30 (12,1)	9 (7,3)
	Ostra białaczka szpikowa	20 (8,1)	10 (8,1)
	Ostra białaczka monoblastyczna / monocytowa	20 (8,1)	14 (11,3)
	AML minimalnie zróżnicowana	16 (6,5)	10 (8,1)
Ostra białaczka erytroidalna, n (%)	Eurytroleukemia	1 (0,4)	2 (1,6)
	Mięsak szpikowy	0 (0,0)	1 (0,8)
Podtyp AML wg klasyfikacji FAB, n (%)	Nieznany	74 (30,0)	25 (20,2)
	M1: Ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzewania	45 (18,2)	35 (28,2)
	M2: AML z cechami dojrzewania ¹⁶	51 (20,6)	17 (13,7)
	M4: Ostra białaczka mielomonocytowa	33 (13,4)	21 (16,9)
	M5: Ostra białaczka monoblastyczna	27 (10,9)	14 (11,3)
	M0: Ostra białaczka szpikowa mało zróżnicowana	15 (6,1)	9 (7,3)
	M6: Ostra białaczka erytroblastyczna	2 (0,8)	3 (2,4)
Odpowiedź na I linię leczenia	Pierwotna oporność bez HSCT	98 (39,7)	48 (38,7)
	Nawrót choroby w czasie 6 mies., po uzyskaniu CRs bez HSCT	67 (27,1)	34 (27,4)
	Nawrót choroby po 6 mies., po uzyskaniu CRs bez HSCT	34 (13,8)	17 (13,7)
	Nawrót choroby w czasie 6 mies., po allogenicznym HSCT	31 (12,6)	17 (13,7)

¹⁶ zgodnie z klasyfikacją FAB typ M2 stanowi AML z cechami dojrzewania, natomiast w publikacji *Perl 2019* określono go jako AML z różnicowaniem

ADMIRAL [publikacje EMA 2019, PERL 2019, ab. konf. Perl 2020, ab. konf. Perl 2020a, ab. konf. Levis 2020]			
	Nawrót po 6 mies., po allogenicznym HSCT	17 (6,9)	8 (6,5)
Odpowiedź na I linię leczenia wraz z wybraną terapią ratunkową, n (%)	Pierwotna oporność na leczenie bez HSCT, chemioterapia w wysokich dawkach	57 (23,1)	28 (22,6)
	Pierwotna oporność na leczenie bez HSCT, chemioterapia w niskich dawkach	41 (16,6)	20 (16,1)
	Nawrót choroby w czasie 6 mies., po uzyskaniu CRc bez HSCT, chemioterapia w wysokich dawkach	40 (16,2)	21 (16,9)
	Nawrót choroby w czasie 6 mies., po uzyskaniu CRc bez HSCT, chemioterapia w niskich dawkach	27 (10,9)	13 (10,5)
	Nawrót choroby po 6 mies., po uzyskaniu CRc bez HSCT, chemioterapia w wysokich dawkach	23 (9,3)	11 (8,9)
	Nawrót choroby w czasie 6 mies., po allogenicznym HSCT, chemioterapia w niskich dawkach	16 (6,5)	9 (7,3)
	Nawrót choroby w czasie 6 mies., po allogenicznym HSCT, chemioterapia w wysokich dawkach	15 (6,1)	8 (6,5)
	Nawrót choroby po 6 mies., po allogenicznym HSCT, chemioterapia w wysokich dawkach	14 (5,7)	7 (5,6)
	Nawrót choroby po 6 mies., po uzyskaniu CRc bez HSCT, chemioterapia w niskich dawkach	11 (4,5)	6 (4,8)
	Nawrót choroby po 6 mies., po allogenicznym HSCT, chemioterapia w niskich dawkach	3 (1,2)	1 (0,8)
	INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Gilterytytib p.o. w dawce początkowej – 120 mg (trzy tabletki po 40 mg) raz na dobę stosowany przez 28 dni (pełny cykl leczenia). Leczenie było kontynuowane do czasu, kiedy chory nie odnosił już korzyści klinicznych lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub w przypadku spełnienia kryterium wykluczającego udział w badaniu.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące przerwy w podawaniu, zmniejszenia lub zwiększenia dawki gilterytynibu.</u></p> <p>Przerwanie leczenia/zmniejszenie dawki zostało oparte na następujących kryteriach: wydłużenie odstępu QTcF, retinopatia, toksyczność niehematologiczna (stopnia 3 lub 4) lub zahamowanie czynności szpiku kostnego. Ponadto dawkowanie mogło być przerwane lub można było zmniejszyć dawkę według uznania badacza, o ile istniała taka konieczność ze względów bezpieczeństwa.</p> <p>Dawkę gilterytynibu można było początkowo zmniejszyć do 80 mg na dobę, a następnie do 40 mg na dobę, jeśli chory odnotował korzyści kliniczne. Niedozwolone było dalsze zmniejszanie dawki (tj. jeśli chory stosował gilterytytib w dawce 40 mg i konieczne było dalsze zmniejszenie dawki, leczenie badane zostało przerwane).</p> <p>Wszyscy chorzy, którzy przerwali leczenie na dłużej niż 14 dni, z wyjątkiem chorych po HSCT, mogli wznowić terapię po konsultacji z lekarzem. Zwiększenie dawki do 200 mg na dobę było dozwolone u chorych otrzymujących dawkę 120 mg na dobę, którzy nie osiągnęli CRc (CR, CRp lub CRi) podczas lub po 1 cyklu, w oparciu o wyniki szpiku kostnego i hematologii. Dalsze zwiększanie dawki nie było dozwolone.</p> <p><u>Wznowienie leczenia po HSCT</u></p> <p>Chory po HSCT mógł wznowić leczenie po 30 – 90 dni po wykonanej transplantacji, które zakończyło się powodzeniem zdefiniowanym jako: ANC $\geq 500/\text{mm}^3$, ilość płytek krwi $\geq 20000/\text{mm}^3$, brak transfuzji krwi, brak ostrego GVHD (stopień II), odnotowana CRc.</p>			

ADMIRAL [publikacje EMA 2019, PERL 2019, ab. konf. Perl 2020, ab. konf. Perl 2020a, ab. konf. Levis 2020]

Interwencja kontrolna: chemioterapia ratunkowa

Wszystkie schematy podawano w cyklach 28-dniowych zgodnie z wytycznymi dotyczącymi przygotowania/podawania produktu do chemioterapii. Opcje chemioterapii ratunkowej ograniczono do następujących:

Chemioterapia niskiej intensywności:

LoDAC - niskie dawki cytarabiny; 40 mg (2x 20mg) s.c. lub i.v. przez 10 dni (od 1. do 10. dnia);

Azacetydyna w dawce 75 mg/m² s.c. lub i.v. przez 7 dni (od 1. do 7. dnia).

Chemioterapia wysokiej intensywności:

MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina):

- Mitoksantron 8 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia);
- Etopozyd 100 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia);
- Cytarabina 1000 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia).

FLAG-IDA (idarubicyna + duże dawki cytarabiny+ fludarabina + czynnik wzrostu kolonii granulocytów):

- Idarubicyna 10 mg/m² i.v. przez 3 dni (od 2. do 4. dnia);
- Cytarabina 2000 mg/m², i.v. przez 5 dni (od 2. do 6. dnia);
- Fludarabina 30 mg/m² i.v. przez 5 dni (od 2. do 6. dnia);
- G-CSF 300 µg/m² s.c. lub i.v. przez 5 dni (od 1. do 5. dnia). Dodatkowo dawkę G-CSF s.c. lub i.v. zalecano po 7 dniach po zakończeniu chemioterapii ratunkowej do momentu osiągnięcia ANC >0,5 x 10⁹/l.

Chorzy, którzy otrzymali 1 cykl MEC lub FLAG-IDA, byli oceniani pod kątem odpowiedzi w 15. dniu lub później zgodnie z wytycznymi. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosiła 20% lub więcej, przy co najmniej 50% redukcji blastów, chory mógł otrzymać drugi cykl tej samej chemioterapii. Jeśli komórkowość szpiku kostnego mieściła się w zakresie od 5% do 20%, badacz decydował, czy chory powinien otrzymać kolejny cykl leczenia. Komórkowość szpiku kostnego na poziomie 5% lub mniej, definiowano jako powrót do zdrowia. Chorzy, którzy osiągnęli CR, CRi lub CRp mogli otrzymać drugi cykl chemioterapii zgodnie z decyzją badacza.

Leczenie wspomagające

Niedozwolone było stosowanie leków indukujących CYP3A4 z wyjątkiem: antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych i przeciwwirusowych, które są standardowo stosowane w celu zapobiegania lub leczenia infekcji. W przypadku stosowania inhibitorów CYP3A4 wskazane było monitorowanie chorych pod kątem działań niepożądanych. Ponadto niedozwolone było stosowanie: leków silnie indukujących lub hamujących P-gp i MATE1, leków celowanych na receptory serotoniny 5HT_{1R}, 5HT_{2BR} oraz nieswoisty receptor sigma.

Dozwolone było stosowanie ww. leków, jeśli były absolutnie niezbędne w opiece nad chorym. Wszelkie inne metody leczenia AML (w tym chemioterapia, radioterapia, chirurgia, immunoterapia lub terapia komórkowa) były zabronione podczas terapii z wyjątkiem hydroksymocznika do 5 g dziennie przez okres do 2 tygodni.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń;
- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie wolne od białaczki;
- wskaźnik transplantacji;
- wskaźnik transfuzji;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dotyczące parametrów farmakokinetycznych;
- wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione łącznie dla badania ADMIRAL oraz badań fazy 1 oraz 1/2;
- wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione łącznie dla grupy stosującej GIL i ChR;
- zdarzenia niepożądane wyrażone w pacjentolatach (dla poszczególnych zdarzeń w obrębie kategorii głównej);
- współwystępowanie mutacji FLT3 z innymi mutacjami – rycina S;
- z *ab. konf Perl 2020* nie ekstrahowano mediany OS w podgrupie chorych wcześniej leczonych/nieleczonych inhibitorami TKI (midostauryną i sorfenibem), ponieważ wyniki te zostały przedstawione w publikacji pełnotekstowej;
- z *ab. konf Perl 2020a* nie ekstrahowano mediany OS (rok po analizie pierwotnej), ponieważ wyniki te zostały przedstawione w publikacji pełnotekstowej;

ADMIRAL [publikacje EMA 2019, PERL 2019, ab. konf. Perl 2020, ab. konf. Perl 2020a, ab. konf. Levis 2020]

- z *ab. konf. Perl 2020a* nie ekstrahowano prawdopodobieństwa 18-miesięcznego OS, ponieważ przedstawiono wyniki 12-,24- i 36-miesięcznego OS w oparciu o publikację pełnotekstową;
- z *ab. konf. Perl 2020a* nie ekstrahowano częstości występowania AE w czasie 12-miesiący badania, ponieważ analiza zawiera szczegółowy, obszerny opis profilu bezpieczeństwa GIL na podstawie publikacji pełnotekstowych;
- z *ab. konf. Levis 2020* nie ekstrahowano % chorych z odpowiedzią CR/CRh, ponieważ nie przedstawiono liczby chorych w każdej z grup terapeutycznych, co uniemożliwia obliczenie częstości występowania zdarzeń;
- z *ab. konf. Levis 2020* nie ekstrahowano mediany OS dla podgrup wyodrębnionych ze względu na stosunek ITD do FLT3 (wysoki/niski), ponieważ dane te opublikowano w publikacji pełnotekstowej.

7.8.2. Badanie CHRYSLIS

Chrysalis [Perl 2017, Altman 2021, ab. konf. Perl 2020]

METODYKA

Badanie jednoramienne, otwarte, fazy I/II wielośrodkowe, międzynarodowe

Z uwagi na kryteria włączenia do analizy w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych z potwierdzoną mutacją genu FLT3, którzy stosowali GIL w dawce 120mg/dobę.

Przydział chorych do grupy: W badaniu wyodrębniono siedem kohort, które przyjmowały różne dawki GIL tj. 20, 40, 80, 120, 200, 300, lub 450 mg. Do każdej z grup włączano co najmniej 3 chorych. Decyzję o zwiększeniu dawki podejmował komitet ds. zwiększania dawki¹⁷ i postępował zgodnie z planem przyspieszonego zwiększania dawki. Zwiększanie dawki trwało do momentu zaobserwowania ≥ 2 przypadków toksyczności limitującej dawkę (DLT) w kohorcie 3-6 chorych. Gdy w grupie stosującej daną dawkę wystąpiły ≥ 2 DLT, następny niższy poziom dawki zostawał uznany za maksymalną dawkę tolerowaną (MTD). Po przeniesieniu do kohorty następnej dawki, dodatkowych chorych włączano do kohort ze zwiększaną dawką, jeśli mediana spadku fosforylacji FLT3 wyniosła $\geq 90\%$ lub jeśli ≥ 1 chory uzyskał całkowitą remisję (CR) lub CR z niepełnym odzyskiem hematologicznym (CRi) lub CR z niepełnym odzyskiem płytek krwi (CRp). Jeśli zaobserwowano ukierunkowane zahamowanie FLT3 lub wystąpiło CR/CRi/CRp i nie zaobserwowano DLT u początkowych trzech chorych, kohorty dawek zostały rozszerzone o ≥ 14 dodatkowych chorych. Na podstawie toksyczności, profilu farmakokinetycznego/farmakodynamicznego i odpowiedzi antyleukemicznej, kohorty dawek 120 i 200 mg zostały dodatkowo rozszerzone i objęły tylko chorych z mutacją FLT3.

Opis utraty chorych z badania: spośród 265 chorych utracono łącznie 234 (88,3%) chorych, 75 (28,3%) chorych z powodu progresji choroby, 44 (16,6%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 34 (12,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 29 (10,9%) chorych z powodu zgonu, 25 (9,4%) chorych z innych powodów, 17 (6,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (3,0%) chorych z powodu nieotrzymania leku oraz 2 (0,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji.

W poszczególnych grupach utracono:

¹⁷ Komitet ds. zwiększania dawki był odpowiedzialny za przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa w określonych punktach czasowych, aby ocenić, czy należy zwiększyć/zmniejszyć dawkę w kolejnej grupie i ustalić, kiedy osiągnięto maksymalną tolerowaną dawkę.

Głoszący członkowie komitetu zwiększania dawki to przedstawiciele Astellas Pharma, Inc. oraz główni badacze z ośrodków badania (lub wyznaczeni podwykonawcy). W razie potrzeby proszono ekspertów-konsultantów o dokonanie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa; konsultanci nie byli uważani za członków komitetu i nie brali udziału w podejmowaniu decyzji dotyczących eskalacji. Przedstawiciele Astellas i ośrodków badawczych byli odpowiedzialni za ocenę i/lub postępowanie zgodnie z zaleceniami komitetu ds. zwiększania dawki. Do członków komisji ds. zwiększania dawki bez prawa głosu mogli zaliczać się członkowie zespołu badawczego Astellas reprezentujący nauki kliniczne, biostatystykę, światowego lidera farmakologii klinicznej, zarządzanie danymi, bezpieczeństwo produktu i nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Chrysalis [Perl 2017, Altman 2021, ab. konf. Perl 2020]

- w grupie GIL 20 mg utracono wszystkich 16 (100,0%) chorych: 7 (43,8%) chorych z powodu progresji choroby, 4 (25,0%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (18,8%) chorych z innych powodów oraz 2 (12,5%) chorych z powodu zgonu;
- w grupie GIL 40 mg utracono wszystkich 18 (100,0%) chorych: 5 (27,8%) chorych z powodu progresji choroby, 5 (27,8%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, po 2 (11,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, z innych powodów oraz z powodu nieotrzymania dawki leku;
- z grupy GIL 80 mg utracono 23 (95,8%) z 24 chorych: 6 (25,0%) chorych z powodu progresji choroby, 5 (20,8%) chorych z powodu zgonu, 4 (16,7%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (16,7%) chorych z innych powodów, po 2 (8,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na udział w badaniu oraz nieotrzymania leku;
- z grupy GIL 120 mg utracono 65 (89,0%) z 73 chorych: 24 (32,9%) chorych z powodu progresji choroby, 17 (23,3%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 9 (12,3%) chorych z innych powodów, 5 (6,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (6,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (2,7%) chorych z powodu zgonu i nieotrzymania dawki leku oraz 1 (1,4%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;
- z grupy GIL 200 mg utracono 88 (80,0%) z 110 chorych: 24 (21,8%) chorych z powodu progresji choroby, 22 (20,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 (13,6%) chorych z powodu zgonu, 10 (9,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (7,3%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 5 (4,5%) chorych z innych powodów, 3 (2,7%) chorych z powodu nieotrzymania dawki leku oraz 1 (0,9%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;
- w grupie GIL 300 mg utracono wszystkich 20 (100,0%) chorych: 8 (40,0%) chorych z powodu progresji choroby, 5 (25,0%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (15,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 (10,0%) chorych z powodu zgonu oraz z innych powodów;
- w grupie GIL 450 mg utracono wszystkich 4 (100,0%) chorych: po 1 (25,0%) chorym z powodu progresji choroby, powodu braku skuteczności leczenia, z powodu zgonu oraz z powodu nieotrzymania dawki leku.

NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: w zależności od punktu końcowego wyniki przedstawiono dla różnych populacji:

- SAF – wszyscy chorzy, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę GIL, (GIL N=252);
- PKAS – subpopulacja SAF, dla której dostępne były wystarczające dane dotyczące stężenia GIL w osoczu, aby umożliwić wyprowadzenie ≥ 1 parametru farmakokinetycznego (GIL N=19);
- FAS – wszyscy włączeni chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i dla których otrzymano ≥ 1 punktów danych po leczeniu (GIL N=249).

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Astellas Pharma, Inc.;

Liczba ośrodków: 28 (USA, Francja, Niemcy, Włochy);

Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji dla chorych, którzy kontynuowali leczenie wynosiła 25,9 tygodnia. Chorych włączano do badania od października 2013 r. do listopada 2015 r., baza danych została zablokowana do ostatecznej analizy w listopadzie 2015 r., korygowanie danych zostało zakończone do maja 2016 r.;

Analiza statystyczna: Zastosowano dwuparametrowy model regresji logistycznej Bayesa do określenia zależności dawka-toksyczność oraz do określenia MTD. Wszystkie zdarzenia niepożądane i laboratoryjne dane kliniczne zostały podsumowane przy użyciu statystyki opisowej. Parametry farmakokinetyczne zostały ocenione względem kohorty i zgłoszone przy użyciu statystyki opisowej, analiza efektów farmakodynamicznych została wykonana za pomocą PIA. Wskaźniki remisji, wskaźniki CRc oraz ORR, czas trwania potwierdzonej odpowiedzi i całkowity czas przeżycia (OS) podsumowano za pomocą statystyk opisowych. Krzywe OS i mediany zmiennych czasu do zdarzenia oszacowano przy użyciu metody Kaplana–Meiera. W celu zbadania związku między poziomem dawki, a odpowiedzią CR, dopasowano model dawka-odpowiedź do binarnej odpowiedzi CR ze statusem mutacji FLT3 oraz pierwszego i drugiego rzędu dawki przekształconej logarytmem, jako niezależne zmienne towarzyszące dla wszystkich chorych z grup eskalacji i ekspansji dawki. Na podstawie tego modelu oszacowano współczynnik CR z dwustronnym 95% przedziałem ufności (CI) dla każdego poziomu dawki.

Podejście do testowania hipotezy: n/d;

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- pierwotna lub wtórna AML;
- stan ogólny chorego wg skali ECOG ≤ 2 ;
- chorzy oporni na ≥ 1 cykl chemioterapii indukcyjnej lub z nawrotem choroby po osiągnięciu remisji wcześniejszym leczeniem;
- poziomy alaniny lub aminotransferazy asparaginianowej w surowicy $\leq 2,5 \times$ GGN;

Chrysalis [Perl 2017, Altman 2021, ab. konf. Perl 2020]

- poziom kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ x GGN lub szacowana szybkość filtracji kłębuszkowej >50 ml/min (wyznaczone na podstawie MDRD);
- całkowita bilirubina $\leq 1,5$ x GGN;
- kobiety niepełne (po menopauzie lub sterylizacji chirurgicznej);
- kobiety w wieku rozrodczym z negatywnym wynikiem testu ciąży podczas wizyty przesiewowej, które zgodziły się na stosowanie dwóch form antykoncepcji w czasie trwania badania;
- mężczyźni, którzy nie oddają nasienia podczas w trakcie terapii GIL.

Kryteria wykluczenia:

- ostra białaczka promielocytowa lub białaczka z udokumentowaną mutacją BCR/ABL;
- klinicznie aktywna białaczka ośrodkowego układu nerwowego lub aktywne nowotwory złośliwe inne niż AML lub zespół mielodysplastyczny;
- wykazywanie podczas badania przesiewowego niehematologicznej toksyczności stopnia ≥ 2 po wcześniejszym leczeniu AML;
- przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) w ciągu 2 miesięcy od pierwszego dnia cyklu 1.;
- utrzymujące się niehematologiczne objawy toksyczności stopnia ≥ 2 związane z przeszczepem;
- wymagająca leczenia reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi;
- zastoinowa niewydolność serca stopnia 3. lub 4. wg skali NYHA;
- przebyta zastoinowa niewydolność serca klasy 3. lub 4. wg skali NYHA*;
- zespół długiego QT w badaniu przesiewowym;
- średnią z trzech powtórzeń QTcF >450 ms podczas badań przesiewowych;
- aktywne niekontrolowane zakażenia (w tym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności).

Dane demograficzne

Parametr		GIL 20 mg	GIL 40 mg	GIL 80 mg	GIL 120 mg	GIL 200 mg	GIL 300 mg	GIL 450 mg
Liczba chorych		16	16	24	70	103	20	3
Mężczyźni, n (%)##		6 (37,5)	11 (68,8)	11 (45,8)	32 (45,7)	52 (50,5)	14 (70,0)	3 (100,0)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		64,5 (58; 71)	62 (54; 66)	62 (47; 70)	59,5 (51; 69)	64 (49; 70)	64 (46; 69)	64 (50; 71)
Ryzyko cytogenetyczne**, n (%)##	Korzystne	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,3)	1 (1,4)	3 (2,9)	0 (0,0)	1 (33,3)
	Umiarkowane	13 (81,3)	5 (31,3)	11 (45,8)	42 (60,0)	64 (62,1)	8 (40,0)	0 (0,0)
	Niekorzystne	2 (12,5)	9 (56,3)	7 (29,2)	12 (17,1)	17 (16,5)	7 (35,0)	2 (66,7)
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [miesiące]		10,6 (7,2; 16,1)	7,1 (5,1; 11,7)	16,8 (8,3; 29)	9,0 (4,7; 16,6)	8,3 (3,9; 13,8)	7,3 (2,7; 16,5)	6,3 (3,5; 11,9)
Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych, n (%)##	0	11 (68,8)	13 (81,3)	15 (62,5)	49 (70,0)	71 (68,9)	18 (90,0)	2 (66,7)
	1	4 (25,0)	2 (12,5)	9 (37,5)	20 (28,6)	29 (28,2)	2 (10,0)	1 (33,3)
	≥ 2	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (1,4)	3 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Linie wcześniejszej terapii AML, n (%)##	1	3 (18,8)	5 (31,3)	5 (20,8)	17 (24,3)	36 (35,0)	7 (35,0)	2 (66,7)
	2	3 (18,8)	1 (6,3)	5 (20,8)	22 (31,4)	28 (27,2)	7 (35,0)	0 (0,0)

Chrysalis [Perl 2017, Altman 2021, ab. konf. Perl 2020]								
	≥3	10 (62,5)	10 (62,5)	14 (58,3)	31 (44,3)	39 (37,9)	6 (30,0)	1 (33,3)
Wcześniejsza terapia TKI, n (%)##	Nie	8 (50,0)	12 (75,0)	19 (79,2)	48 (68,6)	82 (79,6)	18 (90,0)	2 (66,7)
	Tak	8 (50,0)	4 (25,0)	5 (20,8)	22 (31,4)	21 (20,4)	2 (10,0)	1 (33,3)
Zastosowana terapia TKI**, ***, n (%)##	Sorafenib	6 (37,5)	4 (25,0)	5 (20,8)	19 (27,1)	18 (17,5)	1 (5,0)	1 (33,3)
	PLX 3397	2 (12,5)	2 (12,5)	1 (4,2)	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Quizartinib	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	4 (3,9)	1 (5,0)	0 (0,0)
	Crenolanib	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Typ mutacji FLT3#, n (%)##	FLT3-ITD	12 (75,0)	6 (37,5)	10 (41,7)	47 (67,1)	79 (76,7)	8 (40,0)	0 (0,0)
	FLT3-D835	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (4,2)	6 (8,6)	3 (2,9)	1 (5,0)	1 (33,3)
	FLT3-ITD i -D835	1 (6,3)	2 (12,5)	1 (4,2)	3 (4,3)	8 (7,8)	0 (0,0)	1 (33,3)
INTERWENCJA								
<p>Badanie obejmowało siedem kohort, które przyjmowały różne dawki GIL tj. 20, 40, 80, 120, 200, 300 lub 450 mg. Do każdej z grup włączano co najmniej 3 chorych. Gilterytynib przyjmowany był doustnie w postaci tabletek.</p> <p>Interwencja badana: Pierwszy chory był leczony dawką początkową GIL 20 mg/d, jeśli nie wystąpiła toksyczność ograniczająca dawkę, następny chory przyjmował GIL na poziomie następnej dawki 40 mg/d. Zwiększanie dawki ≤80 mg/d trwało do pierwszego wystąpienia DLT lub drugiego wystąpienia zdarzeń niepożądanych drugiego stopnia, które badacz uznał za związane z badanym lekiem (wyjątek stanowiła toksyczność hematologiczna).</p> <p>Przy dawkach GIL >80 mg/d trzech chorych było leczonych przy każdym kolejnym poziomie dawki (120 mg/d, 200 mg/d, 300 mg/d i 450 mg/d), tak, że jeśli nie zaobserwowano DLT przy konkretnej dawce GIL, kolejnych 3 chorych leczono przy pomocy następnej zwiększonej dawki. Jeśli zaobserwowano DLT u 1 z 3 chorych przy danej dawce GIL, 3 dodatkowych chorych włączano do tego samego poziomu dawki. Jeżeli zaobserwowano ≥DLT przy określonym poziomie dawki, ustalono wartość DLT, a następny niższy poziom dawki został ustalony jako MTD.</p> <p>W kohortach ekspansji dawki na każdym poziomie należało włączyć ≥10 chorych z potwierdzeniem występowania mutacji FLT3-ITD. Poziomy dawki GIL ≥120 mg/d zostały dodatkowo rozszerzone, uwzględniając ≥42 chorych z pozytywną mutacją FLT3 na podstawie odpowiedzi anty leukemicznej;</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d;</p>								
PUNKTY KOŃCOWE								
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie dla grupy 120 mg/d; • profil bezpieczeństwa dla wszystkich grup ogółem. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki skuteczności podane dla innych chorych niż stosujący 120 mg/d GIL; • wyniki dotyczące parametrów farmakokinetycznych; • wyniki dla chorych stosujących ≥80 mg/d GIL z tabeli S9; • wyniki dotyczące prawdopodobieństwa DLT z ryciny S1.; • wyniki przedstawione jednostkowo dla pojedynczych chorych z poszczególnymi mutacjami z ryciny S2. i S3; • dane dotyczące skuteczności i przedstawione łącznie dla wszystkich chorych lub dla chorych stosujących GIL ≥80mg/d z tabeli 4. 								

*jeśli przesiewowe badanie echokardiograficzne w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania wskazywało na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) ≥45%

**wartości reprezentują odsetek chorych, którzy otrzymali wcześniej terapię TKI

***chorzy mogli otrzymać więcej niż jedną wcześniejszą terapię TKI

#status mutacji FLT3 został określony przez lokalne laboratorium

##w publikacji *Pearl 2017* wartości wyrażone w procentach były podawane z zaokrągleniem do pełnych wartości

7.8.3. Badanie Yilmaz 2020

Yilmaz 2020	
METODYKA	
<p>W związku z kryterium populacji oraz interwencji, w analizie uwzględniono jedynie dane dla kohorty 2, czyli chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją genu FLT3, którzy stosowali gilterytynib w monoterapii.</p> <p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: chorych leczonych w Centrum Onkologicznym Andersona przy Uniwersytecie w Teksasie (UT/MDACC) pomiędzy listopadem 2006 a grudniem 2019, którzy otrzymywali ≥ 1 terapię opartą o inhibitor FLT3 przydzielono do dwóch kohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>kohorty 1:</u> chorzy leczeni inhibitorami FLT3 w I. linii, a następnie leczeni kolejnym inhibitorem FLT3 w ramach terapii ratunkowej; • <u>kohorty 2:</u> chorzy stosujący pierwszy inhibitor FLT3 w ramach terapii ratunkowej. <p>Skala NOS: ; Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: *;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: MD Anderson Cancer Center Support Grant (CCSG) CA016672, MD Anderson Cancer Center Leukemia SPORE CA100632, Charif Souki Cancer Research Fund, MD Anderson Moon Shots Program.</p> <p>Liczba ośrodków: 1 Centrum Onkologiczne Andersona przy Uniwersytecie w Teksasie (UT/MDACC);</p> <p>Okres obserwacji: b/d;</p> <p>Analiza statystyczna: Zmienne kategoryczne porównywano za pomocą testu chi-kwadrat (χ^2) oraz dokładnego testu Fishera. Zmienne ciągłe testowano za pomocą testu sumy rang Wilcozona. Prawdopodobieństwo OS szacowano na podstawie krzywej Kaplana Meiera, a do porównania OS i EFS między grupami zastosowano test long rank.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: b/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ≥ 18 r.ż.; ⊗ AML z mutacją FLT3-ITD i/lub mutacją FLT3-D835; ⊗ leczenie inhibitorami FLT3 w I. linii lub nawrót/oporność na leczenie; ⊗ stosowanie ≥ 1 terapii opartej o inhibitor FLT3; ⊗ leczenie w Centrum Onkologicznym Andersona przy Uniwersytecie w Teksasie (UT/MDACC) pomiędzy listopadem 2006 a grudniem 2019; ⊗ dozwolone było stosowanie inhibitorów FLT3 w monoterapii, w skojarzeniu z chemioterapią wysokiej i niskiej intensywności (tj. leczenie czynnikiem hipometylującym lub cytarabiną w małych dawkach). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Kohorta 2 ¹⁸
Liczba chorych	183

¹⁸ Odstąpiono od prezentowania danych demograficznych dla kohorty 1 tj. chorych leczonych inhibitorami FLT3 w I. linii, ponieważ wnioskowaną populację stanowią chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie AML. W badaniu nie przedstawiono danych demograficznych dla chorych leczonych wyłącznie gilterytynibem.

<i>Yilmaz 2020</i>		
Wiek, mediana (zakres) [lata]		65 (21; 89)
Wiek ≥60, n (%)		107 (58,5) ¹⁹
Mężczyźni, n (%)		100 (54,6) ²⁰
Wtórna AML, n (%)		44 (24,0)
Kariotyp ²¹ , n (%)	Diploidalny	68 (37,2)
	Monosomia 5/7	16 (8,7)
	Trisomia 8	14 (7,7)
	11q23-rearanżacja	6 (3,3)
	Różny	65 (35,5)
	Niedostateczne metafazy	14 (7,7)
Mutacja ² , n (%)	NPM1	35 (43,2)/N=81
	DNMT3A	21 (30,4)/N=69
	RUNX1	9 (17,6)/N=51
	TET2	8 (25,8)/N=31
	WT1	10 (20,4)/N=49
	CEBPA	10 (14,5)/N=69
	RAS	9 (11,7)/N=77
	TP53	4 (6,3)/N=64
	ASXL1	6 (14,0)/N=43
	IDH1	5 (7,8)/N=64
	IDH2	7 (10,0)/N=70
	PTPN11	4 (6,3)/N=64
	GATA2	1 (2,0)/N=49
KIT	3 (4,5)/N=67	
Terapie FLT3 w I. linii leczenia	FLT3 + chemioterapia wysokiej intensywności	0 (0,0)
	FLT3 + chemioterapia niskiej intensywności	0 (0,0)
	FLT3 w monoterapii	0 (0,0)
Liczba stosowanych terapii przed pierwszą ekspozycją na inhibitor FLT3, n ²²		2
Ogółem, n		301

¹⁹ W publikacji przedstawiono odsetek 60%. Nieznana jest przyczyna rozbieżności.

²⁰ W publikacji przedstawiono odsetek 60%. Nieznana jest przyczyna rozbieżności.

²¹ Kariotyp i mutacje określone na podstawie badań szpiku kostnego przed pierwszą ekspozycją na inhibitor LT3

²² W Tabeli nie przedstawiono informacji czy liczba ta dotyczy średniej, mediany czy innego parametru.

Yilmaz 2020		
Całkowita liczba ekspozycji (zdarzeń) na FLT3 w leczeniu ratunkowym	FLT3 + chemioterapia wysokiej intensywności, n (%) ²³	43 (14,3)
	FLT3 + chemioterapia niskiej intensywności, n (%) ⁵	113 (37,5)
	FLT3 w monoterapii, n (%) ⁵	145 (48,2)
Całkowita liczba ekspozycji (zdarzeń) na leczenie sekwencyjne FLT3, n		118
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Do analizy włączono chorych stosujących inhibitory FLT3, w tym m.in. sorafenib, midostaurynę, quizartynib, gilterytynib i crenolanib. Większość terapii (87%) stosowano w ramach badań klinicznych, pozostali chorzy stosowali inhibitory FLT3 poza protokołem.</p> <p>W badaniu chorzy stosowali GIL w monoterapii lub skojarzeniu. Wyniki dla GIL wśród chorych z R/R AML przedstawiono dla 13 chorych, w tym dla 11 chorych leczonych GIL w monoterapii oraz 2 chorych leczonych GIL w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Nie przedstawiono dokładnego dawkowania GIL, przy czym z informacji zawartych w suplemencie wynika, iż 10 chorych z R/R AML było leczonych w ramach badania I/II fazy (NCT02014558) <i>CHRYSA LIS</i>. Badanie obejmowało siedem kohort, które przyjmowały różne dawki GIL w monoterapii tj. 20, 40, 80, 120, 200, 300 lub 450 mg. Nie określono którą kohortę z badania <i>CHRYSA LIS</i> uwzględniono w retrospektywnej analizie.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie dla grupy 120 mg/d; ⊗ profil bezpieczeństwa dla wszystkich grup ogółem. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla chorych leczonych inhibitorami FLT3 w I. linii (populacja niezgodna z wnioskowaną); ⊗ wyniki zbiorcze dla różnych inhibitorów FLT3 oraz terapii innych niż gilterytynib; ⊗ wyników dla gilterytynibu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. 		

²³ Liczba zdarzeń/całkowita liczba zdarzeń.

7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 76.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Altman 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSA LIS</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych informacji dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa względem publikacji pełnotekstowych.	Altman J. K., Perl A. E., Cortes J. E. i in., <i>Antileukemic activity and tolerability of ASP2215 80mg and greater in FLT3 mutation-positive subjects with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: results from a phase 1/2, open-label, dose-escalation/dose-response study</i> , Blood 2015, 126(23): 321
ab. konf. Altman 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSA LIS</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych informacji dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa względem publikacji pełnotekstowych.	Altman J. K., Perl A. E., Cortes J. E. i in., <i>Deep molecular response to gilteritinib to improve survival in FLT3 mutation-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia</i> , J Clin Oncol 2017, 35(15_suppl): 7003
ab. konf. Canaani 2016	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny do badania <i>CHRYSA LIS</i> nie przedstawiający wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa gilterytynibu.	Canaani J., Rea B., Sargent R. i in., <i>Differentiation response to gilteritinib (ASP2215) in relapsed/refractory FLT3 mutated acute myeloid leukemia patients is associated with co-mutations in NPM1 and DNMT3A</i> , In Haematologica 2016, 101: 42
ab. konf. Cella 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania ADMIRAL. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych danych względem włączonego abstraktu ab. konf. Cella 2019a.	Cella D., Ritchie E., Fabbiano F. i in., <i>The relationship between patient-reported outcomes and clinical outcomes in patients with FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia: Results from the phase 3 admiral study</i> , HemaSphere (2020) 4 Supplement 1 (238)
ab. konf. Cella 2020a	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania ADMIRAL, w którym oceniano korelację pomiędzy pozycjami w podskalach jakości życia. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa gilterytynibu.	Cella D., Corredoira L., Ivanescu C. i in., <i>Psychometric analysis of patient-reported outcome measures in FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia</i> , Value in Health (2020) 23 Supplement 1 (S83)
ab. konf. Cella 2020b	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania ADMIRAL, w którym analizowano użyteczność stanów zdrowia.	Cella D., Qi C.Z., Yang H. i in., <i>Estimation of health state utilities in FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia</i> , Value in Health (2020) 23 Supplement 1 (S77-S78)
ab. konf. Cella 2020c	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania ADMIRAL. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych danych względem włączonego abstraktu ab. konf. Cella 2019a.	Cella D., Ritchie E., Fabbiano F. i in., <i>The relationship between patient-reported outcomes and clinical outcomes in patients with FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia: results from the phase 3 admiral study</i> , HemaSphere 2020, 4, 238
ab. konf. Cella 2020d	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania ADMIRAL. W	Cella D., Ritchie E., Fabbiano F. i in., <i>Relationship between patient-reported</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych danych względem włączonego abstraktu ab. konf. Cella 2019a.	<i>outcomes and clinical out-comes in patients with FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia: results from the ADMIRAL study</i> , SO: Swiss medical weekly 2020, VL: 150, SUPPL 247, PG: 15S
ab. konf. Cortes 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania porównującego skuteczność stosowania gilterytynibu, azacytydyny oraz gilterytynibu w skojarzeniu z azacytydyną u chorych z N/O ostrą białaczką szpikową. Abstrakt stanowi opis metodyki oraz zapowiedź badania. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa gilterytynibu.	Cortes J. E., Altman J., Ritchie E. K. i in., <i>A phase II/III, multicenter, open-label, 3-arm study of gilteritinib, gilteritinib plus azacitidine, or azacitidine alone in the treatment of newly diagnosed FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia (AML) patients ineligible for intensive induction chemotherapy</i> , Journal of Clinical Oncology 2017, (35)
ab. konf. Jessica 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSALIS</i> , w którym przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności łącznie dla dawek 120 i 200 mg. W abstrakcie nie przedstawiono również wyników dotyczących bezpieczeństwa gilterytynibu.	Jessica A., Perl A., Cortes J. i in., <i>Deep Molecular Response To Gilteritinib Improves Survival In Flt3 Mutation-Positive Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia</i> , In Haematologica 2017, 102: 6
ab. konf. Levis 2017	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny do badań oceniających potencjalne interakcje lek-gilterytynib u zdrowych osób oraz chorych z nawrotową/oporną na leczenie AML.	Levis M., Smith C., Litzow M. i in., <i>Drug-Drug Interaction Potential Of Gilteritinib In Healthy Subjects And Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia</i> , In Haematologica 2017, 102: 386
ab. konf. Levis 2019	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca metodyki badania RCT, podwójnie zaślepionego, porównującego skuteczność GIL vs. PLC u chorych z AML z mutacją FLT3. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa gilterytynibu.	Levis M. J., Hamadani M., Logan B. R. i in., <i>A Phase 3 Trial of Gilteritinib As Maintenance Therapy after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with FLT3-ITD+ AML</i> , Journal of Clinical Oncology 2019, 36, no. 15_suppl
ab. konf. Luger 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania RCT fazy II porównujący skuteczność gilterytynibu i midostauryny u chorych z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3. Abstrakt stanowi opis metodyki i zapowiedź w badaniu. Brak wyników dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa gilterytynibu.	Luger S. M., Sun Z., Loghavi S. i in., <i>Phase II Randomized Trial of Gilteritinib Vs Midostaurin in Newly Diagnosed FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML)</i> , Blood 2019, 134 (Supplement_1): 1309
ab. konf. Pandya 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania ADMIRAL. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowych, za	Pandya B.J., Qi C.Z., Yang H. i in., <i>Comparison of gilteritinib and salvage chemotherapy in FLT3-mutated acute myeloid leukemia on the number needed to treat for various clinical outcomes: A</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wyjątkiem parametrów NNT, które obliczano samodzielnie w ramach analizy.	<i>secondary analysis of the admiral trial</i> , Blood (2020) 136 (Supplement 1): 7
ab. konf. Papayannidis 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania retrospektywnego z udziałem chorych z N/O AML. W abstrakcie nie przedstawiono informacji ilu chorych stosowało gilterytynib. Wyniki analizy przeprowadzono zbiorczo dla chorych stosujących leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (kwizartinib, gilterytynib, sorafenib, ponatinib, midostauryna).	Papayannidis C., Marconi G., De Polo S. i in., <i>Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) in Relapsed/Refractory (RR) Patients with FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia (AML) Confer Better Survival than Chemotherapy</i> , Due to a Better Safety Profile, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2018, 18: S200
ab. konf. Perl 2016a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSA LIS</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych informacji dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa względem publikacji pełnotekstowych.	Perl A. E., Altman J. K., Cortes J. E. i in., <i>Final results of the chrysalis trial: a first-in-human phase 1/2 dose-escalation, dose-expansion study of gilteritinib (ASP2215) in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia (R/R AML)</i> , Blood. Conference, 128 (22): 1069.
ab. konf. Perl 2016b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny będący opisem metodyki badania oraz jego zapowiedzią. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa gilterytynibu.	Perl A. E., Cortes J. E., Strickland S. A. i in., <i>A phase 3, open-label, randomized study of the FLT3 inhibitor gilteritinib versus salvage chemotherapy in adults with first relapse or primary refractory FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia</i> , Journal of Clinical Oncology 2016, 34(15_suppl): TPS7072-TPS7072
ab. konf. Perl 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ADMIRAL</i> będący opisem metodyki badania oraz jego zapowiedzią. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa gilterytynibu.	Perl A. E., Cortes J. E., Strickland S. A. i in., <i>An open-label, randomized phase III study of gilteritinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia</i> , Journal of Clinical Oncology 2017, 35(15)
ab. konf. Perl 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ADMIRAL</i> . Brak dodatkowych informacji względem publikacji pełnotekstowych.	Perl A.E., Martinelli, G., Cortes, J. i in., <i>Gilteritinib significantly prolongs overall survival in patients with FLT3-mutated (FLT3mut+) relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML): Results from the Phase III ADMIRAL trial</i> , Cancer Research 2019, AACR Annual Meeting 2019, 79(13)
ab. konf. Richie 2019	Niewłaściwa metodyka	W treści abstraktu przedstawiono te same informacje, które znajdują się w ab. Konf Cella 2019a, który został włączony do niniejszej analizy.	Richie E.K., Cella D., Fabbiano F. i in., <i>The Relationship between Hospitalization and Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients with FLT3-Mutated (FLT3mut+) Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from the Phase 3 Admiral Study</i> , 613.Acute Myeloid Leukemia: Clinical Studies 2019
ab. konf. Smith 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSA LIS</i>	Smith C. C., Levis M. J., Litzow M. R. i in., <i>Pharmacokinetic profile and</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dotyczący profilu farmakokinetycznego i efektów farmakodynamicznych gilterytynibu. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa.	<i>pharmacodynamic effects of ASP2215, a selective, potent inhibitor of FLT3/AXL, in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: results from a first-in-human phase 1/2 study</i> , Blood 2015, 126 (23): 4836
<i>ab. konf. Smith 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania ADMIRAL, w której oceniano częstość występowania określonych mutacji w momencie nawrotu choroby.	Smith C.C., Levis M.J., Perl A.E., <i>Emerging Mutations at Relapse in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Received Gilteritinib Therapy in the Phase 3 Admiral Trial</i> , Blood (2019) 134 (Supplement_1): 14
<i>ab. konf. Wang 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący metodyki badania RCT, którego celem jest ocena leczenia gilterytynibem w porównaniu z chemioterapią ratunkową. Do badania włączono chorych z N/O ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa gilterytynibu.	Wang J., Li J., Tantiworawit A. i in., <i>A phase III randomized study of gilteritinib versus salvage chemotherapy in FLT3 mutation-positive subjects with relapsed or refractory acute myeloid leukemia</i> , Annals of Oncology 2018, 29 (Supplement 9): ix92
<i>ab. konf. Yilmaz 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania Yilmaz 2021. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Yilmaz M., Alfayez M., Kadia T.M. i in., <i>Outcomes with sequential FLT3-inhibitor (FLT3i) based therapies in patients (PTS) with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) exposed to prior FLT3i based therapies</i> , Blood (2020) 136 (Supplement 1): 22–24
<i>ab. konf. Zeidan 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego, retrospektywnego Streamline. Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy.	Zeidan A.M., Gilligan A.M., Gautam S. i in., <i>Streamline-retrospective cohort study of relapsed or refractory(r/r) Flt3-mutated acute myeloid leukemia (AML): Real-worldtreatment, testing patterns, and outcomes</i> , Blood (2020) 136 (Supplement 1): 30–31
Abbas 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Abbas H. A., Alfayez M., Daver N. i in., <i>Midostaurin In Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review And Patient Selection</i> , Cancer Management and Research 2019, 11: 8817-8828
Antar 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Antar A. I., Otrock Z. K., Jabbour E. i in., <i>FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions</i> , Leukemia 2020, 34: 682-696
Bazarbachi 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bazarbachi A. H., Al Hamed R., Malard F. i in., <i>Allogeneic transplant for FLT3-ITD mutated AML: a focus on FLT3 inhibitors before, during, and after transplant</i> , Therapeutic advances in hematology 2019, 10: 2040620719882666

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Bertoli 2020	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>DATAMIL</i> (rejestr) przeprowadzono z udziałem chorych z nawrotową i oporną na leczenie AML z mutacją genu FLT3, spośród których 19,4% chorych stosowało leki z grupy inhibitorów FLT3. Jedynie 11 chorych stosowało GIL, przy czym do analizy skuteczności nie włączono wyników dla tej interwencji.	Bertoli S., Dumas P. Y., Bérard E. i in., <i>Outcome of Relapsed or Refractory FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia Before Second-Generation FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors: A Toulouse-Bordeaux DATAML Registry Study</i> , <i>Cancers</i> 2020, 12(4): 773
Bohl 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bohl S. R., Bullinger L., Rücker F. G., <i>New targeted agents in acute myeloid leukemia: new hope on the rise</i> , <i>International journal of molecular sciences</i> 2019, 20(8): 1983
Chew 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Chew S., Mackey M.C., Jabbour E. i in., <i>Gilteritinib in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation</i> , <i>Therapeutic Advances in Hematology</i> (2020) 11. Date of Publication: 2020
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> , <i>Pharmacotherapy, The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy</i> 2018, 38(11): 1143-1154
Dhillon 2019	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Dhillon S., <i>Gilteritinib: first global approval</i> , <i>Drugs</i> 2019, 79(3): 331-339
DiNardo 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	DiNardo C., <i>Which novel agents hold the greatest promise in AML?</i> , <i>Best Practice & Research Clinical Haematology</i> 2019, 101106
Dumas 2020	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania obserwacyjnego, retrospektywnego <i>DATAML</i> . W badaniu nie przedstawiono wyników dla gilterytynibu stosowanego we wnioskowanej populacji.	Dumas P.Y., Bertoli S., Bérard E. i in., <i>Real-World Outcomes of Patients with Refractory or Relapsed FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia: A Toulouse-Bordeaux DATAML Registry Study</i> . <i>Cancers (Basel)</i> . 2020 Jul 24;12(8):2044
Elshoury 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Elshoury A., Przespolewski A., Baron J. i in., <i>Advancing treatment of acute myeloid leukemia: the future of FLT3 inhibitors</i> , <i>Expert review of anticancer therapy</i> 2019, 19(3): 273-286
Fakih 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	El Fakih R., Rasheed W., Hawsawi Y. i in., <i>Targeting FLT3 mutations in acute myeloid leukemia</i> , <i>Cells</i> 2018, 7(1): 4
Fiorentini 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Fiorentini A., Capelli D., Saraceni F. i in., <i>The Time Has Come for Targeted Therapies for AML: Lights and Shadows</i> . <i>Oncol Ther.</i> 2020 Jun;8(1):13-32
Gorcea 2018	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Gorcea C. M., Burthem J., Tholouli E., <i>ASP2215 in the treatment of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: background and design of the ADMIRAL trial</i> , Future Oncology 2018, 14(20): 1995-2004
Hassanein 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Hassanein M., Almahayni M. H., Ahmed S. O. i in., <i>FLT3 inhibitors for treating acute myeloid leukemia</i> , Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2016, 16(10): 543-549
Kang 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kang C., Blair H.A., <i>Gilteritinib: A Review in Relapsed or Refractory FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukaemia</i> . Target Oncol. 2020 Oct;15(5):681-689
Kantarjian 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kantarjian H., <i>Acute myeloid leukemia—major progress over four decades and glimpses into the future</i> , American journal of hematology 2016, 91(1): 131-145
Kasi 2016	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku	Kasi P. M., Litzow M. R., Patnaik M. M. i in., <i>Clonal evolution of AML on novel FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) inhibitor therapy with evolving actionable targets</i> , Leukemia research reports 2016, 5: 7-10
Kennedy 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kennedy V.E., Smith C.C., <i>FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies</i> . Front Oncol. 2020 Dec 23;10:612880
Kucukyurt 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kucukyurt S., Eskazan A. E., <i>New drugs approved for acute myeloid leukaemia in 2018</i> , British journal of clinical pharmacology 2019, 85(12): 2689-2693
Lai 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Lai C., Doucette K., Norsworthy K., <i>Recent drug approvals for acute myeloid leukemia</i> , Journal of hematology & oncology 2019, 12(1): 100
Larrosa-Garcia 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Larrosa-Garcia M., Baer M. R., <i>FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: current status and future directions</i> , Molecular cancer therapeutics 2017, 16(6): 991-1001
Levis 2018	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca opracowania czułego i specyficznego testu na obecność małej liczby przetrwałych w organizmie komórek nowotworowych przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji.	Levis M. J., Perl A. E., Altman J. K. i in., <i>A next-generation sequencing-based assay for minimal residual disease assessment in AML patients with FLT3-ITD mutations</i> , Blood advances 2018, 2(8): 825-831
Levis 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Levis M., Perl A. E., <i>Gilteritinib: potent targeting of FLT3 mutations in AML</i> , Blood Advances 2020, 4(6): 1178-1191

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Ling 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Ling Y., Xie Q., Zhang Z. i in., <i>Protein kinase inhibitors for acute leukemia</i> , Biomarker research 2018, 6(1): 8
McMahon 2019a	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	McMahon C. M., Perl A. E., <i>Gilteritinib for the treatment of relapsed and/or refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia</i> , Expert review of clinical pharmacology 2019, 12(9): 841-849
McMahon 2019b	Niewłaściwa metodyka	Badanie kliniczno-patologiczne chorych z badania CHRYSA LIS nie przedstawiające wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa gilterytynibu.	McMahon C. M., Canaani J., Rea B. i in., <i>Gilteritinib induces differentiation in relapsed and refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia</i> , Blood advances 2019, 3(10): 1581
Medeiros 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Medeiros B. C., <i>Is there a standard of care for relapsed AML?</i> , Best Practice & Research Clinical Haematology 2018, 31(4): 384-386
Mims 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Mims A. S., Blum W., <i>Progress in the problem of relapsed or refractory acute myeloid leukemia</i> , Current opinion in hematology 2019, 26(2): 88-95
Mosquera Orgueira 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Mosquera Orgueira A., Bao Pérez L., Mosquera Torre A. i in., <i>FLT3 inhibitors in the treatment of acute myeloid leukemia: current status and future perspectives</i> . Minerva Med. 2020 Oct;111(5):427-442
Papadantonakis 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Papadantonakis N., Erba H. P., <i>Recently approved molecularly targeted therapies in AML</i> , Advances in Cell and Gene Therapy 2019, e76
Papadantonakis 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Papadantonakis N., Erba H.P. i in., <i>Recently approved molecularly targeted therapies in AML</i> , Adv Cell Gene Ther. 2020;3:e76
Perl 2019a	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Perl A. E., <i>Availability of FLT3 inhibitors: how do we use them?</i> , Blood 2019, 134(9): 741-745
Phoompoung 2020	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym oceniano częstość występowania inwazyjnych infekcji grzybami pleśniowymi u chorych na AML. Jedynie 8 chorych z oporną/nawrotową AML stosowało gilterytynib.	Phoompoung P., Henry B., Daher-Reyes G. i in., <i>Invasive Mold Infections in FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia</i> . Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Oct 29:S2152-2650(20)30581-4
Rashidi 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Rashidi A., Weisdorf D. J., Bejanyan N., <i>Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults</i> , British journal of Haematology 2018, 181(1): 27-37
Reed 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Reed D.R., Sen J.M., Pierce E.J. i in., <i>Gilteritinib: An FMS-like tyrosine kinase 3/AXL tyrosine kinase inhibitor for the treatment of relapsed or refractory acute</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>myeloid leukemia patients. J Oncol Pharm Pract. 2020 Jul;26(5):1200-1212</i>
<i>Roskoski 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Roskoski R. Jr., <i>The role of small molecule Flt3 receptor protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Flt3-positive acute myelogenous leukemias. Pharmacol Res. 2020 May;155:104725</i>
<i>Saleh 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Saleh K., Khalifeh-Saleh N., Kourie H.R., <i>Acute myeloid leukemia transformed to a targetable disease. Future Oncol. 2020 May;16(14):961-972</i>
Sami 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Sami S. A., Darwish N. H., Barile A. N. i in., <i>Current and Future Molecular Targets for Acute Myeloid Leukemia Therapy, Current Treatment Options in Oncology 2020, 21(1): 1-16</i>
<i>Scholl 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Scholl S., Fleischmann M., Schnetzke U. i in., <i>Molecular Mechanisms of Resistance to FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Ongoing Challenges and Future Treatments. Cells. 2020 Nov 17;9(11):2493</i>
Short 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Short N. J., Kantarjian H., Ravandi F. i in., <i>Emerging treatment paradigms with FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia, Therapeutic advances in hematology 2019, 10: 2040620719827310</i>
Sidaway 2020	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania <i>ADMIRAL</i> .	Sidaway P., <i>Gilteritinib improves outcomes in AML, Nature Reviews Clinical Oncology 2020, 17(2): 69-69</i>
Stahl 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Stahl M., Lu B. Y., Kim T. K. i in., <i>Novel therapies for acute myeloid leukemia: are we finally breaking the deadlock?, Targeted oncology 2017, 12(4): 413-447</i>
Stahl 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, wielośrodkowe i międzynarodowe, w którym analizowano cechy oraz parametry kliniczne chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, u których przeprowadzono zabieg HSCT po terapii ratunkowej. W publikacji nie przedstawiono informacji czy chorzy posiadali mutację genu FLT3, która jest przedmiotem niniejszej analizy. Ponadto tylko 1 chory stosował gilterytynib.	Stahl M., DeVeaux M., Montesinos P. i in., <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Following the Use of Hypomethylating Agents among Patients with Relapsed or Refractory AML: Findings from an International Retrospective Study, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2018, 24(8): 1754-1758</i>
Stein 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Stein E. M., <i>Molecularly targeted therapies for acute myeloid leukemia, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015, 1: 579-583</i>
Stein 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Stein E. M., DiNardo C. D., Pollyea D. A. i in., <i>Response kinetics and clinical benefits of non-intensive AML therapies</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>in the absence of morphologic response</i> , Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2019
Stone 2017	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badań dotyczący stosowania inhibitorów FLT3 w skojarzeniu z chemioterapią ratunkową.	Stone R. M., <i>3+ 7+ FLT3 inhibitors: 1+ 1≠ 2</i> , Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2017, 129(9): 1061-1062
Stone 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Stone R. M., <i>What FLT3 inhibitor holds the greatest promise?</i> , Best Practice & Research Clinical Haematology 2018, 31(4): 401-404
Tiong 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Tiong I. S., Wei A. H., <i>New drugs creating new challenges in acute myeloid leukemia</i> , Genes, Chromosomes and Cancer 2019, 58(12): 903-914
Tzogani 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Tzogani K., Røshol H., Olsen H. H. i in., <i>The European Medicines Agency Review of Gilteritinib (Xospata) for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia with an FLT3 Mutation</i> , The Oncologist 2020
Usuki 2018	Niewłaściwa populacja	Badanie fazy 1 dotyczące gilterytynibu stosowanego u chorych z N/O ostrą białaczką z mutacją genu FLT-3 w populacji japońskiej. Chorzy stosowali różne schematy leczenia, ponieważ faza ta posłużyła do wyznaczenia optymalnej dawki leku zalecanego w fazie 2 badania. Jedynie dla 16 chorych ustalono obecność mutacji genu FLT3, przy czym u 11 chorych wynik testu na obecność FLT3 był ujemny, a u pozostałych 5 dodatni.	Usuki K., Sakura T., Kobayashi Y. i in., <i>Clinical profile of gilteritinib in Japanese patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: An open-label phase 1 study</i> , Cancer science 2018, 109(10): 3235-3244
Wang 2019a	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Wang E. S., <i>Incorporating FLT3 inhibitors in the frontline treatment of FLT3 mutant acute myeloid leukemia</i> , Best Practice & Research Clinical Haematology 2019
Wang 2019b	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Wang E. S., <i>Gilteritinib for the treatment of patients with FLT3 mutated relapsed or refractory acute myeloid leukemia</i> , Expert Review of Precision Medicine and Drug Development 2019, 4(3): 105-112
Weis 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Weis T. M., Marini B. L., Bixby D. L. i in., <i>Clinical considerations for the use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia</i> , Critical reviews in oncology/hematology 2019
Wu 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Wu M., Li C., Zhu X., <i>FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia</i> , Journal of

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			hematology & oncology 2018, 11(1): 1-11
Yuan 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Yuan T., Qi B., Jiang Z. i in., <i>Dual FLT3 inhibitors: Against the drug resistance of acute myeloid leukemia in recent decade</i> , European journal of medicinal chemistry 2019, 178: 468-483
Zhao 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Zhao J., Song Y., Liu D., <i>Gilteritinib: a novel FLT3 inhibitor for acute myeloid leukemia</i> , Biomarker research 2019, 7(1): 19
Zhao 2019_corre	Niewłaściwa metodyka	Korekta do przeglądu niesystematycznego	Zhao J., Song Y., Liu D., <i>Correction to: Gilteritinib: a novel FLT3 inhibitor for acute myeloid leukemia</i> , Biomarker research 2019, 7(1): 1-1

7.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 77.
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 78.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		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 Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo 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 Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak 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 Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
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 obniżyć 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 79.

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 80.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 81.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)

	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 82.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	b) łączenie zapisów	*
	c) raportowane przez chorego	
	d) nie określono	
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*
	b) nie	
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	d) nie określono	

Tabela 83.
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 • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	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.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
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)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
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)	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)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 84.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

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

Tabela 87.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <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 	
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	
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	
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 umożliwiającą wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	
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 (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	

8. Spis tabel

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	22
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	32
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	36
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>ADMIRAL</i> wg zaleceń Cochrane	51
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	54
Tabela 7. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>.....	60
Tabela 8. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	66
Tabela 9. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>.....	71
Tabela 10, Czas przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	74
Tabela 11. Wskaźnik przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	76
Tabela 12. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>.....	79
Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>ADMIRAL</i> po zmianie dawki gilterytynibu.....	85
Tabela 14. Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	87
Tabela 15. Czas do osiągnięcia złożonej odpowiedzi na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	88
Tabela 16, Czas trwania przeżycia wolnego od białaczki na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	89

Tabela 17. Wskaźnik transplantacji na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	91
Tabela 18. Wskaźnik transfuzji	92
Tabela 19. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L	93
Tabela 20. Czas do ostatecznego pogorszenia się jakości życia	95
Tabela 21. Częstość występowania poprawy lub utrzymywania się wyniku wg kwestionariusza jakości życia	99
Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi na podstawie badania <i>Yilmaz 2020</i> ..	103
Tabela 23. Częstość występowania zgonów	105
Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związanych z badanym lekiem prowadzących do zgonu na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>*	107
Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prawdopodobnie związanych z badanym lekiem na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>*	110
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prawdopodobnie związane z badanym lekiem na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>*	113
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzących do wycofania terapii na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>*	117
Tabela 28. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	121
Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>**	126
Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>* w czasie 30 dni od rozpoczęcia badania	136

Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>* w czasie 30 dni od rozpoczęcia badania	140
Tabela 32. Parametry laboratoryjnych na podstawie badania <i>ADMIRAL</i>	144
Tabela 33. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Xospata® na podstawie dokumentu <i>EMA AR 2019</i>.....	145
Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xospata® stosowanym w monoterapii* oraz po jego wprowadzeniu do obrotu	151
Tabela 35. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xospata® stosowanym w monoterapii* oraz po jego wprowadzeniu do obrotu	158
Tabela 36. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych gilterytynibem	160
Tabela 37. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xospata®	161
Tabela 38. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	184
Tabela 39. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	186
Tabela 40. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	186
Tabela 41. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>.....	188
Tabela 42. Częstość występowania zaniku mutacji FLT3-ITD. na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>.....	190
Tabela 43. Częstość występowania zgonu na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	191
Tabela 44. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	192

Tabela 45. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>.....	193
Tabela 46. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	195
Tabela 47. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z redukcją dawki i prowadzących do przerwania udziału w badaniu zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	196
Tabela 48. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	196
Tabela 49. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	202
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	203
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	204
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	205
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń psychicznych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	207
Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>.....	208
Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń oka zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	209
Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń serca zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	210

Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	212
Tabela 58. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	213
Tabela 59. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	215
Tabela 60. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	218
Tabela 61. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	219
Tabela 62. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>.....	220
Tabela 63. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	222
Tabela 64. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	223
Tabela 65. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	223
Tabela 66. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	225
Tabela 67. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSALIS</i>	227
Tabela 68. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla gilterytynibu w populacji docelowej	229

Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla gilterytynibu	233
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla gilterytynibu	233
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla CLAG-M/CLAG	234
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla CLAG-M/CLAG	235
Tabela 73. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	236
Tabela 74. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	237
Tabela 75. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	239
Tabela 76. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów	257
Tabela 77. Kryteria Cook.....	267
Tabela 78. Skala AMSTAR 2.....	267
Tabela 79. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	268
Tabela 80. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	269
Tabela 81. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	269
Tabela 82. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	270
Tabela 83. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	271
Tabela 84. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	272
Tabela 85. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	273

Tabela 86. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....273

Tabela 87. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*274

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla gilterytynibu ...26

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji w celu wykonania porównania pośredniego gilterytynibu z CLAG-M27

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Xospata® (gilterytynib) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
Ben-Batalla 2013	Ben-Batalla I, Schultze A, Wroblewski M. i in., <i>Axl, a prognostic and therapeutic target in acute myeloid leukemia mediates paracrine crosstalk of leukemia cells with bone marrow stroma</i> . Blood. 2013;122:2443-52.
Buyse 2011	Buyse M., Michiels S., Squifflet, P., i in. <i>Leukemia-free survival as a surrogate end point for overall survival in the evaluation of maintenance therapy for patients with acute myeloid leukemia in complete remission</i> . Haematologica, 2011, 96(8):1106-1112
Cella 2012	Cella D., Jensen S.E., Webster K. i in., <i>Measuring health-related quality of life in leukemia: the Functional Assessment of Cancer Therapy--Leukemia (FACT-Leu) questionnaire</i> , Value Health. 2012 Dec;15(8):1051-8
Cheson 2003	Cheson B. Bennett J., Kopecky K. I in., <i>Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia</i> , J Clin Oncol 2003; 21(24):4642-9.
ChPL Xospata®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xospata®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 2.06.2020 r.)
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 27.05.2020 r.)
ESMO 2020	Heuser M., Ofran Y., Boissel N. i in., <i>Acute myeloid in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Annals of Oncology 2020
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> , Leukemia (2016) 30, 521-525
EuroQol	Europejska organizacja rozwijająca i dystrybuująca instrumenty do pomiaru jakości życia, https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/ (data dostępu: 28.04.2020 r.)
FDA 2018a	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics</i> , Guidance for Industry, 2018, 1-19
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</i> , Draft Guidance, 2018, 1-6
Herdman 2011	Herdman M., Gudex C., Lloyd A., i in., <i>Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L)</i> , Qual Life Res (2011) 20:1727–1736
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 24.04.2020 r.)
Hong 2008	Hong CC, Lay JD, Huang JS, Cheng AL, Tang JL, Lin MT, et al. Receptor tyrosine kinase AXL is induced by chemotherapy drugs and overexpression of AXL confers drug resistance in acute myeloid leukemia. Cancer Lett. 2008;268:314-24

Odwołanie	Opis bibliograficzny
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.
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> . Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2005,61(3): 687-694
Jani 2004	Jani A.B., Myriantopoulos L. Vijayakumar S. <i>The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy</i> . Cancer investigation, 2004, 22 (2): 262-270.
Konig 2015	Konig H, Levis M. <i>Targeting FLT3 to treat leukemia</i> . Expert Opin Ther Targets. 2015: 19:37-54.
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2020 – December 23, 2019, 1-139
NHS 2020	Innes A., Easdale S., Khwaja A. i in., <i>Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines, Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 2: Acute Myeloid Leukaemia January 2020</i> , https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-AML-Guidelines-Jan-2020.pdf (data dostępu: 25.05.2020 r.)
Lai 2019	Lai C., Doucette K., Norsworthy K. <i>Recent drug approvals for acute myeloid leukemia</i> . Journal of hematology & oncology, 2019,12(1): 100
Medeiros 2018	Medeiros B. C., <i>Interpretation of clinical endpoints in trials of acute myeloid leukemia</i> , Leukemia Research 2018, 68: 32-39
Mendoza 1999	Mendoza T.R., Wang X.S., Cleeland C.S. i in., <i>The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory</i> , Cancer 1999, 85(5):1186-1196
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 romiplostrym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</i> , Warszawa 2010, 1-2
Rochlitz 1999	Rochlitz C, Lohri A, Bacchi M, Schmidt M, Nagel S, Fopp M, et al. <i>Axl expression is associated with adverse prognosis and with expression of Bcl-2 and CD34 in de novo acute myeloid leukemia (AML): results from a multicenter trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)</i> . Leukemia. 1999;13:1352-8.
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Smith 2009	Smith B.D., Karp J.E., <i>What are the endpoints of therapy for acute leukemias? Old definitions and new challenges</i> . Clinical Lymphoma and Myeloma, 2009, 9: S296-S301
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 2.06.2020 r.)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009; 151: 264–269
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Majothi 2020	Majothi S., Adams D., Loke J. i in., <i>FLT3 inhibitors in acute myeloid leukaemia: assessment of clinical effectiveness, adverse events and future research-a systematic review and meta-analysis.</i> <i>Syst Rev.</i> 2020 Dec 7;9(1):285
Megías-Vericat 2020	Megías-Vericat J.E., Solana-Altabella A., Ballesta-López O. i in., <i>Drug-drug interactions of newly approved small molecule inhibitors for acute myeloid leukemia.</i> <i>Ann Hematol.</i> 2020 Sep;99(9):1989-2007
Badania włączone do analizy	
ab. konf Cella 2019	Cella D., Ritchie E.K., Fabbiano F., i in., <i>The Relationship between Transplant Status and Patient-Reported Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from the Phase 3 Admiral Study,</i> <i>Blood,</i> 2019: 1-7.
ab. konf Cella 2019a	Cella, D., Ritchie, E., Fabbiano, F., PCN 485 <i>Patient-Reported Outcomes And Their Relationship With Clinical Outcomes In Patients With Flt3-Mutated (Flt3mut+) Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (Aml): Results From The Phase 3 Admiral Study.</i> <i>Value in Health,</i> 2019 22, S531.
ab. konf. Levis 2020	Levis M.J., Perl A.E., Martinelli G. i in., <i>Gilteritinib prolongs survival in patients with FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukaemia who have common AML comutations or a high FLT3-internal tandem duplication allelic ratio,</i> <i>British Journal of Haematology</i> (2020) 189 Supplement 1 (7-8)
ab. konf. Perl 2020	Perl A.E., Altman J.K., Hosono N. i in., <i>Clinical Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Treated with Gilteritinib Who Received Prior Midostaurin or Sorafenib,</i> <i>Blood</i> (2020) 136 (Supplement 1): 22–23
ab. konf. Perl 2020a	Perl A.E., Martinelli G., Neubauer A. i in., <i>Long-term survivors and safety beyond 1 year of gilteritinib therapy in patients with FLT3-mutated relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Follow-up of the admiral phase 3 trial,</i> <i>HemaSphere</i> (2020) 4 Supplement 1 (223-224)
Altman 2021	Altman J.K., Perl A.E., Hill J.E. i in., <i>The impact of FLT3 mutation clearance and treatment response after gilteritinib therapy on overall survival in patients with FLT3 mutation-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia.</i> <i>Cancer Med.</i> 2021 Feb;10(3):797-805
Astellas 2020	Dane otrzymane przez Wnioskodawcę
EMA 2019	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Xospata®,</i> <i>EMA/545585/2019,</i> 2019, 1-126
Perl 2017	Perl A.E., Altman J.K., Cortes, J., i in., <i>Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study.</i> <i>The Lancet Oncology,</i> 2017, 18(8), 1061-1075.
Perl 2019	Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E., I in., <i>Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML.</i> <i>New England Journal of Medicine,</i> 2019 381(18), 1728-1740.
Yilmaz 2020	Yilmaz M., Alfayez M., DiNardo C.D. i in., <i>Outcomes with sequential FLT3-inhibitor-based therapies in patients with AML.</i> <i>J Hematol Oncol.</i> 2020 Oct 8;13(1):132
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2021	European database of suspected adverse drug reaction reports, Xospata®, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu 12.04.2021r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ChPL Xospata®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xospata®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 2.06.2020 r.)
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Xospata® (gilterytytib) label</i> , 2018 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211349s000lbl.pdf (data dostępu 24.04.2020r.)
WHO UMC 2021	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, <i>Xospata®</i> , 2019, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 12.04.2021r.)