

Vidaza[®] (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej

Analiza kliniczna

Warszawa, marzec 2017 (aktualizacja: wrzesień 2017)

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

[Redacted]

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Celgene Sp. z o.o.

ul. Królowej Marysieńki 74,

02-954 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Celgene Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel pracy	12
2 Metodyka	13
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	13
2.2 Kryteria włączenia do opracowania	13
2.3 Kryteria wyłączenia z opracowania	14
2.4 Strategia ekstrakcji danych	15
2.5 Ocena jakości badań klinicznych	15
2.6 Metody oceny skuteczności leczenia	16
2.7 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia	16
3 Wyniki przeglądu systematycznego	17
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórných	17
3.2 Opracowania wtórne	20
3.3 Opisowa ocena ryzyka błędów systematycznego	21
4 Analiza wyników badań pierwotnych	22
4.1 AZA-001	22
4.1.1 Skuteczność leczenia	23
4.1.2 Bezpieczeństwo leczenia	33
4.2 AZA-AML-001	39
4.2.1 Skuteczność leczenia	40
4.2.2 Bezpieczeństwo leczenia	49
4.2.3 Jakość życia	61
5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	62
6 Analiza efektywności praktycznej	64
7 Dyskusja i ograniczenia	85
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	85
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia	91
7.3 Wyniki innych analiz	91
7.4 Siła dowodów	92
8 Podsumowanie i wnioski	93
Aneks 1 Strategia przeszukiwania baz danych	97
Identyfikacja opracowań pierwotnych	97
Identyfikacja opracowań wtórných	100
Aneks 2 Prace włączone do opracowania	103
Badania pierwotne	103

Badania wtórne	103
Aneks 3 Prace wykluczone z opracowania.....	104
Aneks 4 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów	106
Aneks 5 Wyjściowe dane demograficzne.....	107
Aneks 6 Przyczyny nieukończenia badania	110
Aneks 7 Punkty końcowe uwzględnione w analizie	112
Aneks 8 Podsumowanie metodyki badań.....	117
Aneks 9 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	119
Aneks 10 Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych	121
clinicaltrials.gov	121
clinicaltrialsregister.eu	122
Aneks 11 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	123
Aneks 12 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	126
Spis rysunków.....	128
Spis tabel	129
Bibliografia	132

Wykaz skrótów i akronimów

AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AML-MRC	ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes</i>)
AOTMT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AZA	aza cytydyna
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CCR	standardowe leczenie (ang. <i>conventional care regimen</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i>)
CMMI	przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>)
CR	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
CRc-20	całkowita remisja cytogenetyczna w co najmniej 20 metafazach (ang. <i>cytogenetic complete remission in at least 20 metaphases</i>)
CRi	niekompletna remisja morfologiczna (ang. <i>incomplete blood count recovery</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplantation</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IC	intensywna chemioterapia (ang. <i>intensive chemotherapy</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INAHTA	The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health
ITT	analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LDC	niskie dawki cytarabiny (ang. <i>low-dose cytarabine</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
MDS-CI	wskaźnik chorób współwystępujących do MDS (ang. <i>MDS Comorbidity Index</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NNTB	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby wystąpił jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby wystąpił jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i>)
RCT	kontrolowane badania z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RFS	przeżycie wolne od nawrotu (ang. <i>relapse-free survival</i>)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WPSS	prognostyczny system ocen WHO (ang. <i>WHO prognostic score system</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania azacytydyny (preparatu Vidaza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS, ang. *myelodysplastic syndromes*), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML, ang. *chronic myelomonocytic leukemia*), ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*), niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) na tle konwencjonalnych schematów leczenia (ang. *conventional care regimens, CCR*), na które składają się: intensywne chemioterapie (IC, ang. *intensive chemotherapy*), chemioterapia niskimi dawkami cytarabiny (LDC, ang. *low-dose cytarabine*) i najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (PubMed), Embase (Elsevier) oraz The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań dwuramiennych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane.

Wyniki

W wyniku przeglądu zidentyfikowano dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne - AZA-001 oraz AZA-AML-001. Badanie AZA-001 obejmowało pacjentów z MDS, CMML i AML z 20-30% blastów w szpiku, a badanie AZA-AML-001 pacjentów z AML z obecnością powyżej 30% blastów w szpiku. Należy podkreślić, że heterogenność populacji w AZA-001 (MDS, AML i CMML) wynika z faktu, że w 2008 roku (w trakcie trwania tego badania) wprowadzono nową klasyfikację nowotworów mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych (klasyfikacja WHO z 2008 roku) i zmienione zostały kryteria rozpoznania AML (obniżono poziom blastozy z 30% do 20%). Można zatem wnioskować, że badanie AZA-AML-001 jest dopełnieniem badania AZA-001 i wyniki obu tych badań pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania azacytydyny w zakresie wszystkich wskazań objętych rejestracją. Ze względu na fakt, że populacje badań AZA-001 i AZA-AML-001 nie są tożsame a jedynie komplementarne, nie można przeprowadzić metaanalizy tych badań, stąd w przeglądzie opisano oba badania oddzielnie.

AZA-001

Analiza skuteczności

Przeżycie ogólne

- Stosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużyło medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów z MDS, AML i CMML - 24,5 miesiąca (IQR [przedział międzykwartylowy, ang. *interquartile range*]: 9,9 - nie osiągnięto) w grupie azacytydyny vs 15 miesięcy (IQR: 5,6-24,1) w grupie standardowej terapii (BSC, LDC lub IC).
- Różnica wynosiła 9,4 miesiąca ($p=0,0001$), HR [ryzyko względne, ang. *hazard ratio*]=0,58 (95% CI: 0,43; 0,77).

Odpowiedź hematologiczna

- Szansa uzyskania całkowitej remisji była istotnie statystycznie wyższa dla pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie standardowe (BSC, LDC lub IC) - RR [ryzyko względne, ang. *relative risk*]=2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), NNTB=11,19 (95% CI: 6,4; 45,5), $p=0,0127$.

- Również szansa uzyskania częściowej remisji była istotnie statystycznie wyższa dla pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie standardowe (BSC, LDC, IC) - RR=3,00 (95% CI: 1,31; 6,88), NNTB=12,79 (95% CI: 7,5; 43,1), p=0,0095.
- Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby.
- Jakąkolwiek poprawę hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymujących standardowe leczenie (BSC, LDC, IC) - RR=1,72 (95% CI: 1,30; 2,26), NNTB=4,88 (95% CI: 3,3; 9,4), p=0,0001.
- Wyniki analizy Silverman 2011 wskazują, że pomimo wystąpienia większości odpowiedzi w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia, kontynuacja leczenia azacytydyną prowadzi do dalszej poprawy w odpowiedzi u prawie połowy pacjentów (48%). Wyniki te mogą wskazywać zatem na zasadność kontynuowania terapii azacytydyną u pacjentów, u których występuje odpowiedź.

Drugo rzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności

- Wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową: 17,8 miesiąca w grupie azacytydyny w porównaniu z 11,5 miesiąca w grupie otrzymującej standardową terapię (HR=0,50 [95% CI: 0,35; 0,70]; p<0,0001).

Analiza bezpieczeństwa

- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości przerywania leczenia powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych (OR=1,93 [95% CI: 0,57; 6,53]; p=0,2914).
- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia (OR=1,61 [95% CI: 0,92; 2,79] p=0,0933) oraz niedokrwistości 3. lub 4. stopnia (OR=0,68 [95% CI: 0,44; 1,05], p=0,0823).
- Odnotowano istotnie statystycznie więcej przypadków neutropenii 3. lub 4. stopnia w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie (OR=3,39 [95% CI: 1,82; 6,30], p=0,0001), przy czym różnica dotyczyła głównie porównania do grupy najlepszego leczenia wspomagającego (OR=4,75 [95% CI: 2,20; 10,29], p=0,0001).
- Odnotowano istotnie statystycznie niższy odsetek infekcji leczonych dożylnymi preparatami przeciwbakteryjnymi w przeliczeniu na pacjento-rok w grupie azacytydyny (6,0% [95% CI: 0,49; 0,73]) w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie (9,2% [95% CI: 0,74; 1,13]) - RR=0,66 [95% CI: 0,49; 0,87]; p=0,0032.

AZA-AML-001

Analiza skuteczności

Przeżycie ogólne

- Średni czas trwania obserwacji w badaniu AZA-AML-001 wynosił 24,4 miesiący.
- Przed zakończeniem badania nastąpiło 349 zgonów (80,7%; w grupie azacytydyny n=193 [80,1%], w grupie CCR n=201 [81,4%]).
- Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla pacjentów otrzymujących azacytydynę i CCR wyniosła odpowiednio 10,4 i 6,5 miesiący; w przypadku analizy stratyfikowanej wg ECOG PS i ryzyka cytogenetycznego, HR wynosiło 0,85 (95% CI: 0,69-1,03; P=0,1009).
- W badaniu część pacjentów zmieniła terapię w czasie jego trwania: 69 (28,6%) pacjentów w grupie leczonych azacytydyną i 75 (30,4%) w grupie przyjmujących CCR. Aby fakt ten nie

zaburzył wyników, przeprowadzono analizę wrażliwości, w obrębie której 67 pacjentów leczonych azacytydyną (dla 2 pacjentów data zmiany terapii nie była znana) oraz 75 pacjentów leczonych CCR było cenzurowanych w momencie, gdy zaczęli kolejną terapię, tj. dane dla nich analizowano tylko do momentu zmiany terapii. Mediana OS (przeżycia ogólnego, ang. *overall survival*) w ramieniu azacytydyny wyniosła 12,1 miesiący vs 6,9 miesiący w ramieniu CCR (HR: 0,76; 95% CI: 0,60-0,96; P=0,0190, analiza stratyfikowana ze względu na ECOG PS [stan sprawności wg. ECOG, ang. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*] i ryzyko cytogenetyczne).

- Wskaźnik rocznego przeżycia w grupach azacytydyny i CCR wyniósł odpowiednio 46,5% i 34,2%, różnica 12,3% (95% CI: 3,5% -21,0%). W analizie wrażliwości, w której ocenzurowano pacjentów, którzy otrzymywali kolejną terapię AML, odsetki rocznego przeżycia wynosiły 50,7% w grupie azacytydyny i 37,7% w grupie CCR, różnica 13,0% (95% CI: 3,3% -22,7%).
- Analizy OS w podgrupach wykazały korzystne trendy dla azacytydyny w porównaniu z CCR we wszystkich podgrupach:
 - mediana OS u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym wynosiła 6,4 miesiący w ramieniu azacytydyny i 3,2 miesiąca w grupie CCR (HR: 0,68; 95% CI: 0,50-0,94; P=0,0185),
 - mediana OS u chorych na AML-MRC (ostrą białaczkę szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji, ang. *acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes*), którzy otrzymywali azacytydynę wynosiła 12,7 miesiący, a w przypadku pacjentów otrzymujących CCR - 6,3 miesiący (HR: 0,69; 95% CI: 0,48-0,98; P=0,0357).
- W analizach dotyczących podgrup poszczególnych komparatorów otrzymano następujące wyniki pod względem OS dla azacytydyny:
 - preselekcjonowani do BSC: wzrost mediany OS wynoszący 21 miesiący (5,8 miesiący w grupie azacytydyny vs 3,7 miesiący w grupie BSC; P=0,0288),
 - preselekcjonowani do LDC: wzrost mediany OS wynoszący 4,8 miesiący (11,2 miesiący w grupie azacytydyny vs 6,4 miesiący w grupie LDC; P=0,4270)
 - preselekcjonowani do IC: mediana OS porównywalna pomiędzy grupami - wzrost o 1,1 miesiący (13,3 miesiący w grupie azacytydyny i 12,2 miesiący w grupie IC).
 - Szacowane roczne przeżycia w preselekcjonowanych grupach wahały się od 30,3% do 55,8% w grupie azacytydyny oraz od 18,6% do 50,9% w grupie CCR.

Odpowiedź hematologiczna

- Odsetki całkowitych odpowiedzi (CR lub CRi) były porównywalne pomiędzy ramieniem azacytydyny (27,8%) i CCR (25,1%) (OR=1,15 [95% CI: 0,77; 1,72]; RR=1,11 [95% CI: 0,82; 1,49]; P=0,5384). W ramieniu CCR odsetki odpowiedzi całkowitej wynosiły 0% (BSC), 25,9% (LDC) i 47,7% (IC).
- W ramionach azacytydyny i CCR, odpowiednio 29,5% i 23,9% pacjentów miało stan określony jako stabilna choroba jako najlepszą odpowiedź w trakcie leczenia: OR=1,33 (95% CI: 0,89; 1,99); RR=1,23 (95% CI: 0,92; 1,66).

Drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności

- Wyższy odsetek pacjentów przyjmujących azacytydynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi CCR miał nawrót po CR lub CRi (64,2% vs 56,5%), jednak różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej: OR=1,32 (95% CI: 0,81; 2,14); RR=1,26 (95% CI: 0,84; 1,90).

- W grupie leczonej azacytydyną wyższy odsetek pacjentów, którzy byli wyjściowo zależni od przetoczeń osiągnął:
 - niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (38,5% vs 27,6% w grupie CCR; OR=1,66 [95% CI: 1,08; 2,55]; RR=1,48 [95% CI: 1,06; 2,07]),
 - niezależność od transfuzji płytek (40,6% vs 29,3%; OR=1,90 [95% CI: 1,11; 3,26]; RR=1,75 [95% CI: 1,09; 2,81]).
- Całkowita liczba pacjentów, którzy pozostali lub stali się niezależni od przetoczenia:
 - krwinek czerwonych: 105 (43,6%; 95% CI: 37,2%-50,1%) w grupie azacytydyny i 76 (30,8%; 95% CI: 25,1%-36,9%) w grupie CCR; OR= 1,74 (95% CI: 1,20; 2,52), p=0,0036; RR= 1,42 (95% CI: 1,12; 1,79), p=0,0039,
 - płytek: 142 (58,9%; 95% CI: 52,4%-65,2%) w grupie azacytydyny i 106 (42,9%; 95% CI: 36,7%-49,3%) w grupie CCR; OR= 1,91 (95% CI: 1,33; 2,73), p=0,0004; RR= 1,37 (95% CI: 1,15; 1,64), p=0,0005.
- Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń, takich jak niepowodzenie leczenia, progresja choroby, nawrót po CR lub CRi czy zgon, była dłuższa w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy CCR (6,7 m-cy vs 4,8 m-cy).
- W przypadku przeżycia wolnego od nawrotu odnotowano niewielką różnicę na korzyść grupy CCR- mediana 10,5 miesiąca w porównaniu do 9,3 miesiąca w grupie azacytydyny.
- Czas trwania CR lub CRi był dłuższy w grupie CCR w stosunku do grupy azacytydyny (mediana odpowiednio 12,3 vs 10,4 m-ce).

Analiza bezpieczeństwa

- Większość pacjentów doświadczyło TEAE (zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia, ang. *treatment-emergent adverse events*) w trakcie badania (99,2% w ramieniu azacytydyny i 100% w ramieniu CCR).
- TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki analizowanych leków wystąpiły u:
 - 3,4% pacjentów w ramieniu azacytydyny,
 - 1,3% pacjentów w ramieniu LDC,
 - 4,8% pacjentów w ramieniu IC.
- TEAE prowadzące do zakłócenia dawkowania leku (ang. *dose interruption*) wystąpiły u:
 - 49,2% pacjentów w ramieniu azacytydyny,
 - 39,9% pacjentów w ramieniu LDC,
 - 9,5% pacjentów w ramieniu IC.
- TEAE związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 22 chorych (9,3%) w ramieniu azacytydyny, 20 pacjentów (13,1%) w grupie LDC oraz 5 chorych (11,9%) w grupie IC (te, które miały miejsce w >1 pacjenta odpowiednio w ramieniu azacytydyny i LDC obejmowały zapalenie płuc [3,0% i 2,0%], gorączkę neutropeniczną [1,3% w każdej grupie], gorączkę [0% i 1,3%], oraz posocznicę [0% i 1,3%]).
- Wśród najczęstszych TEAE związanych z zastosowanym leczeniem odpowiednio w ramionach azacytydyny, LDC i IC, były nudności (27,1%, 22,2% i 42,9%), neutropenia (19,9%, 22,9% i 31,0%) oraz trombocytopenia (17,4%, 22,2% i 21,4%).

- Biorąc pod uwagę pacjento-łata ekspozycji na leczenie, częstości występowania niedokrwistości, gorączki neutropenicznej, neutropenii i małopłytkowości były znacznie niższe w ramieniu azacytydyny niż w ramionach LDC i IC:
 - niedokrwistość:
 - IR=27,4 dla azacytydyny,
 - IR=41,7 dla BSC,
 - IR=47,0 dla LDC,
 - IR=49,6 dla IC;
 - gorączka neutropeniczna:
 - IR=43,4 dla azacytydyny,
 - IR=125,1 dla BSC,
 - IR=61,5 dla LDC,
 - IR=120,4 dla IC;
 - neutropenia:
 - IR=40,6 dla azacytydyny,
 - IR=20,9 dla BSC,
 - IR=53,1 dla LDC,
 - IR=99,1 dla IC;
 - małopłytkowość:
 - IR=36,6 dla azacytydyny,
 - IR=20,9 dla BSC,
 - IR=55,5 dla LDC,
 - IR=63,7 dla IC.
- TEAE hematologiczne 3. i 4. stopnia występowały z w przybliżeniu równą częstością w grupach azacytydyny i LDC.
- W obu grupach - azacytydyny i LDC, hematologiczne TEAE (niezależnie od stopnia natężenia) występowały z coraz mniejszą częstotliwością wraz z czasem trwania leczenia. Najczęściej pojawiające się poważne TEAE występowały z podobną częstością w ramionach azacytydyny LDC i IC i obejmowały gorączkę neutropeniczną (odpowiednio 25,0%, 24,8% i 24,3%), zapalenie płuc (20,3%, 19,0% i 14,9%) oraz gorączkę (10,6%, 10,5% i 8,9%).
- W ramionach azacytydyny i CCR, odpowiednio 165 pacjentów (69,9%) i 157 pacjentów (66,8%), było hospitalizowanych z powodu TEAE. Częstość hospitalizacji z powodu TEAE na pacjento-rok ekspozycji na lek w ramionach azacytydyny i CCR wyniosła odpowiednio 1,96 i 2,39, (ryzyko względne [RR]: 0,82; 95% CI: 0,70-0,960; P=0,0083). Czas spędzony w szpitalu w związku z TEAE wynosił 28,5 dni i 38,3 dni na pacjento-rok ekspozycji na lek odpowiednio w grupie azacytydyny i CCR (ryzyko względne [RR]: 0,74; 95% CI: 0,71-0,78; P<0,0001).

Analiza jakości życia

- Populacja, która mogła mieć przeprowadzoną ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL, ang. *health-related quality of life*), pierwotnie obejmowała 291 pacjentów (157 w ramieniu azacytydyny oraz 134 w ramieniu CCR).
- Populacja ta malała z czasem w obu grupach, jednak w szybszym tempie w ramieniu CCR po cyklu 3, odnotowano też duże różnice w odpowiedziach QLQ-C30 w każdej z grup.
- Zmiana w stosunku do wyjściowej punktacji dla pierwszo- i drugorzędowych domen QLQ-C30 ogólnie poprawiła się po 9 cyklach leczenia w obu grupach. Nie odnotowano spadku HRQoL w trakcie leczenia w przypadku zarówno azacytydyny, jak i CCR, analizując dane z poziomu grupy, a nie pojedynczych pacjentów.
- Zmiany, które przekroczyły próg minimalnej istotnej różnicy obejmowały domeny Zmęczenie (cykle 7 i 9) oraz Globalny/-a stan zdrowia/QoL (cykl 9) w grupie CCR.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie azacytydyny stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML), ostrą białaczką szpikową (AML), niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych (HSCT). Skuteczność terapii azacytydyną jest większa w stosunku do chemioterapii niskimi dawkami lub BSC i porównywalna do intensywnej chemioterapii, przy jednocześnie porównywalnym lub korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania azacytydyny (preparatu Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

Zamieszczony poniżej (Tab. 1) schemat PICO ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Vidaza].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.¹

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplantation</i> , HSCT), z: <ul style="list-style-type: none">• zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MDS) o poślednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>, IPSS), lub• przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, lub• ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wielolinową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), lub• ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO.
Interwencja (I)	Vidaza®, azacytydyna.
Komparatory (C)	Standardowa terapia: <ul style="list-style-type: none">• intensywna chemioterapia (IC, ang. <i>intensive chemotherapy</i>),• chemioterapia niskimi dawkami cytarabiny (LDC, ang. <i>low-dose cytarabine</i>),• najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>).
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite,• przeżycie bez progresji choroby,• obiektywna odpowiedź. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania RCT

¹ PICO - populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - PubMed (Medline),
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 21 lutego 2017 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z następującymi kryteriami:

- badana populacja:

- o dorośli pacjenci (≥ 18 . roku życia) niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) z:
 - zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS), lub
 - przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, lub
 - ostrą białaczką szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), lub
 - ostrą białaczką szpikową z $> 30\%$ blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO;
- badana interwencja:
 - o azacytydyna (Vidaza®), schemat dawkowania zgodny z ChPL: 75 mg/m² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia);
- technologia opcjonalna:
 - o intensywna chemioterapia;
 - o chemioterapia niskimi dawkami;
 - o najlepsze leczenie wspomagające;
- badane punkty końcowe:
 - o w zakresie skuteczności leczenia:
 - przeżycie całkowite;
 - przeżycie bez progresji choroby;
 - odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa);
 - jakość życia;
 - o w zakresie bezpieczeństwa leczenia:
 - działania niepożądane;
- metodyka badania:
 - o badania dwuramienne z grupą kontrolną;
 - o badania jednoramienne - w celu poszerzenia analizy bezpieczeństwa.

Poszukiwano również opracowań wtórnych dotyczących zastosowania azacytydyny w leczeniu pacjentów z MDS, CMML lub AML, które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, Cochrane).

W przypadku badań pierwotnych oraz wtórnych, nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

W przypadku badań pierwotnych, kryteria wyłączenia z opracowania dotyczyły:

- badanej populacji:
 - o pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku;
 - o pacjenci z MDS o niskim i pośrednim-1 ryzyku;
 - o pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych;
 - o badania na zdrowych ochotnikach;
- interwencji:
 - o azacytydyna podawana w innej dawce niż zarejestrowana;
- technologii opcjonalnej:
 - o porównanie z technologiami nierefundowanymi w Polsce;
 - o porównanie z technologiami, które nie stanowią standardowego postępowania w analizowanym wskazaniu;
 - o porównanie z lekami i w dawkach innych niż zarejestrowane;
- metodyki badań:
 - o opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania;
 - o badania pogładowe;
 - o badania retrospektywne;
 - o abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu;
 - o abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie wnoszą żadnych nowych informacji w stosunku do danych przedstawionych w pełnotekstowym opracowaniu badania;
 - o analizy *post hoc*.

W przypadku badań wtórnych kryteria wyłączenia z opracowania obejmowały:

- badania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii);
- badania wtórne dotyczące innej populacji niż populacja wskazana we wniosku.

2.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

2.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań dwuramiennych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane [*Cochrane Handbook*]. Prace oceniano także pod względem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu trwania badania,
- opisu użytych metod statystycznych,

- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.6 Metody oceny skuteczności leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Wyniki dotyczące progresji oraz przeżywalności przedstawiono w formie mediany czasu (miesiące), hazardu względnego (*hazard ratio*, HR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), wartości różnicy ryzyka (*risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności, wartości p oraz wartości NNTB, tj. liczby pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*). Liczbę NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Wartości NNTB zaokrąglono w górę do liczb całkowitych [*Cochrane Handbook*]. Dane ciągłe, tam, gdzie było to możliwe, przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD - *mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2016.

2.7 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), wartości różnicy ryzyka (*risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności, wartości p oraz wartości NNTH, tj. liczby pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*). Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Wartości NNTH zaokrąglono w górę do liczb całkowitych [*Cochrane Handbook*]. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2016.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii azacytydyną z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziałach 2.1.2 i 2.1.3.

Opracowania pierwotne

W toku przeszukiwania baz danych 1338 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 20 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 3 prace, które opisywały kontrolowane badanie kliniczne AZA-001 dotyczące pacjentów z MDS, CMML i AML (Fenaux 2009 - główna publikacja oraz Fenaux 2010 i Silverman 2011 - analiza subpopulacji starszych (mediana wieku: 70 lat) pacjentów z AML i kontynuacja AZA-001, a także 1 pracę opisującą badanie AZA-AML-001 (publikacja Dombret 2015), które dotyczyło pacjentów z AML z >30% blastów w szpiku.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa azacytydyny włączono:

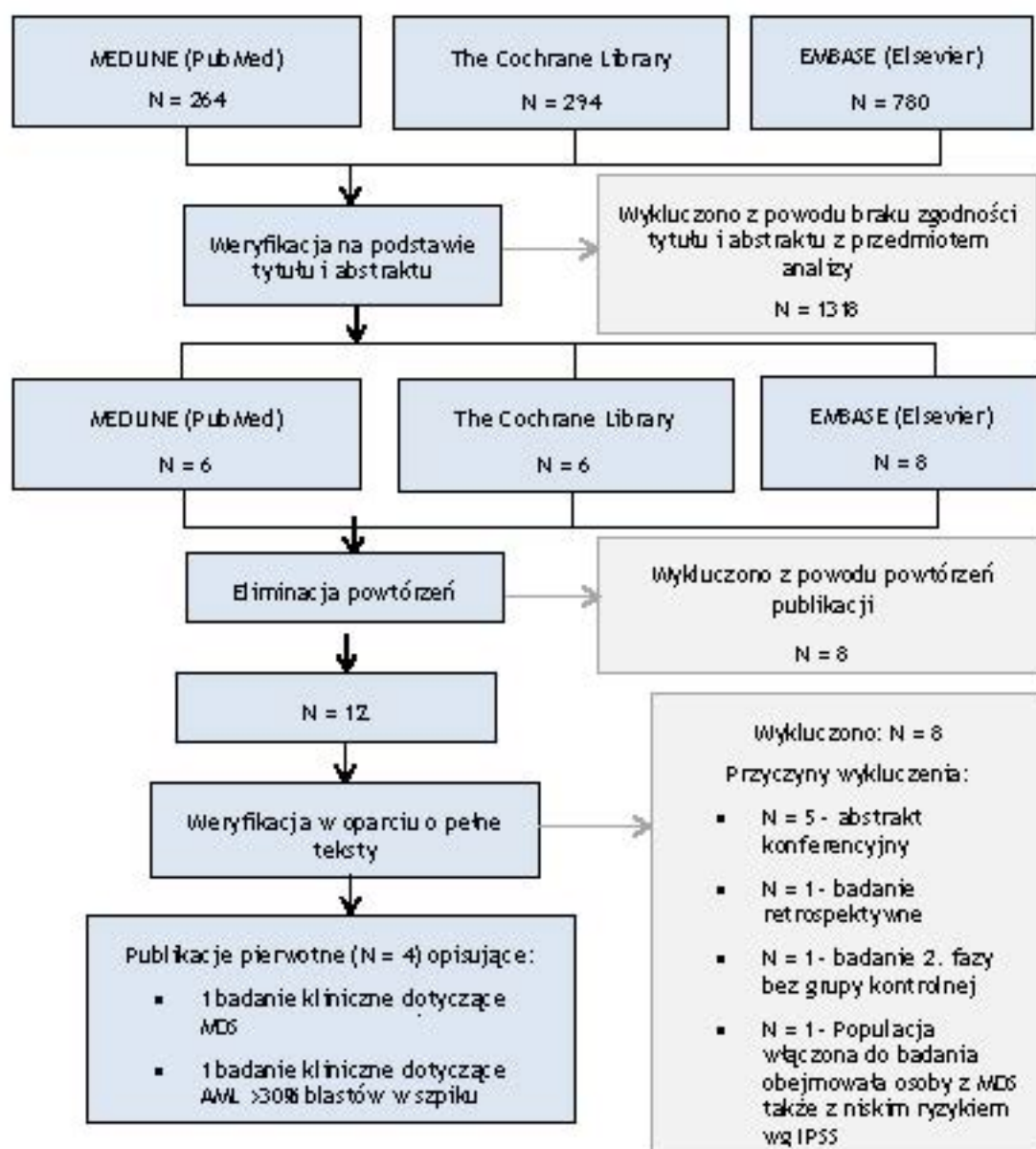
- **AZA-001** (pacjenci z MDS, CMML i AML z 20-30% blastów w szpiku);
- **AZA-AML-001** (pacjenci z AML z > 30% blastów w szpiku).

Ponadto, w procesie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 publikację opisującą projekt badania **QUAZAR AML Maintenance** [Roboz 2016] - kod NCT01757535 w bazie clinicaltrials.gov. Jest to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie III fazy mające na celu ocenę zastosowania azacytydyny u starszych pacjentów (≥55. roku życia) z ostrą białaczką szpikową w całkowitej remisji. Badanie ma na celu wykazać, czy azacytydyna może przedłużyć remisję i poprawić przeżycie ogólne u starszych pacjentów z AML. Badanie nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na to, iż niedawno zakończyła się faza rekrutacji pacjentów i nie zostały opublikowane jeszcze żadne wyniki.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 10.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (Rys. 1).

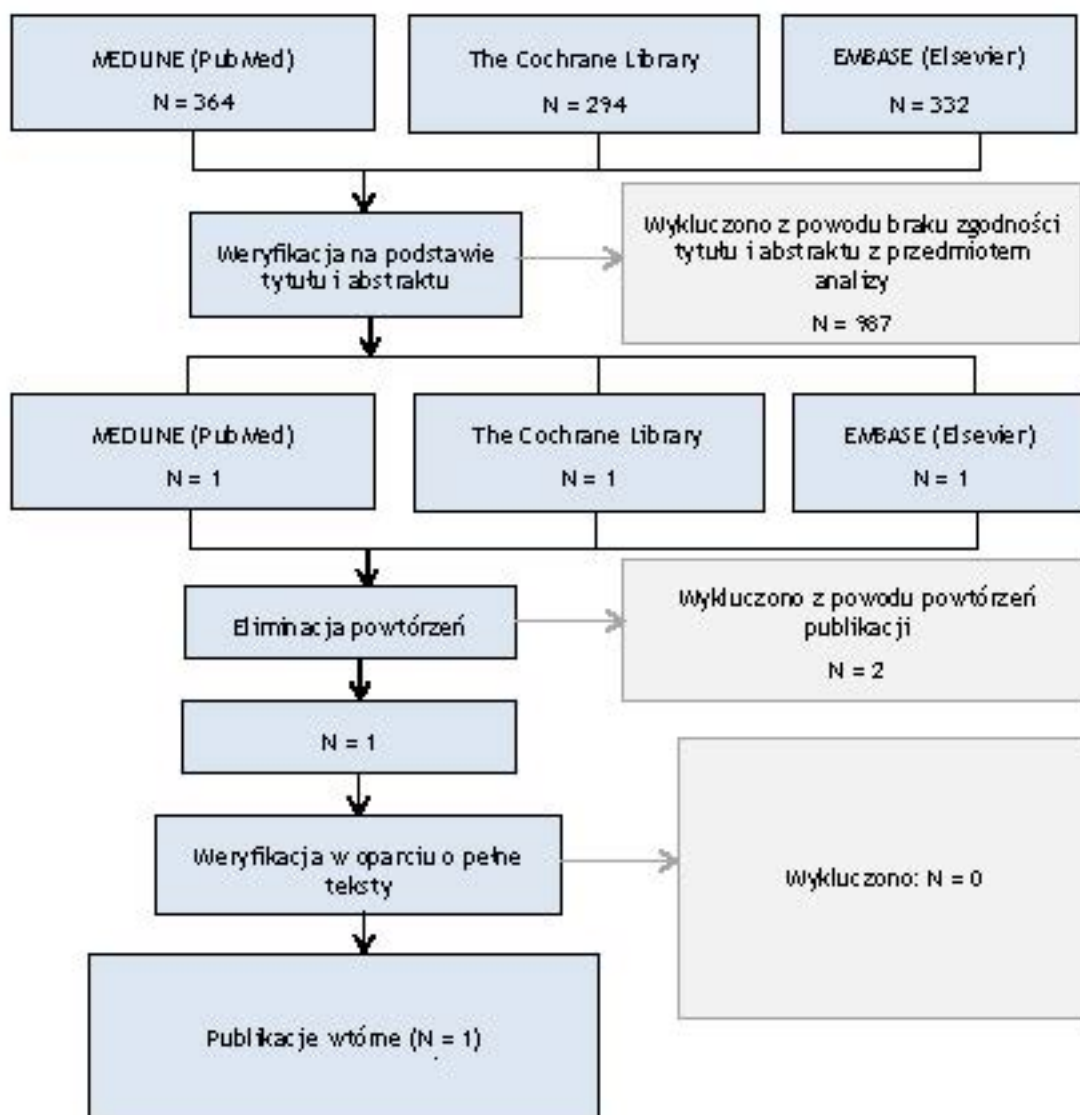
Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) - diagram QUORUM [Moher 1999].



Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 2.1.2), w toku przeszukiwania baz danych 990 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 1 pełen tekst został poddany szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia. Ostatecznie do analizy włączono 1 opracowanie wtórne. Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono poniżej (Rys. 2).

Rys. 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania (opracowania wtórne) - diagram QUORUM [Moher 1999].



3.2 Opracowania wtórne

Do analizy planowano włączyć opracowania wtórne dotyczące zastosowania azacytydyny w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej oraz ostrą białaczkę szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE);
- spełniały kryteria przeglądu systematycznego.

Zidentyfikowano 1 opracowanie spełniające powyższe kryteria:

- Gurion 2010 (pacjenci z MDS, CMML i AML z 20-30% blastów w szpiku).

Gurion i wsp. przeprowadzili metaanalizę i przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych porównujących terapię preparatami hipometylującymi z leczeniem standardowym, to jest najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) lub chemioterapią wśród pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Przeszukano bazę PubMed (styczeń 1966 - marzec 2009), the Cochrane Library (3/2008), LILACS (do marca 2009) oraz doniesienia naukowe z następujących konferencji (2002-2008): Annual Meetings of the American Society of Hematology, European Group for Bone and Marrow Transplantation, Annual Meetings of the European Hematology Association, Annual Meetings of the Society for Hematology and Stem Cells oraz the Annual Meetings of the American Society of Clinical Oncology. Użyto następujących zapytań: (myelodysplastic OR MDS) AND (decitabine OR azacitidine OR deoxycytidine OR hypomethylating OR dacogen OR 5-azacytidine OR 5-aza 2'-deoxycytidine OR vidaza OR DNA methyltransferase inhibitors). Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych doniesień. Oceniane punkty końcowe to przeżycie ogólne (OS, ang. *overall survival*), czas do przeistoczenia się choroby w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zgonu, odsetek odpowiedzi oraz toksyczność. Obliczono współczynniki ryzyka (ang. *hazard ratio*) z 95% przedziałami ufności. W przypadku danych dychotomicznych (binarnych) szacowano wartości ryzyka względnego (ang. *relative risk*). Do przeglądu włączono 4 badania kliniczne obejmujące 952 pacjentów. Włączone badania dotyczyły skuteczności azacytydyny (2 badania) i decytabiny (2 badania). Uwzględnione badania dotyczące azacytydyny to Fenaux 2009 oraz Silverman 2002.

Leczenie preparatami hipometylującymi w istotny sposób wpływało na poprawę w zakresie ogólnego przeżycia (HR=0,72 [95%CI: 0,60; 0,85], trzy badania) oraz w zakresie czasu do przeistoczenia się choroby w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zgonu (HR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,82], cztery badania). W analizie podgrup ze względu na rodzaj analizowanego leku, powyższe korzyści wykazano dla azacytydyny, ale nie dla decytabiny. Stwierdzono, że azacytydyna istotnie wydłuża całkowity czas przeżycia (HR=0,67 [95%CI: 0,54; 0,83]). Wykazano również, że czas do transformacji w AML był istotnie statystycznie dłuższy na korzyść azacytydyny (HR=0,546 [95%CI: 0,42; 0,70]). Pozostałe punkty końcowe analizowano wspólnie dla obu leków, dlatego przedstawienie wyników wyłącznie dla azacytydyny jest

niemożliwe. Oba leki korzystnie wpływały na odsetek odpowiedzi. W przypadku stosowania powyższych substancji odnotowano wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia.

Autorzy przeglądu konkludują, że azacytydyna powinna być rozważana w terapii pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka, z uwagi na wydłużanie przeżycia ogólnego oraz czasu do transformacji choroby w AML lub zgonu.

3.3 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji;
- błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania);
- błąd detekcji;
- błąd utraty;
- błąd raportowania.

Przedstawiono także ogólną ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego dla włączonego badania.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane [*Cochrane Handbook*].

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w Aneksie 9. Poniżej podsumowano ocenę ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych porównań.

Opisową ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono dla obu badań włączonych do niniejszej analizy:

- AZA-001;
- AZA-AML-001.

Zarówno badanie AZA-001, jak i Dombret cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego. Mimo iż w badaniach brak jest zaślepienia badaczy, jak i osób badanych, należy zauważyć, że z uwagi na charakter pierwszorzędownego punktu końcowego (przeżycie całkowite), brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski płynące z obserwacji.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w Aneksie 9.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

4.1 AZA-001

Badanie AZA-001 to randomizowane, otwarte (niezasłepione) badanie kliniczne III fazy w populacji pacjentów z MDS, CMML i AML z liczbą blastów 20-30%. Badanie było wieloośrodkowe i międzynarodowe. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku jeden do jednego do grupy otrzymujących azacytydynę (75 mg/m² na dobę przez 7 dni co 28 dni w co najmniej 6 cyklach) lub terapię standardową (CCR, ang. *conventional care regimens*) - najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), niskie dawki cytarabiny (LDC, ang. *low dose cytarabine*) lub intensywną chemioterapię (IC, ang. *intensive chemotherapy*), w zależności od preselekcji badaczy przeprowadzonej przed randomizacją. Pacjentów stratyfikowano zgodnie z klasyfikacjami FAB oraz IPSS.

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) obejmowało stosowanie transfuzji składników krwi oraz stosowanie antybiotyków i czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów w przypadku infekcji neutropenicznych. W ramach chemioterapii w niskich dawkach (LDC) stosowano cytarabinę 20 mg/m² przez 14 dni co 28 dni w co najmniej 4 cyklach. W ramach chemioterapii w wysokich dawkach (IC) stosowano indukcję cytarabiną 100-200 mg/m² przez 7 dni oraz przez 3 dni 45-60 mg/m² daunorubicyny, 9-12 mg/m² idarubicyny lub 8-12 mg/m² mitoksantronu. Chorzy, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową remisję po indukcji otrzymali jeden lub dwa kursy konsolidacyjne leków cytotoksycznych stosowanych w indukcji, ale w zredukowanej dawce. Pacjenci leczeni chemioterapią mogli w razie potrzeby dodatkowo otrzymywać leczenie wspomagające.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS, ang. *overall survival*). Dodatkowo w badaniu oceniano 2-letnie przeżycie, czas do transformacji w AML, całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), stabilną postać choroby (SD), poprawę hematologiczną (ogółem, w linii erytrocytowej, w linii płytkowej, w linii leukocytowej) oraz profil bezpieczeństwa. Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono przy użyciu analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) dla wszystkich pacjentów otrzymujących terapię.

Pomiędzy lutym 2004 i sierpniem 2006, 358 pacjentów randomizowano do grupy azacytydyny (n=179) lub standardowych schematów terapeutycznych (CCR) (n=179). Czterech pacjentów w grupie azacytydyny i 14 w grupie CCR nie otrzymało badanego leczenia, ale zostało włączonych do analizy *intention-to-treat* oceny skuteczności terapii.

W toku przeszukiwania zidentyfikowano dodatkowo dwie publikacje do badania AZA-001 opisujące analizę subpopulacji pacjentów z AML (publikacja Fenaux 2010) oraz fazę przedłużoną badania (publikacja Silverman 2011). W fazie przedłużonej badania brali udział pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie azacytydyną w randomizowanej fazie badania.

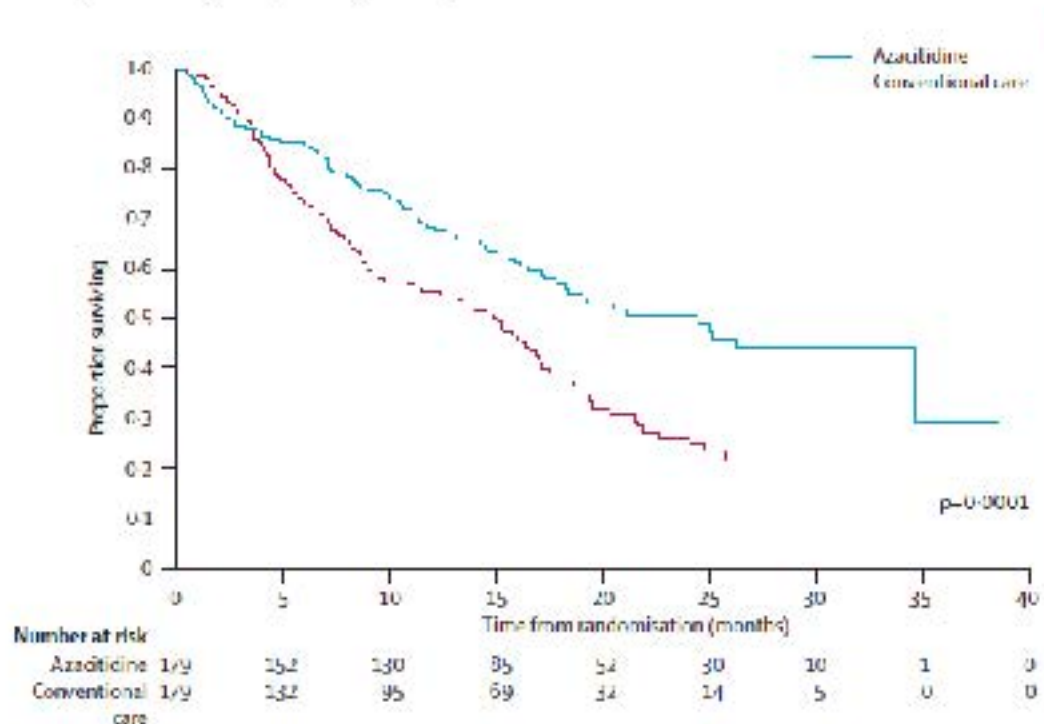
4.1.1 Skuteczność leczenia

4.1.1.1 Przeżycie ogólne

W momencie ostatniej wizyty kontrolnej odnotowano 82 zgony wśród pacjentów z grupy azacytydyny w porównaniu z 113 zgonami w grupie standardowego postępowania terapeutycznego. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 21,1 miesiąca (IQR: 15,1-26,9), mediana przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera wyniosła 24,5 miesiąca (IQR: 9,9 - nie osiągnięto) w grupie azacytydyny w porównaniu z 15 miesiącami (IQR: 5,6-24,1) w grupie standardowej terapii. Różnica wynosiła 9,4 miesiąca ($p=0,0001$), HR= 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77).

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla grup azacytydyny i konwencjonalnego leczenia uległy trwałemu rozdzielaniu po czasie około 3 miesięcy, w którym to momencie czasowym 140 (78%) ze 179 pacjentów otrzymujących azacytydynę ukończyło 3 cykle terapii (rycina 2). Po upływie dwóch lat, na podstawie oszacowań Kaplana-Meiera, 50,8% (95% CI: 42,1; 58,8) pacjentów w grupie azacytydyny wciąż żyło, w porównaniu z 26,2% (95% CI: 18,7; 34,3) w grupie konwencjonalnego leczenia ($p<0,0001$).

Rys. 3. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.



Pomocnicza analiza wszystkich predefiniowanych podgrup pacjentów wykazała stały korzystny wpływ azacytydyny na przeżycie całkowite w porównaniu ze standardową terapią. W szczególności, przeżycie całkowite było większe w przypadku pacjentów przyjmujących azacytydynę w porównaniu z opieką standardową we wszystkich cytogenicznych podgrupach według IPSS:

- złe rokowanie HR=0,53 [95% CI: 0,32; 0,87], p=0,012;
- umiarkowane rokowanie HR=0,44 [95% CI: 0,22; 0,88], p=0,021;
- dobre rokowanie HR=0,59 [95% CI: 0,37; 0,92], p=0,021.

Wśród pacjentów z -7/del(7q), mediana przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera wyniosła 13,1 miesiąca (IQR: 3,9-24,5; 95% CI: 9,9; 24,5) w grupie azacytydyny (n=30) w porównaniu z 4,6 miesiąca (IQR: 2,9-9,3; 95% CI: 3,5; 6,7) w grupie standardowego postępowania terapeutycznego (n=27) - HR=0,34 (95% CI: 0,17; 0,67, p=0,0017).

Podobnie jak w przypadku pierwotnego porównania przeżycia ogólnego, wyniki z analizy przeżycia całkowitego dla podgrup wydzielonych na podstawie preselekcji badaczy wykazały istotne różnice na korzyść badanego leku pomiędzy azacytydyną i najlepszym leczeniem wspomagającym (9,6 miesiąca, p=0,0045) a azacytydyną i cytarabiną (9,2 miesiąca, p=0,0006). Różnica w porównaniu pomiędzy azacytydyną (n=17) i intensywną chemioterapią (n=25), nie była istotna statystycznie (9,3 miesiąca, p=0,51).

Tab. 2. Przeżycie ogólne w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

Interwencja	n	N	Mediana [m-ce (95% CI)]	HR (95% CI)	p
AZA	82	179	24,5 (9,9; n.o.)	0,58 (0,43; 0,77)	0,0001
CCR	113	179	15 (5,6; 24,1)		
Analiza wrozbiciu na podgrupy					
AZA (BSC)	53	117	21,1 (10,5; n.o.)	0,58 (0,40; 0,85)	0,0045
BSC	66	105	11,5 (5,7; n.o.)		
AZA (LDC)	20	45	24,5 (8,4; 34,7)	0,36 (0,20; 0,65)	0,0006
LDC	31	49	15,3 (4,9; 25,8)		
AZA (IC)	9	17	25,1 (10,0; n.o.)	0,76 (0,33; 1,74)	0,51
IC	16	25	15,7 (8,2; 24,1)		

AZA - azacytydyna; CCR - standardowy schemat terapii; BSC - najlepsze leczenie wspomagające; LDC - chemioterapia w niskich dawkach; IC - chemioterapia w standardowych dawkach; n.o. - nie osiągnięto.

Dodatkowo w publikacji Fenaux 2010 przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia ogólnego w subpopulacji starszych pacjentów z AML (mediana wieku: 70 lat). Pacjenci spełniali kryteria AML według klasyfikacji WHO. Trzech pacjentów (1 w grupie AZA, 1 w grupie BSC i 1 w grupie LDC) miało CMML z więcej niż 20% blastów w szpiku. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 20,1 miesiąca (zakres: 0,03-38,4), mediana przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera wyniosła 24,5 miesiąca (95%CI: 14,6 - nie osiągnięto) w grupie azacytydyny w porównaniu z 16 miesiącami (95%CI: 11,5; 17,5) w grupie standardowej terapii. Różnica wynosiła 8,5 miesiąca (p=0,005), HR= 0,47 (95% CI: 0,28; 0,79). Wyniki analizy przeżycia całkowitego dla podgrup wydzielonych na podstawie preselekcji badaczy wykazały istotne

różnice na korzyść badanego leku pomiędzy azacytydyną i najlepszym leczeniem wspomagającym (5,7 miesiąca, $p=0,03$). Różnica w porównaniu pomiędzy azacytydyną i cytarabiną (7,5 miesiąca, $p=0,08$) oraz między azacytydyną i intensywną chemioterapią ($p=0,97$) nie była istotna statystycznie.

Tab. 3. Przeżycie ogólne w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego - analiza pacjentów z AML.

Interwencja	N	Mediana [m-ce (95% CI)]	HR (95% CI)	p	2-letnie przeżycie [% (95% CI)]	p
AZA	55	24,5 (14,6; n.o.)	0,47 (0,28; 0,79)	0,005	50,2 (33,8; 64,5)	0,001
CCR	58	16,0 (11,5; 17,5)			15,9 (6,2; 29,7)	
Analiza w rozbiściu na podgrupy						
AZA (BSC)	36	19,1 (11,2; n.o.)	0,48 (0,24; 0,94)	0,03	46,3 (27,7; 63,0)	<0,0001
BSC	27	13,4 (5,2; 17,5)			0	
AZA (LDC)	14	24,5 (18,4; n.o.)	0,37 (0,12; 1,13)	0,08	56,3 (16,4; 83,3)	0,29
LDC	20	17,0 (14,5; 25,8)			31,8 (9,4; 57,5)	
AZA (IC)	5	n.o. (2,7; n.o.)	0,97 (0,19; 5,10)	0,97	60,0 (12,6; 88,2)	0,19
IC	11	14,2 (10,8; 24,1)			25,0 (4,1; 54,8)	

AZA - azacytydyna; CCR - standardowy schemat terapii; BSC - najlepsze leczenie wspomagające; LDC chemioterapia w niskich dawkach; IC - chemioterapia w standardowych dawkach; n.o. - nie osiągnięto.

Powyższe dane należy interpretować ostrożnie jako pomocnicze dane o umiarkowanej wiarygodności, ponieważ wyodrębnienie subpopulacji pacjentów z AML na podstawie nowych kryteriów WHO mogło zaburzyć proces randomizacji i spowodować, iż nie była ona właściwa, a także wprowadzić błąd systematyczny. Liczebności poszczególnych grup są niewielkie. Ponadto badanie dotyczyło jedynie pacjentów starszych (mediana wieku: 70 lat), co także może negatywnie wpływać na możliwość wnioskowania o całej populacji.

4.1.1.2 Czas do transformacji w AML

Mediana czasu do transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową wyniosła 17,8 miesiąca (IQR: 8,6-36,8; 95% CI: 13,6; 23,6) w grupie azacytydyny w porównaniu z 11,5 miesiąca (IQR: 4,9 - nie osiągnięto; 95% CI: 8,3-14,5) w grupie konwencjonalnej terapii (HR=0,50 [95% CI: 0,35; 0,70]; $p<0,0001$). Wyniki dla podgrup pacjentów preselekcjonowanych przez badacza wykazały istotną różnicę w czasie do transformacji w ostrą białaczkę szpikową dla azacytydyny versus najlepsza opieka wspomagająca. Czas do progresji w ostrą białaczkę szpikową nie różnił się statystycznie istotnie w porównaniach azacytydyny z niskimi dawkami cytarabiny, jak również ze standardową chemioterapią.

Tab. 4. Czas do transformacji w AML w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

Interwencja	n	N	Mediana [m-ce (95% CI)]	HR (95% CI)	p
AZA	78	179	17,8 (13,6; 23,6)	0,50 (0,35; 0,70)	<0,0001
CCR	71	179	11,5 (4,9; n.o.)		
Analiza wrozbiciu na podgrupy					
AZA (BSC)	50	117	15,0 (8,8; 27,6)	0,41 (0,27; 0,63)	<0,0001
BSC	45	105	10,1 (3,9; 19,8)		
AZA (LDC)	22	45	15,0 (7,3; 25,5)	0,55 (0,28; 1,11)	0,097
LDC	16	49	14,5 (4,9; 19,2)		
AZA (IC)	6	17	23,1 (6,4; 25,4)	0,48 (0,16; 1,45)	0,19
IC	10	25	10,7 (4,6; 15,4)		

AZA - azacytydyna; CCR - standardowy schemat terapii; BSC - najlepsze leczenie wspomagające; LDC - chemioterapia w niskich dawkach; IC - chemioterapia w standardowych dawkach; n.o. - nie osiągnięto.

4.1.1.3 Odpowiedź hematologiczna

Skuteczność w zakresie odpowiedzi hematologicznej analizowano według następujących kryteriów²:

- całkowita remisja (ang. *complete remission*, CR);
- częściowa remisja (ang. *partial remission*, PR);
- całkowita lub częściowa remisja (w badaniu definiowana jako „jakakolwiek remisja” (ang. *any remission*));
- stabilna choroba (ang. *stable disease*, SD).

4.1.1.3.1 Całkowita remisja

Całkowitą remisję uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy leczenia standardowego łącznie (najlepsze leczenie wspomagające, chemioterapia w niskich dawkach, standardowa chemioterapia) - OR=2,37 (95% CI: 1,21; 4,65), p=0,0117; RD=8,94 (95% CI: 2,20; 15,68), p=0,0093; NNTB=11,19 (95% CI: 6,38; 45,46).

Całkowitą remisję hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia wspomagającego oraz

² Kryteria oceny odpowiedzi zgodne z rekomendacjami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. diagnozy, standaryzacji kryteriów odpowiedzi, wyników leczenia i standardów w raportowania dla badań terapeutycznych w ostrej białaczce szpikowej oraz Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. standaryzacji kryteriów odpowiedzi na leczenia zespołach mielodysplastycznych. [Cheson 2000, Cheson 2003]

chemioterapii w niskich dawkach: odpowiednio OR=14,14 (95% CI: 1,83; 109,48), p=0,0112; RD=11,01 (95% CI: 4,85; 17,18), p=0,0005; NNTB=9,08 (95% CI: 5,82; 20,64) i OR=3,64 (95% CI: 1,07; 12,43), p=0,0392; RD=16,28 (95% CI: 1,57; 30,99), p=0,0301; NNTB=6,14 (95% CI: 3,23; 63,73).

Różnica pod względem całkowitej remisji hematologicznej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą intensywnej chemioterapii nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tab. 5. Odpowiedź hematologiczna - całkowita remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	30/179 (16,8%)	14/179 (7,8%)	2,37 (1,21; 4,65)	0,0117	8,94 (2,20; 15,68)	0,0093	11,19 (6,38; 45,46)
AZA vs BSC	14/117 (12,0%)	1/105 (1,0%)	14,14 (1,83; 109,48)	0,0112	11,01 (4,85; 17,18)	0,0005	9,08 (5,82; 20,64)
AZA vs LDC	11/45 (24,4%)	4/49 (8,2%)	3,64 (1,07; 12,43)	0,0392	16,28 (1,57; 30,99)	0,0301	6,14 (3,23; 63,73)
AZA vs IC	5/17 (29,4%)	9/25 (36,0%)	0,74 (0,20; 2,79)	0,6571	-6,59 (- 35,28; 22,10)	0,6527	-

4.1.1.3.2 Częściowa remisja

Częściową remisję uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy leczenia standardowego łącznie (najlepsze leczenie wspomagające, chemioterapia w niskich dawkach, standardowa chemioterapia) - OR=3,27 (95% CI: 1,35; 7,89), p=0,0086; RD=7,82 (95% CI: 2,32; 13,32), p=0,0053; NNTB=12,79 (95% CI: 7,50; 43,15).

Częściową remisję hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia wspomagającego - OR=4,59 (95% CI: 1,50; 14,05), p=0,0076; RD=11,58 (95% CI: 4,08; 19,07), p=0,0025; NNTB=8,64 (95% CI: 5,24; 24,50).

Różnica pod względem częściowej remisji hematologicznej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz grupą standardowej chemioterapii nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tab. 6. Odpowiedź hematologiczna - częściowa remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	AZA	CCR	OR	RD	
--	-----	-----	----	----	--

	n/N	n/N	OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	NNTB (95% CI)
AZA vs CCR łącznie	21/179 (11,7%)	7/179 (3,9%)	3,27 (1,35; 7,89)	0,0086	7,82 (2,32; 13,32)	0,0053	12,79 (7,50; 43,15)
AZA vs BSC	18/117 (15,4%)	4/105 (3,8%)	4,59 (1,50; 14,05)	0,0076	11,58 (4,08; 19,07)	0,0025	8,64 (5,24; 24,50)
AZA vs LDC	3/45 (6,7%)	2/49 (4,1%)	1,68 (0,27; 10,54)	0,5805	2,59 (- 6,57; 11,74)	0,5800	-
AZA vs IC	0/17 (0,0%)	1/25 (4,0%)	0,47 (0,02; 12,14)	0,6467	-4,00 (- 15,75; 7,75)	0,5045	-

4.1.1.3.3 Całkowita lub częściowa remisja

Całkowitą lub częściową remisję hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy wszystkich komparatorów łącznie: OR=3,00 (95%CI: 1,71; 5,24), p=0,0001; RD=16,76 (95% CI: 8,64; 24,88), p=0,0001; NNTB=5,97 (95%CI: 4,02; 11,58).

Całkowitą lub częściową remisję hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia wspomagającego oraz chemioterapii w niskich dawkach: odpowiednio OR=7,53 (95% CI: 2,81; 20,18), p=0,0001; RD=22,59 (95% CI: 13,54; 31,63), p<0,0001; NNTB=4,43 (95% CI: 3,16; 7,38) i OR=3,24 (95% CI: 1,12; 9,36), p=0,0302; RD=18,87 (95% CI: 2,52; 35,21), p=0,0237; NNTB=5,30 (95% CI: 2,84; 39,69).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową remisję hematologiczną był porównywalny w grupie azacytydyny i w grupie intensywnej chemioterapii.

Tab. 7. Odpowiedź hematologiczna - jakiegokolwiek remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	51/179 (28,5%)	21/179 (11,7%)	3,00 (1,71; 5,24)	0,0001	16,76 (8,64; 24,88)	0,0001	5,97 (4,02; 11,58)
AZA vs BSC	32/117 (27,4%)	5/105 (4,8%)	7,53 (2,81; 20,18)	0,0001	22,59 (13,54; 31,63)	0,0000	4,43 (3,16; 7,38)
AZA vs LDC	14/45 (31,1%)	6/49 (12,2%)	3,24 (1,12; 9,36)	0,0302	18,87 (2,52; 35,21)	0,0237	5,30 (2,84; 39,69)

AZA vs IC	5/17 (29,4%)	10/25 (40,0%)	0,63 (0,17; 2,33)	0,4835	-10,59 (- 39,54; 18,36)	0,4734	-
-----------	-----------------	------------------	-------------------------	--------	-------------------------------	--------	---

4.1.1.3.4 Stabilna choroba

Różnica pod względem uzyskania stabilizacji choroby pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowej opieki łącznie nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Różnica pod względem uzyskania stabilizacji choroby pomiędzy grupą azacytydyny a grupą BSC nie była istotna statystycznie. Różnica pod względem stabilizacji choroby pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz grupą standardowej chemioterapii również nie była istotna statystycznie.

Tab. 8. Odpowiedź hematologiczna - stabilna choroba w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	75/179 (41,9%)	65/179 (36,3%)	1,26 (0,83; 1,94)	0,2791	5,59 (- 4,51; 15,68)	0,2780	-
AZA vs BSC	52/117 (44,4%)	41/105 (39,0%)	1,25 (0,73; 2,13)	0,4161	5,40 (- 7,57; 18,36)	0,4147	-
AZA vs LDC	15/45 (33,3%)	18/49 (36,7%)	0,86 (0,37; 2,01)	0,7301	-3,40 (- 22,69; 15,88)	0,7296	-
AZA vs IC	8/17 (47,1%)	6/25 (24,0%)	2,81 (0,75; 10,57)	0,1251	23,06 (- 5,98; 52,10)	0,1196	-

4.1.1.4 Poprawa hematologiczna

Skuteczność w zakresie poprawy hematologicznej analizowano w podziale na⁵:

- większą poprawę w linii erytrocytowej;
- większą poprawę w linii płytkowej;
- większą poprawę w linii neutrofilowej;

a także,

- jakąkolwiek poprawę hematologiczną.

⁵ Kryteria oceny odpowiedzi oparte kryteriach Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. standaryzacji kryteriów odpowiedzi na leczenie zespołach mielodysplastycznych. [Cheson 2000]

4.1.1.4.1 Jakąkolwiek poprawę hematologiczną

Jakąkolwiek poprawę hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego postępowania łącznie - OR=2,41 (95% CI: 1,55; 3,73), p=0,0001; RD=20,50 (95% CI: 10,58; 30,42), p=0,0001; NNTB=4,88 (95% CI: 3,29; 9,45).

Jakąkolwiek poprawę hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia wspomagającego - OR=2,24 (95% CI: 1,29; 3,90), p=0,0042; RD=19,09 (95% CI: 6,40; 31,78), p=0,0032; NNTB=5,24 (95% CI: 3,15; 15,63).

Również istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało jakąkolwiek poprawę hematologiczną w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy chemioterapii w niskich dawkach: OR=3,43 (95% CI: 1,43; 8,24), p=0,0059; RD=28,33 (95% CI: 9,29; 47,37), p=0,0035; NNTB=3,53 (95% CI: 2,11; 10,76).

Różnica pod względem uzyskania jakiegokolwiek poprawy hematologicznej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą intensywnej chemioterapii nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tab. 9. Poprawa hematologiczna - jakąkolwiek poprawę hematologiczną w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	87/177 (49,2%)	51/178 (28,7%)	2,41 (1,55; 3,73)	0,0001	20,50 (10,58; 30,42)	0,0001	4,88 (3,29; 9,45)
AZA vs BSC	57/115 (49,6%)	32/105 (30,5%)	2,24 (1,29; 3,90)	0,0042	19,09 (6,40; 31,78)	0,0032	5,24 (3,15; 15,63)
AZA vs LDC	24/45 (53,3%)	12/48 (25,0%)	3,43 (1,43; 8,24)	0,0059	28,33 (9,29; 47,37)	0,0035	3,53 (2,11; 10,76)
AZA vs IC	6/17 (35,3%)	7/25 (28,0%)	1,40 (0,37; 5,27)	0,6164	7,29 (- 21,44; 36,03)	0,6189	-

4.1.1.4.2 Poprawa w linii erytrocytowej

Poprawę hematologiczną w linii erytrocytowej uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego postępowania łącznie - OR=5,49 (95% CI: 3,02; 9,96), p<0,0001, RD=28,87 (95% CI: 19,85; 37,88), p<0,0001; NNTB=3,46 (95% CI: 2,64; 5,04).

Poprawę hematologiczną w linii erytrocytowej uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia

wspomagającego - OR=7,03 (95% CI: 3,07; 16,09), p<0,0001; RD=30,67 (95% CI: 19,62; 41,71), p<0,0001; NNTB=3,26 (95% CI: 2,40; 5,10).

Również istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało poprawę hematologiczną w linii erytrocytowej w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy chemioterapii w niskich dawkach: OR=7,32 (95% CI: 2,22; 24,18), p=0,0011; RD=34,43 (95% CI: 17,03; 51,83), p=0,0001; NNTB=2,90 (95% CI: 1,93; 5,87).

Różnica pod względem uzyskania poprawy hematologicznej w linii erytrocytowej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą intensywnej chemioterapii nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tab. 10. Poprawa hematologiczna - poprawa w linii erytrocytowej w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	62/157 (39,5%)	17/160 (10,6%)	5,49 (3,02; 9,96)	0,0000	28,87 (19,85; 37,88)	0,0000	3,46 (2,64; 5,04)
AZA vs BSC	39/100 (39,0%)	8/96 (8,3%)	7,03 (3,07; 16,09)	0,0000	30,67 (19,62; 41,71)	0,0000	3,26 (2,40; 5,10)
AZA vs LDC	19/43 (44,2%)	4/41 (9,8%)	7,32 (2,22; 24,18)	0,0011	34,43 (17,03; 51,83)	0,0001	2,90 (1,93; 5,87)
AZA vs IC	4/14 (28,6%)	5/23 (21,7%)	1,44 (0,31; 6,62)	0,6394	6,83 (- 22,22; 35,89)	0,6449	-

4.1.1.4.3 Poprawa w linii płytkowej

Poprawę hematologiczną w linii płytkowej uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego postępowania łącznie - OR=2,99 (95% CI: 1,62; 5,49), p=0,0004; RD=18,67 (95% CI: 8,89; 28,45), p=0,0002; NNTB=5,36 (95% CI: 3,51; 11,25).

Poprawę hematologiczną w linii płytkowej uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy leczenia wspomagającego - OR=3,81 (95% CI: 1,61; 9,00), p=0,0023; RD=20,08 (95% CI: 8,40; 31,77), p=0,0008; NNTB=4,98 (95% CI: 3,15; 11,91).

Różnica pod względem uzyskania poprawy hematologicznej w linii płytkowej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz intensywnej chemioterapii nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tab. 11. Poprawa hematologiczna - poprawa w linii płytkowej w grupie azacytydyny w porównaniu do standardowego leczenia.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	46 /141 (32,6%)	18 /129 (14,0%)	2,99 (1,62; 5,49)	0,0004	18,67 (8,89; 28,45)	0,0002	5,36 (3,51; 11,25)
AZA vs BSC	27 /89 (30,3%)	8 /78 (10,3%)	3,81 (1,61; 9,00)	0,0023	20,08 (8,40; 31,77)	0,0008	4,98 (3,15; 11,91)
AZA vs LDC	14 /37 (37,8%)	6 /31 (19,4%)	2,54 (0,83; 7,71)	0,1008	18,48 (- 2,44; 39,40)	0,0833	-
AZA vs IC	5 /15 (33,3%)	4 /20 (20,0%)	2,00 (0,43; 9,27)	0,3758	13,33 (- 16,27; 42,94)	0,3774	-

4.1.1.4.4 Poprawa w linii neutrofilowej

Różnica pod względem uzyskania poprawy hematologicznej w linii neutrofilowej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego postępowania łącznie nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Różnica pod względem uzyskania poprawy hematologicznej w linii neutrofilowej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia wspomagającego, chemioterapii w niskich dawkach lub standardowej chemioterapii nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tab. 12. Poprawa hematologiczna - poprawa w linii neutrofilowej w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	25 /131 (19,1%)	20 /111 (18,0%)	1,07 (0,56; 2,06)	0,8318	1,07 (- 8,75; 10,88)	0,8315	-
AZA vs BSC	13 /85 (15,3%)	13 /66 (19,7%)	0,74 (0,32; 1,72)	0,4782	-4,40 (- 16,68; 7,87)	0,4820	-
AZA vs LDC	9 /33 (27,3%)	3 /28 (10,7%)	3,13 (0,75; 12,95)	0,1162	16,56 (- 2,47; 35,59)	0,0881	-
AZA vs IC	3 /13 (23,1%)	4 /17 (23,5%)	0,98 (0,18; 5,39)	0,9768	-0,45 (- 30,97; 30,06)	0,9768	-

4.1.1.5 Kontynuacja leczenia - badanie Silverman 2011

Celem wtórnej analizy wyników badania AZA-001 opisanej w publikacji Silverman 2011 było oszacowanie czasu do pierwszej odpowiedzi oraz sprawdzenie czy kontynuacja leczenia powoduje poprawę uzyskanej odpowiedzi.

Spośród 179 pacjentów leczonych azacytydyną w badaniu AZA-001 odpowiedź całkowitą, częściową lub hematologiczną uzyskało 91 (51%) pacjentów. Do analizy Silverman 2011 włączono wszystkich 91 pacjentów. Rodzaj uzyskanej odpowiedzi oraz liczbę cykli terapii azacytydyną otrzymanych przez tych pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Rodzaj uzyskanej odpowiedzi oraz liczba cykli leczenia azacytydyną.

Odpowiedź	Liczba pacjentów, n (%)	Liczba cykli leczenia azacytydyną	
		mediana	zakres
Ogółem	91 (100)	14,0	2-30
Całkowita odpowiedź	30 (33,0)	16,5	5-30
Częściowa odpowiedź	21 (23,1)	14,0	2-27
Poprawa hematologiczna	40 (44,0)	11,5	3-25

Grupa pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ogółem otrzymała średnio 14 cykli leczenia azacytydyną. W przypadku poszczególnych odpowiedzi: całkowitej, częściowej i poprawy hematologicznej mediany te wynosiły odpowiednio 16,5; 14,0 i 11,5 cykli.

Wyniki wskazują, że 91% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie osiągnęło pierwszą odpowiedź w ciągu 6 cykli terapii. W grupie pozostałych 9 pacjentów wszyscy osiągnęli pierwszą odpowiedź do 12. cyklu. Wyjątek stanowił jeden pacjent, który osiągnął pierwszą odpowiedź w cyklu 16.

Pierwsza odpowiedź w przypadku 52% pacjentów była jednocześnie odpowiedzią najlepszą. W przypadku pozostałych 48% pacjentów, kontynuacja terapii azacytydyną po uzyskaniu pierwszej odpowiedzi prowadziła do uzyskania jeszcze lepszej odpowiedzi.

4.1.2 Bezpieczeństwo leczenia

W niniejszym rozdziale zaprezentowano odsetki zgonów, przerwania leczenia oraz hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami 3.-4. stopnia były obwodowe cytopenie krwi w przypadku wszystkich terapii. Najczęściej występujące niehematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obejmowały:

- reakcje w miejscu iniekcji w przypadku azacytydyny,
- nudności, wymioty, zmęczenie i biegunkę w przypadku azacytydyny, cytarabiny w niskich dawkach i standardowej (intensywnej) chemioterapii.

4.1.2.1 Przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych

Różnica pod względem częstości przerywania leczenia przed jego ukończeniem z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Częstość przerywania leczenia przed jego ukończeniem z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia wspomagającego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą intensywnej chemioterapii.

Tab. 14. Bezpieczeństwo terapii - przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych - grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	8/175 (4,6%)	4/165 (2,4%)	1,93 (0,57; 6,53)	0,2914	2,15 (-1,74; 6,03)	0,2785	-
AZA vs BSC	3/114 (2,6%)	2/102 (2,0%)	1,35 (0,22; 8,25)	0,7443	0,67 (-3,31; 4,66)	0,7414	-
AZA vs LDC	4/45 (8,9%)	2/44 (4,5%)	2,05 (0,36; 11,80)	0,4221	4,34 (-6,00; 14,69)	0,4106	-
AZA vs IC	1/16 (6,3%)	0/19 (0,0%)	3,77 (0,14; 99,25)	0,4259	6,25 (-8,87; 21,37)	0,4178	-

W badaniu Fenaux 2010⁴ w populacji z AML 4 pacjentów w grupie azacytydyny i 3 pacjentów w grupie CCR przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej: OR=1,44 (95%CI: 0,31; 6,74), p=0,6449; RD=2,10 (95% CI: -6,82; 11,02), p=0,6445.

4.1.2.2 Toksyczność 3. lub 4. stopnia

4.1.2.2.1 Neutropenia

Istotnie statystycznie więcej przypadków neutropenii 3. lub 4. stopnia odnotowano w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie, OR=3,39 (95% CI: 1,82; 6,30), p=0,0001; RD=16,30 (95% CI: 8,47; 24,13), p<0,0001; NNTH=6,13 (95% CI: 4,14; 11,81).

⁴ Badanie dotyczy subpopulacji starszych pacjentów z AML wyodrębnionych na podstawie nowych kryteriów WHO. Dane mają ograniczoną wiarygodność.

Istotnie statystycznie więcej przypadków neutropenii 3. lub 4. stopnia odnotowano w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia wspomagającego, OR=4,75 (95% CI: 2,20; 10,29), p=0,0001; RD=22,60 (95% CI: 12,21; 33,00), p<0,0001; NNTH=4,42 (95% CI: 3,03; 8,19).

Różnica pod względem liczby występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz intensywnej chemioterapii nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Tab. 15. Bezpieczeństwo terapii - neutropenia 3. lub 4. stopnia - grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	159/175 (90,9%)	126/169 (74,6%)	3,39 (1,82; 6,30)	0,0001	16,30 (8,47; 24,13)	0,0000	6,13 (4,14; 11,81)
AZA vs BSC	104/114 (91,2%)	70/102 (68,6%)	4,75 (2,20; 10,29)	0,0001	22,60 (12,21; 33,00)	0,0000	4,42 (3,03; 8,19)
AZA vs LDC	40/45 (88,9%)	39/44 (88,6%)	1,03 (0,28; 3,82)	0,9699	0,25 (- 12,87; 13,38)	0,9699	-
AZA vs IC	15/16 (93,8%)	17/19 (89,5%)	1,76 (0,15; 21,47)	0,6560	4,28 (- 13,92; 22,47)	0,6451	-

W badaniu Fenaux 2010⁹ w populacji z AML różnica pod względem częstości występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego. Częstość występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą chemioterapii standardowej. W porównaniu do grupy najlepszego leczenia wspomagającego, u pacjentów stosujących azacytydynę istotnie statystycznie częściej występowała neutropenia 3. lub 4. stopnia - OR=10,42 (95% CI: 1,17; 93,21), p=0,0060; RD=21,06 (95% CI: 3,38; 38,74), p=0,0196; NNTH=4,75 (95% CI: 2,58; 29,58).

⁹ Badanie dotyczy subpopulacji starszych pacjentów z AML wyodrębnionych na podstawie nowych kryteriów WHO. Dane mają ograniczoną wiarygodność.

Tab. 16. Bezpieczeństwo w terapii - neutropenia 3. lub 4. stopnia - subpopulacja pacjentów z AML.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	50/53 (94,3%)	44/53 (83,0%)	3,41 (0,87; 13,39)	0,0789	11,32 (- 0,55; 23,19)	0,0616	-
AZA vs BSC	33/34 (97,1%)	19/25 (76,0%)	10,42 (1,17; 93,21)	0,0360	21,06 (3,38; 38,74)	0,0196	4,75 (2,58; 29,58)
AZA vs LDC	12/14 (85,7%)	16/18 (88,9%)	0,75 (0,09; 6,11)	0,7881	-3,17 (- 26,56; 20,21)	0,7902	-
AZA vs IC	5/5 (100,0%)	9/10 (90,0%)	1,74 (0,06; 50,43)	0,7480	10,00 (- 20,01; 40,01)	0,5136	-

4.1.2.2.2 Trombocytopenia

Różnica pod względem częstości występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Częstość występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia wspomagającego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą intensywnej chemioterapii.

Tab. 17. Bezpieczeństwo w terapii - trombocytopenia 3. lub 4. stopnia - grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	149/175 (85,1%)	132/169 (78,1%)	1,61 (0,92; 2,79)	0,0933	7,04 (- 1,13; 15,20)	0,0911	-
AZA vs BSC	93/114 (81,6%)	72/102 (70,6%)	1,85 (0,98; 3,49)	0,0594	10,99 (- 0,36; 22,34)	0,0577	-
AZA vs LDC	42/45 (93,3%)	42/44 (95,5%)	0,67 (0,11; 4,20)	0,6657	-2,12 (- 11,66; 7,42)	0,6630	-
AZA vs IC	14/16 (87,5%)	18/19 (94,7%)	0,39 (0,03; 4,74)	0,4590	-7,24 (- 26,30; 11,83)	0,4569	-

W badaniu Fenaux 2010⁶ w populacji z AML różnica pod względem częstości występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Istotnie częściej występowała trombocytopenia 3. lub 4. stopnia w grupie chorych z AML leczonych azacytydyną niż w grupie pacjentów, u których stosowano najlepsze leczenie wspomagające: OR=4,86 (95% CI: 1,14; 20,79), p=0,0329; RD=23,18 (95% CI: 2,55; 43,80), p=0,0276; NNT=4,31 (95% CI: 2,28; 39,15).

Częstość występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą intensywnej chemioterapii.

Tab. 18. Bezpieczeństwo terapii - trombocytopenia 3. lub 4. stopnia - subpopulacja pacjentów z AML.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	48/53 (90,6%)	44/53 (83,0%)	1,96 (0,61; 6,31)	0,2572	7,55 (- 5,26; 20,36)	0,2482	-
AZA vs BSC	31/34 (91,2%)	17/25 (68,0%)	4,86 (1,14; 20,79)	0,0329	23,18 (2,55; 43,80)	0,0276	4,31 (2,28; 39,15)
AZA vs LDC	13/14 (92,9%)	18/18 (100,0%)	0,24 (0,01; 6,44)	0,3978	-7,14 (- 23,94; 9,66)	0,4047	-
AZA vs IC	4/5 (80,0%)	9/10 (90,0%)	0,44 (0,02; 9,03)	0,5977	-10,00 (- 49,69; 29,69)	0,6214	-

4.1.2.2.3 Niedokrwistość

Różnica pod względem częstości występowania niedokrwistości 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Różnica pod względem częstości występowania niedokrwistości 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia wspomagającego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą intensywnej chemioterapii nie była istotna statystycznie - we wszystkich badanych grupach wyniki były porównywalne.

⁶ Badanie dotyczy subpopulacji starszych pacjentów z AML wyodrębnionych na podstawie nowych kryteriów WHO. Dane mają ograniczoną wiarygodność.

Tab. 19. Bezpieczeństwo terapii - niedokrwistość 3. lub 4. stopnia - grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowych terapii łącznie.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	100/175 (57,1%)	112/169 (66,3%)	0,68 (0,44; 1,05)	0,0823	-9,13 (- 19,36; 1,10)	0,0801	-
AZA vs BSC	62/114 (54,4%)	67/102 (65,7%)	0,62 (0,36; 1,08)	0,0918	-11,30 (- 24,28; 1,68)	0,0879	-
AZA vs LDC	29/45 (64,4%)	34/44 (77,3%)	0,53 (0,21; 1,35)	0,1861	-12,83 (- 31,51; 5,85)	0,1783	-
AZA vs IC	9/16 (56,3%)	11/19 (57,9%)	0,94 (0,24; 3,58)	0,9220	-1,64 (- 34,56; 31,28)	0,9220	-

W badaniu Fenoux 2010⁷ w populacji z AML różnica pod względem częstości występowania niedokrwistości 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie - badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Częstość występowania niedokrwistości 3. lub 4. stopnia była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia wspomagającego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą intensywnej chemioterapii.

Tab. 20. Bezpieczeństwo terapii - niedokrwistość 3. lub 4. stopnia - subpopulacja pacjentów z AML.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR, 95% CI	Wartość p	RD, 95% CI	Wartość p	
AZA vs CCR łącznie	30/53 (56,6%)	36/53 (67,9%)	0,62 (0,28; 1,36)	0,2306	-11,32 (- 29,65; 7,01)	0,2261	-
AZA vs BSC	18/34 (52,9%)	18/25 (72,0%)	0,44 (0,15; 1,32)	0,1417	-19,06 (- 43,38; 5,26)	0,1245	-
AZA vs LDC	10/14 (71,4%)	14/18 (77,8%)	0,71 (0,14; 3,56)	0,6813	-6,35 (- 36,83; 24,13)	0,6830	-

⁷ Badanie dotyczy subpopulacji starszych pacjentów z AML wyodrębnionych na podstawie nowych kryteriów WHO. Dane mają ograniczoną wiarygodność.

AZA vs IC	2/5 (40,0%)	4/10 (40,0%)	1,00 (0,11; 8,95)	1,0000	0,00 (- 52,59; 52,59)	1,0000	-
-----------	----------------	-----------------	-------------------------	--------	-----------------------------	--------	---

4.1.2.3 Infekcje

Odsetek infekcji leczonych dożylnymi preparatami przeciwbakteryjnymi w przeliczeniu na pacjento-rok w grupie azacytydyny wynosił 60% (95%CI: 0,49; 0,73) w porównaniu z 92% (95%CI: 0,74; 1,13) w grupie leczenia konwencjonalnego (RR=0,66 [95% CI: 0,49; 0,87]; p=0,0032). Zaobserwowano istotną interakcję pomiędzy terapią zgodną z preselekcją badacza i odsetkiem infekcji (p=0,0004). W analizie zgodnej z preselekcją badacza, odsetki na pacjento-rok były podobne przy porównaniu azacytydyny (66%) i najlepszego leczenia wspomagającego (61%) - RR=1,09 [95% CI: 0,74; 1,65]; p=0,69, ale istotnie niższe w przypadku porównania azacytydyny (44%) z niskimi dawkami cytarabiny (100%; RR=0,44 [95% CI: 0,25; 0,86]; p=0,017) i azacytydyny (64%) versus standardowa chemioterapia (230%; RR=0,28 [95% CI: 0,13; 0,60]; p=0,0059).

Tab. 21. Bezpieczeństwo terapii - infekcje - azacytydyna w porównaniu do standardowej terapii, najlepszego leczenia wspomagającego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

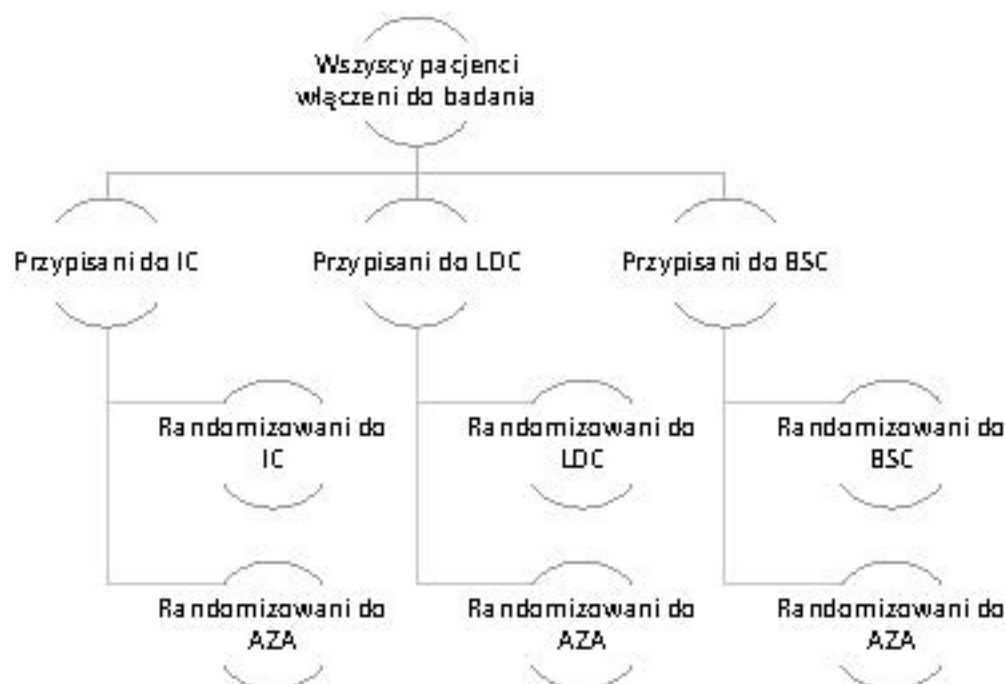
Porównanie	Azacytydyna	Komparator	RR (95%CI)	Wartość p
	% na pacjento-rok	% na pacjento-rok		
AZA vs CCR	60	92	0,66 (0,49; 0,87)	0,0032
AZA (BSC) vs BSC	66	61	1,09 (0,74; 1,65)	0,6900
AZA (LDC) vs LDC	44	100	0,44 (0,25; 0,86)	0,0170
AZA (IC) vs IC	64	230	0,28 (0,13; 0,60)	0,0059

4.2 AZA-AML-001

We włączonym do analizy badaniu AZA-AML-001 randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją. Oznacza to, że pacjenci włączani do badania najpierw byli oceniani przez lekarza pod względem stanu sprawności ECOG PS, wieku, chorób współwystępujących oraz regionalnych wytycznych/praktyk terapeutycznych w obrębie danej instytucji. Na podstawie tej oceny przypisywano każdemu z pacjentów najbardziej odpowiednią terapię spośród konwencjonalnych schematów leczenia ostrej białaczki szpikowej (preselekcjonowano ich do poszczególnych grup terapeutycznych): intensywnej chemioterapii (IC, ang. *intensive chemotherapy*), chemioterapii niskimi dawkami (LDC, ang. *low-dose cytarabine*) lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). Dopiero w obrębie każdej z tak określonych grup przeprowadzono randomizację, a pacjentów losowo przydzielono do grupy uprzednio wyselekcjonowanego leczenia standardowego lub do grupy azacytydyny. Randomizacja była stratyfikowana według preselekcjonowanej grupy spośród konwencjonalnych schematów (IC, LDC, BSC), stanu zdrowia wg ECOG PS (0-1 lub 2) oraz ryzyka cytogenetycznego (umiarkowane lub wysokie).

Proces randomizacji ze stratyfikacją zobrazowano na poniższym rysunku (Rys. 4.).

Rys. 4. Schemat procesu preselekcji i randomizacji ze stratyfikacją w badaniu AZA-AML-001.



AZA - azacytydyna, BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*), IC - intensywna chemioterapia (ang. *intensive chemotherapy*).

W trakcie badania istniała możliwość zmiany leczenia u poszczególnych pacjentów. Około 30% pacjentów w każdej grupie (przyjmujących CCR i przyjmujących azacytydynę) otrzymało kolejną terapię AML po zaprzestaniu leczenia w ramach randomizowanego badania. Ponieważ stosowanie kolejnych terapii jest czynnikiem zakłócającym w badaniach dotyczących przeżycia [Kom 2011] i może mieć wpływ na wyniki, przeprowadzono i prospektywnie włączono do badania analizę wrażliwości, w której cenzurowano pacjentów, którzy otrzymywali kolejne terapie przeciwbiałaczkowe, tj. dane dla pacjentów, których terapia uległa zmianie w czasie trwania badania zostały uwzględnione w analizie wrażliwości tylko do momentu, w którym nastąpiła zmiana leczenia.

4.2.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia w badaniu AZA-AML-001 oceniano pod względem przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*), które stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy, a także odpowiedzi hematologicznej i drugorzędowych punktów końcowych, takich jak nawrót choroby, niezależność od transfuzji krwi, przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od nawrotu czy czas trwania remisji. Analizowane punkty końcowe opisano szczegółowo w Aneksie 7 niniejszej analizy.

4.2.1.1 Przeżycie całkowite

Średni czas trwania obserwacji w badaniu AZA-AML-001 wynosił 24,4 miesiące. Przed zakończeniem badania nastąpiło 349 zgonów (80,7% w grupie azacytydyny: n=193 [80,1%], w grupie CCR: n=201 [81,4%]). Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla pacjentów otrzymujących azacytydynę i CCR wyniosła odpowiednio 10,4 i 6,5 miesiące; w przypadku analizy stratyfikowanej wg ECOG PS oraz ryzyka cytogenetycznego, HR wynosiło 0,85 (95% CI: 0,69-1,03; P=0,1009) (Rys. 5A).

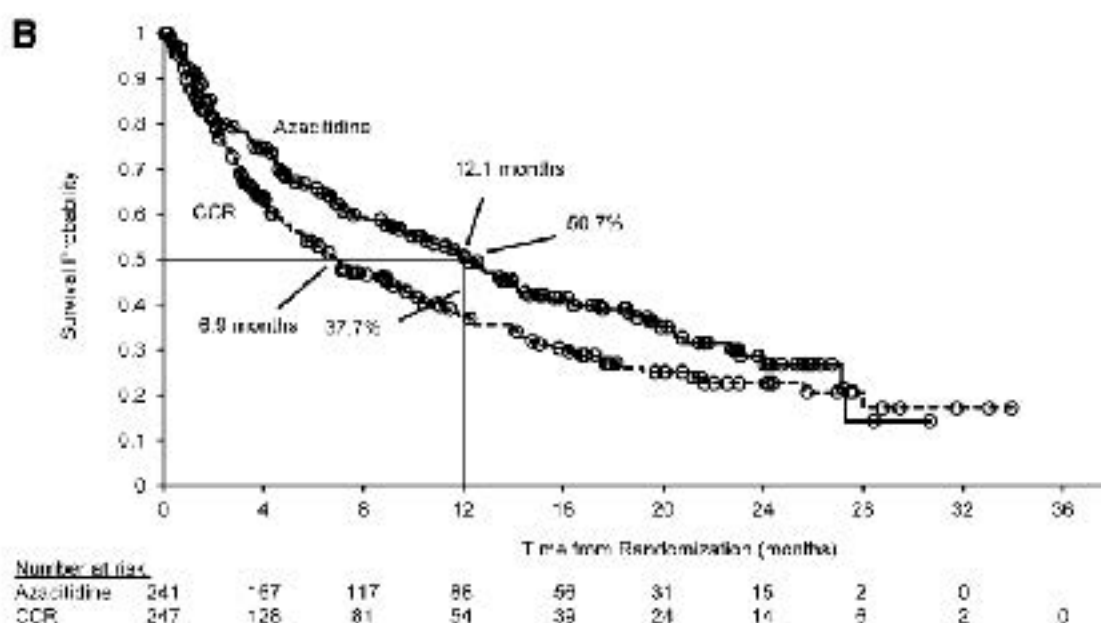
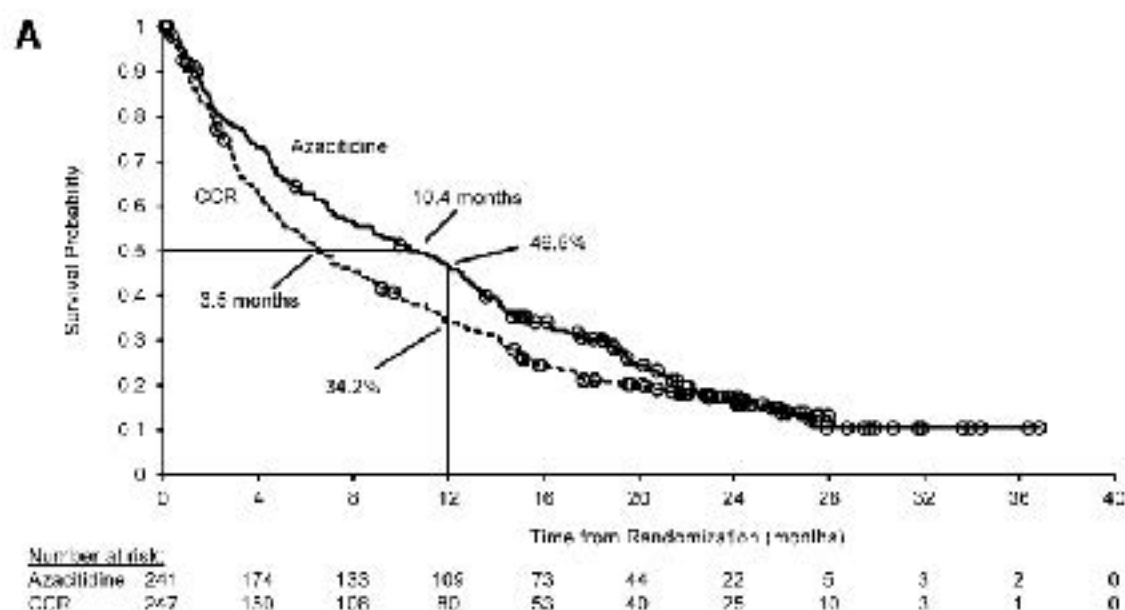
W trakcie badania istniała możliwość zmiany leczenia u poszczególnych pacjentów. W sumie 69 (28,6%) pacjentów w grupie pacjentów leczonych azacytydyną i 75 (30,4%) w grupie przyjmujących CCR otrzymało kolejną terapię AML po zaprzestaniu leczenia w ramach randomizowanego badania. Najczęściej stosowanymi kolejnymi terapiami otrzymanymi w grupach azacytydyny i CCR, pojedynczo lub w połączeniu, były schematy oparte na:

- cytarabinie (16,6% w grupie azacytydyny i 11,3% w grupie CCR),
- azacytydynie (4,6% w grupie azacytydyny i 13,0% w grupie CCR),
- i/lub decytabinie (0,8% dla każdej grupy).

Ponieważ stosowanie kolejnych terapii jest znanym czynnikiem zakłócającym w badaniach dotyczących przeżycia, [Kom 2011] przeprowadzono i prospektywnie włączono do badania analizę wrażliwości, w której cenzurowano pacjentów, którzy otrzymywali kolejne terapie przeciwbiałaczkowe.

W określonej wcześniej analizie wrażliwości, 67 pacjentów leczonych azacytydyną (data rozpoczęcia kolejnej terapii nie była znana dla 2 pacjentów leczonych azacytydyną) oraz 75 pacjentów leczonych CCR było cenzurowanych w momencie, gdy zaczęli kolejną terapię. Mediana OS w ramieniu azacytydyny wydłużyła się o ponad 5 miesięcy w stosunku do CCR i wyniosła 12,1 miesiące vs 6,9 miesiące w ramieniu CCR (stratyfikowane HR: 0,76; 95% CI: 0,60-0,96; P=0,0190, analiza stratyfikowana ze względu na ECOG PS i ryzyko cytogenetyczne) (Rys. 5B).

Rys. 5. Pierwotna oraz wcześniej zaplanowana analiza wrażliwości dla przeżycia całkowitego w przypadku terapii AML.



(A) Pierwotna analiza: przeżycie całkowite (OS) dla populacji ITT. Mediana OS wynosiła 10,4 miesiący (95% CI: 8,0-12,7 m-cy) dla ramienia azacytydyny oraz 6,5 miesiący (95% CI: 5,0-8,6 m-cy) dla ramienia CCR. W przypadku analizy stratyfikowanej wg ECOG PS oraz ryzyka cytogenetycznego, HR wynosił 0,85 (95% CI: 0,69-1,03; log-rank P=0,1009). Roczne przeżycie wynosiło 46,5% dla ramienia azacytydyny i 34,2% dla ramienia CCR (różnica: 12,3%; 95% CI: 3,5%-21,0%). Mediana obserwacji dla OS wyniosła 24,4 miesiący. Nastąpiły 193 zgony w ramieniu azacytydyny (80,1%) oraz 201 zgonów w ramieniu CCR (81,4%).

(B) Wcześniej zaplanowana analiza wrażliwości: OS cenzurowane dla kolejnych terapii AML (67 pacjentów otrzymujących azacytydynę oraz 75 pacjentów otrzymujących CCR zostało ocenianych w momencie, gdy przeszli na kolejną terapię AML). Mediana OS wynosiła 12,1

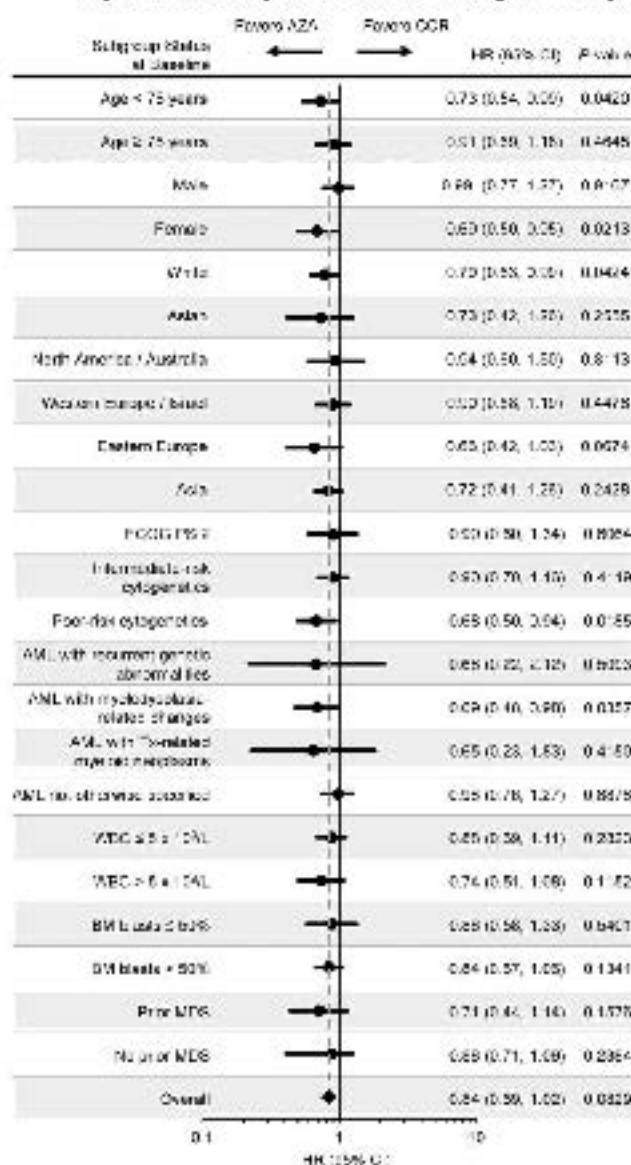
miesiący (95% CI: 9,2-14,2 m-cy) w przypadku ramienia azacytydyny oraz 6,9 miesiący (95% CI: 5,1-9,6 m-cy) w przypadku ramienia CCR. W przypadku analizy stratyfikowanej wg ECOG PS i ryzyka cytogenetycznego, HR wynosiło 0,76 (95% CI: 0,60-0,96; log-rank P=0,0190). CI dla różnicy pod względem prawdopodobieństwa rocznego przeżycia pozyskano wskutek oszacowania w rancji Greenwooda.

o - pacjent cenzurowany (ang. *censored*).

Wskaźnik rocznego przeżycia w grupach azacytydyny i CCR wyniósł odpowiednio 46,5% i 34,2%, różnica 12,3% (95% CI: 3,5% -21,0%). W analizie wrażliwości, w której oceniano pacjentów, którzy otrzymywali kolejną terapię AML, odsetki rocznego przeżycia wynosiły 50,7% w grupie azacytydyny i 37,7% w grupie CCR, różnica 13,0% (95% CI, 3,3% -22,7%).

Analiza OS ze względu na poszczególne podgrupy pacjentów, wykazała korzystne trendy dla azacytydyny w porównaniu z CCR we wszystkich podgrupach (Rys. 6). Mediana OS u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym wynosiła 6,4 miesiący w ramieniu azacytydyny i 3,2 miesiąca w grupie CCR (HR: 0,68; 95% CI: 0,50-0,94; P=0,0185). Mediana OS u chorych na AML-MRC (ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji, ang. *acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes*), którzy otrzymywali azacytydynę wynosiła 12,7 miesiący, a w przypadku pacjentów otrzymujących CCR - 6,3 miesiący (HR: 0,69; 95% CI: 0,48-0,98; P=0,0357).

Rys. 6. Przeżycie całkowite w jednoczynnikowej analizie podgrup pacjentów.



Podgrupy pacjentów zdefiniowano na podstawie wyjściowych danych demograficznych oraz charakterystyki choroby. Linia przerywana przedstawia całkowite niestratyfikowane HR dla azacytydyny vs CCR (analiza niestratyfikowana wg ECOG PS i ryzyka cytogenetycznego).

W celu poszerzenia zakresu uzyskanych wyników, przeprowadzono pogłębione analizy (ang. *exploratory data analysis*), z podziałem na poszczególne grupy stratyfikacji.

- W przypadku pacjentów, którzy byli preselekcjonowani do BSC, ale zostali losowo przydzieleni do grupy azacytydyny OS poprawiło się w porównaniu do wartości uzyskanych wśród pacjentów, którzy otrzymywali tylko BSC (odpowiednio 5,8 vs 3,7 miesięcy; $P=0,0288$) (Tab. 22, Rys. 7).
- Pacjenci, którzy zostali preselekcjonowani do LDC, ale losowo przydzielono ich do grupy otrzymującej azacytydynę zyskali wzrost mediany OS wynoszący 4,8 miesięcy w porównaniu z tymi, którzy otrzymali LDC (11,2 vs 6,4 miesięcy; $P=0,4270$) (Rys. 8).
- Pacjenci preselekcjonowani do IC, którzy otrzymali azacytydynę mieli medianę OS porównywalną do tej w przypadku pacjentów, którzy otrzymali IC (odpowiednio 13,3 i 12,2 miesięcy) (Rys. 9).

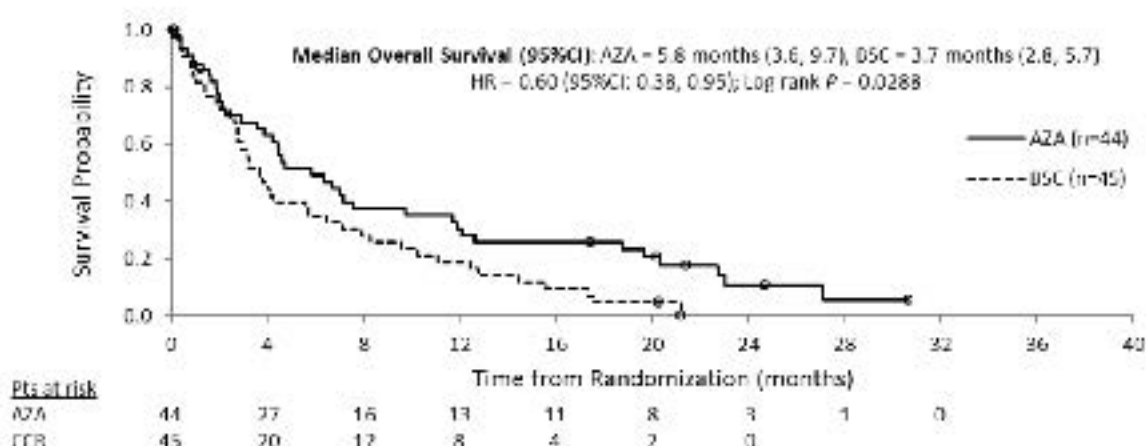
Szacowane roczne przeżycia w preselekcjonowanych grupach wahały się od 30,3% do 55,8% w grupie azacytydyny oraz od 18,6% do 50,9% w grupie CCR.

Tab. 22. Oszacowane mediany przeżycia całkowitego i roczne przeżycia w ramach preselekcjonowanych grup terapeutycznych (Kaplan-Meier).

	Liczba pacjentów	Przeżycie całkowite (OS)							Przeżycie roczne			
		Mediana		Różnica		HR	95% CI	P	%	95% CI	Różnica	95% CI
		M-ce	95% CI	M-ce	95% CI							
Preselekcjonowani do BSC (N=89)												
AZA	44	5,8	3,6-9,7	2,1	-1,0-5,2	0,60	0,38-0,95	0,0288	30,3	17,5-44,2	11,7	-6,3-29,8
BSC	45	3,7	2,8-5,7						18,6	8,7-31,4		
Preselekcjonowani do LDC (N=312)												
AZA	154	11,2	8,8-13,4	4,8	1,7-7,9	0,90	0,70-1,16	0,4270	48,5	40,3-56,2	14,5	3,5-25,5
LDC	158	6,4	4,8-9,1						34,0	26,6-41,6		
Preselekcjonowani do IC (N=87)												
AZA	43	13,3	7,2-19,9	1,1	-5,4-7,6	0,85	0,52-1,38	0,5032	55,8	39,8-69,1	4,9	-16,2-26,0
IC	44	12,2	7,5-15,1						50,9	35,2-64,6		

AZA - azacytydyna, BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*), IC - intensywna chemioterapia (ang. *intensive chemotherapy*).

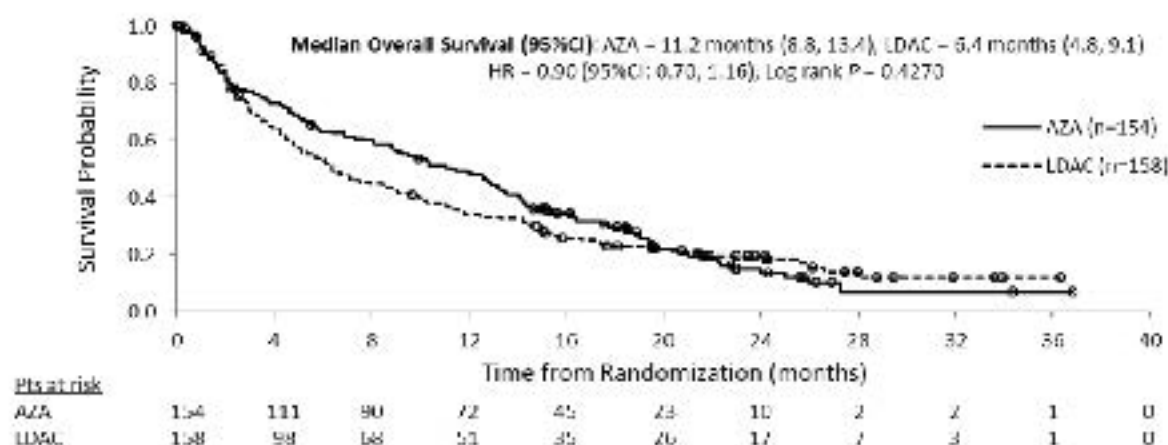
Rys. 7. Przeżycie całkowite - grupa preselekcjonowanych do BSC.



o - cenzurowany (ang. *censored*), BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*), IC - intensywna chemioterapia (ang. *intensive chemotherapy*).

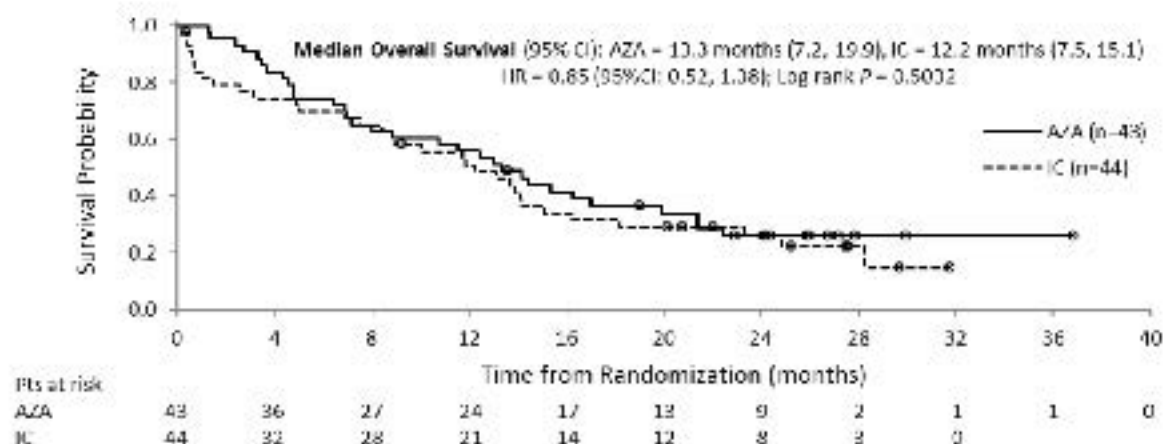
intensive chemotherapy), 95% CI - 95% przedział ufności, OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival).

Rys. 8. Przeżycie całkowite - grupa preselekcjonowanych do LDC.



o - cenzurowany (ang. *censored*), BSC - na jępsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*), IC - intensywna chemioterapia (ang. *intensive chemotherapy*), 95% CI - 95% przedział ufności, OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Rys. 9. Przeżycie całkowite - grupa preselekcjonowanych do IC.



o - cenzurowany (ang. *censored*), BSC - na jępsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*), IC - intensywna chemioterapia (ang. *intensive chemotherapy*), 95% CI - 95% przedział ufności, OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

4.2.1.2 Odpowiedź hematologiczna

Odsetki całkowitych odpowiedzi (CR) lub niekompletnych remisji morfologicznych (CRi) były porównywalne pomiędzy ramieniem azacytydyny (27,8%) i CCR (25,1%) (OR=1,15 [95% CI: 0,77; 1,72]; RD=2,70 [95% CI: -5,13; 10,52]) (Tab. 23). W ramieniu CCR odsetki CR lub CRi

wynosiły 0% (BSC), 25,9% (LDC) i 47,7% (IC). W ramionach azacytydyny i OCR, odpowiednio 29,5% i 23,9% pacjentów miało stan określony jako stabilna choroba jako najlepszą odpowiedź w trakcie leczenia (Tab. 23).

Tab. 23. Hematologiczna odpowiedź na leczenie.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
CR lub CRi	67/241 (27,8%)	62/247 (25,1%)	1,15 (0,77; 1,72)	0,4991	2,70 (- 5,13; 10,52)	0,4989	-
CR	47/241 (19,5%)	54/247 (21,9%)	0,87 (0,56; 1,34)	0,5201	-2,36 (- 9,54; 4,82)	0,5195	-
CRi	20/241 (8,3%)	8/247 (3,2%)	2,70 (1,17; 6,26)	0,0203	5,06 (0,94; 9,18)	0,0162	19,76 (10,89; 106,82)
CRc-20	5/241 (2,1%)	14/247 (5,7%)	0,35 (0,12; 0,99)	0,0488	-3,59 (- 6,99; 0,19)	0,0383	27,83 (14,30; 515,03)
PR	3/241 (1,2%)	3/247 (1,2%)	1,03 (0,20; 5,13)	0,9758	0,03 (- 1,93; 1,99)	0,9758	-
Stabilna choroba*	71/241 (29,5%)	59/247 (23,9%)	1,33 (0,89; 1,99)	0,1643	5,57 (- 2,26; 13,41)	0,1633	-
Progresja choroby	20/241 (8,3%)	20/247 (8,1%)	1,03 (0,54; 1,96)	0,9353	0,20 (- 4,67; 5,07)	0,9353	-
Wczesny zgon	18/241 (7,5%)	29/247 (11,7%)	0,61 (0,33; 1,12)	0,1125	-4,27 (- 9,48; 0,94)	0,1080	-
Brak potwierdzonej AML*	18/241 (7,5%)	12/247 (4,9%)	1,58 (0,74; 3,36)	0,2334	2,61 (- 1,66; 6,88)	0,2304	-
Niemożliwa ocena*	44/241 (18,3%)	62/247 (25,1%)	0,67 (0,43; 1,03)	0,0677	-6,84 (- 14,13; 0,44)	0,0655	-

CR - całkowita remisja (ang. *complete remission*), CRi - niekompletna remisja morfologiczna (ang. *incomplete blood count recovery*), CRc-20 - całkowita remisja cytogenetyczna w co najmniej 20 metafazach (ang. *cytogenetic complete remission in at least 20 metaphases*), PR - częściowa remisja (ang. *partial remission*).

* Stabilna choroba została zdefiniowana jako stan kliniczny, który nie spełnia kryteriów dla żadnej innej odpowiedzi terapeutycznej (jak CR, CRi, progresja choroby czy niepowodzenie leczenia).

* Pacjenci włączani na podstawie miejscowego wywiadu (*local review*) mieli < 30% blastów w szpiku w wywiadzie centralnym (*central review*).

* W przypadku tych pacjentów brako wało aspiratu blastów szpikowych lub oceny hematologicznej.

4.2.1.3 Drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności

Wyższy odsetek pacjentów przyjmujących azacytydynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi CCR miał nawrót po CR lub CRi (64,2% vs 56,5%), jednak różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tab. 24).

W grupie leczonej azacytydyną wyższy odsetek pacjentów, którzy byli wyjściowo zależni od przetoczeń, osiągnął niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (38,5% vs 27,6% w grupie CCR) lub niezależność od transfuzji płytek (40,6% vs 29,3%) (Tab. 24). OR i RR oraz wartość p wyliczono na potrzeby niniejszej analizy przy użyciu programu Excel 2016.

Całkowita liczba pacjentów w grupach azacytydyny i CCR, którzy pozostali lub stali się niezależni od przetoczenia krwinek czerwonych wyniosła odpowiednio 105 (43,6%; 95% CI: 37,2%-50,1%) i 76 (30,8%; 95% CI: 25,1%-36,9%), OR=1,74 (95% CI: 1,20; 2,52), p=0,0036; RR=1,42 (95% CI: 1,12; 1,79), p=0,0039, natomiast liczba pacjentów, którzy pozostali lub stali się niezależni od przetoczenia płytek wyniosła odpowiednio 142 (58,9%; 95% CI: 52,4%-65,2%) i 106 (42,9%; 95% CI: 36,7%-49,3%) OR=1,91 (95% CI: 1,33; 2,73), p=0,0004; RR=1,37 (95% CI: 1,15; 1,64), p=0,0005.

Tab. 24. Drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności - zmienne binarne.

		AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nawrót po CR lub CRi		43/67 (64,2%)	35/62 (56,5%)	1,38 (0,68; 2,81)	0,3704	7,73 (- 9,13; 24,58)	0,3689	-
Niezależność od transfuzji*	RBC	65/169 (38,5%)	45/163 (27,6%)	1,64 (1,03; 2,60)	0,0363	10,85 (0,81; 20,90)	0,0342	9,21 (4,78; 123,60)
	Płytki	41/101 (40,6%)	24/82 (29,3%)	1,65 (0,89; 3,07)	0,1126	11,33 (- 2,41; 25,06)	0,1061	-

CR - całkowita remisja (ang. *complete remission*), CRi - niekompletna remisja morfologiczna (ang. *incomplete blood count recovery*), RBC - eryocyty (ang. *red blood cell*).

* Brak transfuzji w ciągu 56 kolejnych dni badania w przypadku pacjentów, którzy byli zależni od transfuzji w momencie włączenia do badania (≥1 transfuzja w ciągu 56 dni przed rozpoczęciem badania).

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń, takich jak niepowodzenie leczenia, progresja choroby, nawrót po CR lub CRi czy zgon, była dłuższa w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy CCR (6,7 m-cy vs 4,8 m-cy). W przypadku przeżycia wolnego od nawrotu odnotowano niewielką różnicę na korzyść grupy CCR - mediana 10,5 miesiąca w porównaniu do 9,3 miesiąca w grupie azacytydyny. Czas trwania CR lub CRi był dłuższy w grupie CCR w stosunku do grupy azacytydyny (mediana odpowiednio 12,3 vs 10,4 m-cy) (Tab. 25).

Tab. 25. Drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.

	Azacytydyna (N=241)		CCR (N=247)		HR	95% CI	P
	Mediana	Min-max	Mediana	Min-max			
EFS, m-ce*	6,7	5,0-8,8	4,8	3,8-6,0	0,87	0,72-1,05	0,1495
RFS, m-ce	9,3	6,7-12,4	10,5	7,3-12,3	1,11	0,75-1,66	0,5832
Czas trwania CR lub CRi, m-ce	10,4	7,2-15,2	12,3	9,0-17,0			-

EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*), RFS - przeżycie wolne od nawrotu (ang. *relapse-free survival*), CR - całkowita remisja (ang. *complete remission*), CRi - niekompletna remisja morfologiczna (ang. *incomplete blood count recovery*).

* Zdarzenia obejmowały niepowodzenie leczenia, progresję choroby, nawrót po CR lub CRi o raz zgon.

4.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Bezpieczeństwo leczenia azacytydyną oceniano na podstawie badania AZA-AML-001.

Populacja uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa składa się z 471 pacjentów (236 w ramieniu azacytydyny; 235 w ramieniu OCR); 5 pacjentów randomizowanych do grupy azacytydyny oraz 7 pacjentów randomizowanych do grupy CCR nie otrzymało analizowanej terapii, natomiast 5 pacjentów w grupie CCR nie miało przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa po podaniu leczenia.

Większość pacjentów doświadczyła TEAE (zdarzeń niepożądanych występujących w czasie trwania leczenia, ang. *treatment-emergent adverse events*) w trakcie badania (99,2% w ramieniu azacytydyny i 100% w ramieniu OCR). TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki analizowanych leków wystąpiły u 3,4%, 1,3% i 4,8% pacjentów odpowiednio w ramionach azacytydyny, LDC i IC. TEAE prowadzące do zakłócenia dawkowania leku (ang. *dose interruption*) wystąpiły odpowiednio u 49,2%, 39,9% i 9,5% pacjentów - różnica pomiędzy azacytydyną i intensywną chemioterapią pod względem tego punktu końcowego osiągnęła poziom istotności statystycznej: OR=9,18 (95% CI: 3,18; 26,54), $p<0,0001$; RD=39,63 (95% CI: 28,70; 50,56), $p<0,0001$; NNTH=2,52 (95% CI: 1,98; 3,48). TEAE związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 22 chorych (9,3%) w ramieniu azacytydyny, 20 pacjentów (13,1%) w grupie LDC oraz 5 chorych (11,9%) w grupie IC (te, które miały miejsce w >1 pacjenta odpowiednio w ramieniu azacytydyny i LDC obejmowały zapalenie płuc [3,0% i 2,0%], gorączkę neutropeniczną [1,3% w każdej grupie], gorączkę [0% i 1,3%], oraz posocznicę [0% i 1,3%]) - Tab. 26.

Tab. 26. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

Jakikolwiek							
AZA vs LDC	234/236 (99,2%)	153/153 (100,0%)	0,31 (0,01; 6,41)	0,4451	-0,85 (-2,43; 0,73)	0,2934	-
AZA vs IC	234/236 (99,2%)	42/42 (100,0%)	1,10 (0,05; 23,39)	0,9496	-0,85 (-4,31; 2,61)	0,6310	-
Prowadzące do zmniejszenia dawki							
AZA vs LDC	8/236 (3,4%)	2/153 (1,3%)	2,65 (0,55; 12,65)	0,2219	2,08 (-0,84; 5,01)	0,1632	-
AZA vs IC	8/236 (3,4%)	2/42 (4,8%)	0,70 (0,14; 3,43)	0,6615	-1,37 (-8,21; 5,47)	0,6943	-
Prowadzące do zakończenia dawkowania leku							
AZA vs LDC	116/236 (49,2%)	61/153 (39,9%)	1,46 (0,97; 2,20)	0,0730	9,28 (-0,76; 19,33)	0,0700	-
AZA vs IC	116/236 (49,2%)	4/42 (9,5%)	9,18 (3,18; 26,54)	0,0000	39,63 (28,70; 50,56)	0,0000	2,52 (1,98; 3,48)
Prowadzące do przerwania leczenia							
AZA vs LDC	22/236 (9,3%)	20/153 (13,1%)	0,68 (0,36; 1,30)	0,2464	-3,75 (-10,25; 2,75)	0,2584	-
AZA vs IC	22/236 (9,3%)	5/42 (11,9%)	0,76 (0,27; 2,13)	0,6035	-2,58 (-13,06; 7,89)	0,6288	-

BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*), IC - intensywna chemioterapia (ang. *intensive chemotherapy*).

* Wyliczone na podstawie odsetka.

Wśród najczęstszych TEAE związanych z zastosowanym leczeniem odpowiednio w ramionach azacytydyny, LDC i IC, były nudności (27,1%, 22,2% i 42,9%), neutropenia (19,9%, 22,9% i 31,0%) oraz trombocytopenia (17,4%, 22,2% i 21,4%). Pod względem występowania gorączki neutropenicznej, hipokaliemii oraz opryszczki jamy ustnej w przypadku porównania z intensywną chemioterapią obserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść azacytydyny, natomiast istotne statystycznie różnice na niekorzyść azacytydyny obserwowano pod względem takich punktów końcowych, jak: zaparcia, biegunka (porównanie z chemioterapią w niskich dawkach), reakcja w miejscu iniekcji i rumień w miejscu iniekcji (porównanie zarówno z chemioterapią w niskich dawkach, jak i z intensywną terapią) (Tab. 27).

Tab. 27. Najczęściej występujące (u $\geq 10\%$ pacjentów) zdarzenia niepożądane pojawiające się w czasie leczenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nudności							
AZA vs LDC	64 /236 (27,1%)	34 /153 (22,2%)	1,30 (0,81 ; 2,10)	0,2779	4,90 (- 3,80 ; 13,59)	0,2696	-
AZA vs IC	64 /236 (27,1%)	18 /42 (42,9%)	0,50 (0,25 ; 0,97)	0,0419	-15,74 (- 31,74 ; 0,27)	0,0539	-
Neutropenia							
AZA vs LDC	47 /236 (19,9%)	35 /153 (22,9%)	0,84 (0,51 ; 1,37)	0,4846	-2,96 (- 11,34 ; 5,42)	0,4888	-
AZA vs IC	47 /236 (19,9%)	13 /42 (31,0%)	0,55 (0,27 ; 1,15)	0,1127	-11,04 (- 25,92 ; 3,84)	0,1460	-
Trombocytopenia							
AZA vs LDC	41 /236 (17,4%)	34 /153 (22,2%)	0,74 (0,44 ; 1,22)	0,2373	-4,85 (- 13,02 ; 3,32)	0,2447	-
AZA vs IC	41 /236 (17,4%)	9 /42 (21,4%)	0,77 (0,34 ; 1,73)	0,5292	-4,06 (- 17,37 ; 9,26)	0,5506	-
Gońcarka neutropeniczna							
AZA vs LDC	35 /236 (14,8%)	31 /153 (20,3%)	0,69 (0,40 ; 1,17)	0,1648	-5,43 (- 13,25 ; 2,39)	0,1734	-
AZA vs IC	35 /236 (14,8%)	13 /42 (31,0%)	0,39 (0,18 ; 0,82)	0,0130	-16,12 (- 30,82 ; - 1,42)	0,0316	6,20 (3,24 ; 70,25)
Wymioty							
AZA vs LDC	34 /236 (14,4%)	16 /153 (10,5%)	1,44 (0,77 ; 2,71)	0,2574	3,95 (- 2,65 ; 10,55)	0,2410	-
AZA vs IC	34 /236 (14,4%)	3 /42 (7,1%)	2,19 (0,64 ; 7,48)	0,2118	7,26 (- 1,72 ; 16,25)	0,1131	-
Spadek apetytu							
AZA vs LDC	32 /236 (13,6%)	14 /153 (9,2%)	1,56 (0,80 ; 3,03)	0,1910	4,41 (- 1,91 ; 10,73)	0,1716	-
AZA vs IC	32 /236 (13,6%)	5 /42 (11,9%)	1,16 (0,42 ; 3,17)	0,7713	1,65 (- 9,07 ; 12,38)	0,7623	-

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNT _H (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zaparcia							
AZA vs LDC	31 /236 (13,1%)	10 /153 (6,5%)	2,16 (1,03 ; 4,55)	0,0422	6,60 (0,78 ; 12,42)	0,0263	15,15 (8,05 ; 128,82)
AZA vs IC	31 /236 (13,1%)	5 /42 (11,9%)	1,12 (0,41 ; 3,06)	0,8268	1,23 (- 9,47 ; 11,93)	0,8216	-
Reakcje w miejscu iniekcji							
AZA vs LDC	30 /236 (12,7%)	0 /153 (0,0%)	45,34 (2,75 ; 747,37)	0,0076	12,71 (8,35 ; 17,07)	0,0000	7,87 (5,86 ; 11,97)
AZA vs IC	30 /236 (12,7%)	0 /42 (0,0%)	12,55 (0,75 ; 209,35)	0,0780	12,71 (7,38 ; 18,05)	0,0000	7,87 (5,54 ; 13,55)
Gośćnica (pyrexia)							
AZA vs LDC	29 /236 (12,3%)	24 /153 (15,7%)	0,75 (0,42 ; 1,35)	0,3410	-3,40 (- 10,52 ; 3,73)	0,3498	-
AZA vs IC	29 /236 (12,3%)	10 /42 (23,8%)	0,45 (0,20 ; 1,01)	0,0521	-11,52 (- 25,07 ; 2,02)	0,0955	-
Biegunka							
AZA vs LDC	29 /236 (12,3%)	8 /153 (5,2%)	2,54 (1,13 ; 5,71)	0,0243	7,06 (1,58 ; 12,54)	0,0115	14,17 (7,98 ; 63,16)
AZA vs IC	29 /236 (12,3%)	9 /42 (21,4%)	0,51 (0,22 ; 1,18)	0,1171	-9,14 (- 22,24 ; 3,96)	0,1714	-
Rumień w miejscu iniekcji							
AZA vs LDC	28 /236 (11,9%)	0 /153 (0,0%)	41,96 (2,54 ; 692,73)	0,0090	11,86 (7,63 ; 16,10)	0,0000	8,43 (6,21 ; 13,11)
AZA vs IC	28 /236 (11,9%)	0 /42 (0,0%)	11,62 (0,70 ; 194,04)	0,0877	11,86 (6,63 ; 17,10)	0,0000	8,43 (5,85 ; 15,09)
Niedokrwistość							
AZA vs LDC	18 /236 (7,6%)	21 /153 (13,7%)	0,52 (0,27 ; 1,01)	0,0535	-6,10 (- 12,52 ; 0,32)	0,0626	-
AZA vs IC	18 /236 (7,6%)	6 /42 (14,3%)	0,50 (0,18 ; 1,33)	0,1639	-6,66 (- 17,77 ; 4,45)	0,2402	-
Leukopenia							
AZA vs LDC	17 /236 (7,2%)	13 /153 (8,5%)	0,84 (0,39 ; 1,77)	0,6408	-1,29 (- 6,81 ; 4,22)	0,6457	-

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AZA vs IC	17/236 (7,2%)	6/42 (14,3%)	0,47 (0,17; 1,26)	0,1324	-7,08 (- 18,17; 4,00)	0,2105	-
Hipokaliemia							
AZA vs LDC	4/236 (1,7%)	6/153 (3,9%)	0,42 (0,12; 1,52)	0,1876	-2,23 (- 5,72; 1,26)	0,2110	-
AZA vs IC	4/236 (1,7%)	5/42 (11,9%)	0,13 (0,03; 0,50)	0,0030	-10,21 (- 20,14; - 0,28)	0,0439	9,79 (4,96; 359,49)
Opryszczka jamy ustnej							
AZA vs LDC	2/236 (0,8%)	3/153 (2,0%)	0,43 (0,07; 2,59)	0,3548	-1,11 (- 3,60; 1,38)	0,3806	-
AZA vs IC	2/236 (0,8%)	5/42 (11,9%)	0,06 (0,01; 0,34)	0,0012	-11,06 (- 20,92; - 1,19)	0,0280	9,04 (4,78; 83,78)

LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*), IC - intensywna chemioterapia (ang. *intensive chemotherapy*).

Nazwy zdarzeń niepożądanych w badaniu przyjęto zgodnie ze słownikiem MedDRA i oceniono pod względem stopnia ciężkości przy użyciu National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.0.

* Najlepsze leczenie wspomagające nie zostało uwzględnione w tabeli, ponieważ żadne TEAE nie zostało uznane za związane z najlepszym leczeniem wspomagającym.

Biorąc pod uwagę pacjento-lata ekspozycji na leczenie, częstości występowania niedokrwistości, gorączki neutropenicznej, neutropenii i małopłytkowości (trombocytopenii) były znacznie niższe w ramieniu azacytydyny niż w ramionach LDC i IC.

Tab. 28. Odsetki najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych pojawiających się w czasie leczenia na pacjento-rok ekspozycji na leczenie.

Zdarzenie niepożądane	Azacytydyna (N=236) 174,9 pacjento-lat	Poszczególne ramiona CCR		
		BSC (N=40) 9,6 pacjento-lat	LDC (N=153) 82,9 pacjento-lat	IC (N=42) 14,1 pacjento-lat
	IR	IR	IR	IR
Niedokrwistość	27,4	41,7	47,0	49,6
Gośćnica neutropeniczna	43,4	125,1	61,5	120,4
Neutropenia	40,6	20,9	53,1	99,1
Trombocytopenia	36,6	20,9	55,5	63,7
Ból brzucha	17,7	31,3	19,3	49,6
Zaparcia	56,6	93,8	50,6	113,3
Biegunka	49,7	52,1	42,2	148,7
Nudności	53,7	31,3	51,8	169,9
Wymioty	30,3	31,3	28,9	56,6
Astenia	51,4	93,8	38,6	35,4
Zmęczenie	30,9	104,3	24,1	35,4
Gośćnica (<i>pyrexia</i>)	50,9	93,8	73,6	162,9
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	32,6	31,3	43,4	42,5
Hipokaliemia	31,4	62,6	54,3	113,3

BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*), IC - intensywna chemioterapia (ang. *intensive chemotherapy*), IR - współczynnik częstości występowania na 100 pacjento-lat ekspozycji na leczenie (ang. *incidence rate per 100 patient-years of exposure to treatment*).

Nazwy zdarzeń niepożądanych w badaniu przyjęto zgodnie ze słownikiem MedDRA i oceniono pod względem stopnia ciężkości przy użyciu National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.0.

Hematologiczne TEAE 3. i 4. stopnia występowały z w przybliżeniu równą częstością w grupach azacytydyny i LDC. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść azacytydyny odnotowano w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym pod względem takich punktów końcowych, jak: neutropenia, trombocytopenia, zapalenie płuc, niedokrwistość i leukopenia. W przypadku porównania z intensywną chemioterapią, istotną statystycznie różnicę na niekorzyść azacytydyny uzyskano wyłącznie pod względem częstości występowania zapalenia płuc.

Tab. 29. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia występujące w czasie leczenia u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek grupie terapeutycznej.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Go rączka neutropeniczna							
AZA vs BSC	66/236 (28,0%)	11/40 (27,5%)	1,02 (0,48; 2,17)	0,9515	0,47 (- 14,51; 15,44)	0,9514	-
AZA vs LDC	66/236 (28,0%)	46/153 (30,1%)	0,90 (0,58; 1,41)	0,6552	-2,10 (- 11,35; 7,15)	0,6565	-
AZA vs IC	66/236 (28,0%)	13/42 (31,0%)	0,87 (0,42; 1,77)	0,6927	-2,99 (- 18,10; 12,12)	0,6985	-
Neutropenia							
AZA vs BSC	62/236 (26,3%)	2/40 (5,0%)	6,77 (1,59; 28,90)	0,0098	21,27 (12,49; 30,05)	0,0000	4,70 (3,33; 8,01)
AZA vs LDC	62/236 (26,3%)	38/153 (24,8%)	1,08 (0,68; 1,72)	0,7518	1,43 (-7,42; 10,29)	0,7508	-
AZA vs IC	62/236 (26,3%)	14/42 (33,3%)	0,71 (0,35; 1,44)	0,3456	-7,06 (- 22,38; 8,26)	0,3663	-
Trombocytopenia							
AZA vs BSC	56/236 (23,7%)	2/40 (5,0%)	5,91 (1,38; 25,28)	0,0166	18,73 (10,06; 27,39)	0,0000	5,34 (3,65; 9,94)
AZA vs LDC	56/236 (23,7%)	42/153 (27,5%)	0,82 (0,52; 1,31)	0,4091	-3,72 (- 12,64; 5,19)	0,4131	-
AZA vs IC	56/236 (23,7%)	9/42 (21,4%)	1,14 (0,51; 2,53)	0,7457	2,30 (- 11,24; 15,84)	0,7392	-
Zapalenie płuc							
AZA vs BSC	45/236 (19,1%)	2/40 (5,0%)	4,48 (1,04; 19,25)	0,0440	14,07 (5,66; 22,48)	0,0010	7,11 (4,45; 17,68)
AZA vs LDC	45/236 (19,1%)	29/153 (19,0%)	1,01 (0,60; 1,69)	0,9778	0,11 (-7,87; 8,09)	0,9778	-
AZA vs IC	45/236 (19,1%)	2/42 (4,8%)	4,71 (1,10; 20,23)	0,0370	14,31 (6,14; 22,47)	0,0006	6,99 (4,45; 16,27)
Niedokrwistość							
AZA vs BSC	37/236 (15,7%)	2/40 (5,0%)	3,53 (0,82; 15,28)	0,0912	10,68 (2,48; 18,87)	0,0106	9,37 (5,30; 40,26)

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AZA vs LDC	37/236 (15,7%)	35/153 (22,9%)	0,63 (0,37; 1,05)	0,0756	-7,20 (- 15,31; 0,91)	0,0820	-
AZA vs IC	37/236 (15,7%)	6/42 (14,3%)	1,12 (0,44; 2,84)	0,8182	1,39 (- 10,16; 12,95)	0,8133	-
Leukopenia							
AZA vs BSC	16/236 (6,8%)	0/40 (0,0%)	6,06 (0,36; 103,06)	0,2126	6,78 (2,11; 11,45)	0,0044	14,75 (8,74; 47,35)
AZA vs LDC	16/236 (6,8%)	13/153 (8,5%)	0,78 (0,37; 1,68)	0,5296	-1,72 (- 7,18; 3,74)	0,5376	-
AZA vs IC	16/236 (6,8%)	6/42 (14,3%)	0,44 (0,16; 1,19)	0,1049	-7,51 (- 18,56; 3,55)	0,1834	-
Hipokalcemia							
AZA vs BSC	12/236 (5,1%)	1/40 (2,5%)	2,09 (0,26; 16,53)	0,4850	2,58 (-3,01; 8,18)	0,3649	-
AZA vs LDC	12/236 (5,1%)	10/153 (6,5%)	0,77 (0,32; 1,82)	0,5460	-1,45 (- 6,27; 3,36)	0,5548	-
AZA vs IC	12/236 (5,1%)	7/42 (16,7%)	0,27 (0,10; 0,73)	0,0097	-11,58 (- 23,20; 0,03)	0,0506	-

BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*), IC - intensywna chemioterapia (ang. *intensive chemotherapy*).

Aby zdarzenie niepożądane mogło być uznane za występujące w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE) musi pojawić się po raz pierwszy w trakcie leczenia lub musi nastąpić pogorszenie istniejącego zdarzenia niepożądanego.

Nazwy zdarzeń niepożądanych w badaniu przyjęto zgodnie ze słownikiem MedDRA i oceniono pod względem stopnia ciężkości przy użyciu National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.0.

W obu grupach - azacytydyny i LDC, hematologiczne TEAE (niezależnie od stopnia natężenia) występowały z coraz mniejszą częstotliwością wraz z czasem trwania leczenia (Tab. 30).

Tab. 30. Hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (jakiegokolwiek stopnia) z podziałem na cykle terapii: azacytydyna i LDC.

Cykle	AZA n/N	LDC n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Niedokrwistość							
Cykle 1-2	35/236 (14,8%)	36/153 (23,5%)	0,57 (0,34; 0,95)	0,0313	-8,70 (- 16,81; - 0,59)	0,0355	11,50 (5,95; 169,22)
Cykle 3-4	13/236 (5,5%)	6/153 (3,9%)	1,43 (0,53; 3,84)	0,4802	1,59 (- 2,65; 5,82)	0,4627	-
Cykle 5-6	7/236 (3,0%)	3/153 (2,0%)	1,53 (0,39; 6,00)	0,5434	1,01 (- 2,08; 4,09)	0,5229	-
Go rączka neutropeniczna							
Cykle 1-2	58/236 (24,6%)	44/153 (28,8%)	0,81 (0,51; 1,28)	0,3601	-4,18 (- 13,22; 4,85)	0,3643	-
Cykle 3-4	19/236 (8,1%)	8/153 (5,2%)	1,59 (0,68; 3,72)	0,2883	2,82 (- 2,13; 7,77)	0,2637	-
Cykle 5-6	10/236 (4,2%)	4/153 (2,6%)	1,65 (0,51; 5,35)	0,4057	1,62 (- 1,98; 5,23)	0,3776	-
Neutropenia							
Cykle 1-2	38/236 (16,1%)	33/153 (21,6%)	0,70 (0,42; 1,17)	0,1740	-5,47 (- 13,50; 2,56)	0,1820	-
Cykle 3-4	24/236 (10,2%)	15/153 (9,8%)	1,04 (0,53; 2,06)	0,9067	0,37 (- 5,72; 6,45)	0,9063	-
Cykle 5-6	20/236 (8,5%)	9/153 (5,9%)	1,48 (0,66; 3,35)	0,3442	2,59 (- 2,56; 7,74)	0,3239	-
Trombocytopenia							
Cykle 1-2	43/236 (18,2%)	43/153 (28,1%)	0,57 (0,35; 0,92)	0,0226	-9,88 (- 18,54; - 1,22)	0,0253	10,12 (5,39; 81,66)
Cykle 3-4	27/236 (11,4%)	10/153 (6,5%)	1,85 (0,87; 3,93)	0,1116	4,90 (- 0,74; 10,55)	0,0884	-
Cykle 5-6	17/236 (7,2%)	5/153 (3,3%)	2,30 (0,83; 6,36)	0,1095	3,94 (- 0,40; 8,27)	0,0754	-

Cykle	AZA n/N	LDC n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

AZA - azacytydyna, LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. low-dose cytarabine).

Nazwy zdarzeń niepożądanych w badaniu przyjęto zgodnie ze słownikiem MedDRA i oceniono pod względem stopnia ciężkości przy użyciu National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.0.

Najczęściej pojawiające się poważne TEAE występowały z podobną częstością w ramionach azacytydyny LDC i IC i obejmowały gorączkę neutropeniczną (odpowiednio 25,0%, 24,8% i 24,3%), zapalenie płuc (20,3%, 19,0% i 14,9%) oraz gorączkę (10,6%, 10,5% i 8,9%). Odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść azacytydyny pod względem częstości występowania zapalenia płuc (porównanie z najlepszym leczeniem wspomagającym i intensywną chemioterapią) oraz niedokrwistości (porównanie z intensywną chemioterapią). Trombocytopenia występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie azacytydyny w porównaniu z chemioterapią w niskich dawkach.

Tab. 31. Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się w czasie leczenia występujące u ≥5% pacjentów.

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Gośćcarka neutropeniczna							
AZA vs BSC	59 /236 (25,0%)	12 /40 (30,0%)	0,78 (0,37; 1,63)	0,5043	-5,00 (- 20,24; 10,24)	0,5201	-
AZA vs LDC	59 /236 (25,0%)	38 /153 (24,8%)	1,01 (0,63; 1,61)	0,9710	0,16 (- 8,63; 8,96)	0,9710	-
AZA vs IC	59 /236 (25,0%)	7 /42 (16,7%)	1,67 (0,70; 3,95)	0,2462	8,33 (- 4,22; 20,89)	0,1932	-
Zapalenie płuc (pneumonia)							
AZA vs BSC	48 /236 (20,3%)	3 /40 (7,5%)	3,15 (0,93; 10,65)	0,0650	12,84 (3,20; 22,48)	0,0091	7,79 (4,45; 31,30)
AZA vs LDC	48 /236 (20,3%)	29 /153 (19,0%)	1,09 (0,65; 1,82)	0,7378	1,38 (- 6,67; 9,44)	0,7363	-
AZA vs IC	48 /236 (20,3%)	3 /42 (7,1%)	3,32 (0,98; 11,20)	0,0532	13,20 (3,87; 22,53)	0,0056	7,58 (4,44; 25,86)
Gośćcarka (pyrexia)							
AZA vs BSC	25 /236 (10,6%)	3 /40 (7,5%)	1,46 (0,42; 5,09)	0,5512	3,09 (- 5,96; 12,15)	0,5033	-

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNT _H (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AZA vs LDC	25/236 (10,6%)	16/153 (10,5%)	1,01 (0,52; 1,97)	0,9660	0,14 (- 6,10; 6,37)	0,9660	-
AZA vs IC	25/236 (10,6%)	2/42 (4,8%)	2,37 (0,54; 10,40)	0,2530	5,83 (- 1,71; 13,37)	0,1297	-
Posocznica							
AZA vs BSC	12/236 (5,1%)	1/40 (2,5%)	2,09 (0,26; 16,53)	0,4850	2,58 (- 3,01; 8,18)	0,3649	-
AZA vs LDC	12/236 (5,1%)	9/153 (5,9%)	0,86 (0,35; 2,09)	0,7340	-0,80 (- 5,46; 3,87)	0,7375	-
AZA vs IC	12/236 (5,1%)	2/42 (4,8%)	1,07 (0,23; 4,97)	0,9298	0,32 (- 6,70; 7,35)	0,9282	-
Niedokrwistość							
AZA vs BSC	10/236 (4,2%)	1/40 (2,5%)	1,73 (0,21; 13,86)	0,6078	1,74 (- 3,74; 7,22)	0,5343	-
AZA vs LDC	10/236 (4,2%)	11/153 (7,2%)	0,57 (0,24; 1,38)	0,2132	-2,95 (- 7,79; 1,88)	0,2312	-
AZA vs IC	10/236 (4,2%)	0/42 (0,0%)	3,94 (0,23; 68,53)	0,3467	4,24 (0,10; 8,38)	0,0448	23,60 (11,94; 1016,63)
Posocznica neutropeniczna							
AZA vs BSC	7/236 (3,0%)	2/40 (5,0%)	0,58 (0,12; 2,90)	0,5079	-2,03 (- 9,13; 5,06)	0,5741	-
AZA vs LDC	7/236 (3,0%)	4/153 (2,6%)	1,14 (0,33; 3,96)	0,8381	0,35 (- 2,98; 3,68)	0,8359	-
AZA vs IC	7/236 (3,0%)	1/42 (2,4%)	1,25 (0,15; 10,46)	0,8348	0,59 (- 4,51; 5,68)	0,8219	-
Trombocytopenia							
AZA vs BSC	6/236 (2,5%)	0/40 (0,0%)	2,28 (0,13; 41,34)	0,5761	2,54 (- 1,41; 6,49)	0,2072	-
AZA vs LDC	6/236 (2,5%)	14/153 (9,2%)	0,26 (0,10; 0,69)	0,0069	-6,61 (- 11,60; - 1,62)	0,0095	15,13 (8,62; 61,83)
AZA vs IC	6/236 (2,5%)	0/42 (0,0%)	2,40 (0,13; 43,35)	0,5539	2,54 (- 1,28; 6,36)	0,1921	-

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapalenie tkanki łącznej							
AZA vs BSC	5/236 (2,1%)	4/40 (10,0%)	0,19 (0,05; 0,76)	0,0185	-7,88 (- 17,36; 1,60)	0,1031	-
AZA vs LDC	5/236 (2,1%)	3/153 (2,0%)	1,08 (0,25; 4,60)	0,9147	0,16 (- 2,71; 3,02)	0,9140	-
AZA vs IC	5/236 (2,1%)	1/42 (2,4%)	0,89 (0,10; 7,79)	0,9142	-0,26 (- 5,23; 4,70)	0,9175	-
Szok septyczny							
AZA vs BSC	4/236 (1,7%)	1/40 (2,5%)	0,67 (0,07; 6,18)	0,7257	-0,81 (- 5,92; 4,31)	0,7575	-
AZA vs LDC	4/236 (1,7%)	4/153 (2,6%)	0,64 (0,16; 2,61)	0,5356	-0,92 (- 3,94; 2,10)	0,5503	-
AZA vs IC	4/236 (1,7%)	4/42 (9,5%)	0,16 (0,04; 0,68)	0,0130	-7,83 (- 16,86; 1,20)	0,0892	-
Krwotok mózgowy							
AZA vs BSC	1/236 (0,4%)	2/40 (5,0%)	0,08 (0,01; 0,91)	0,0421	-4,58 (- 11,38; 2,23)	0,1875	-
AZA vs LDC	1/236 (0,4%)	0/153 (0,0%)	1,96 (0,08; 48,31)	0,6819	0,42 (- 0,93; 1,78)	0,5389	-
AZA vs IC	1/236 (0,4%)	1/42 (2,4%)	0,17 (0,01; 2,85)	0,2202	-1,96 (- 6,64; 2,73)	0,4129	-
Infekcja dróg oddechowych							
AZA vs BSC	0/236 (0,0%)	2/40 (5,0%)	0,03 (0,00; 0,69)	0,0280	-5,00 (- 12,35; 2,35)	0,1823	-
AZA vs LDC	0/236 (0,0%)	2/153 (1,3%)	0,13 (0,01; 2,69)	0,1857	-1,31 (- 3,39; 0,77)	0,2180	-
AZA vs IC	0/236 (0,0%)	0/42 (0,0%)	-	-	0,00 (- 3,26; 3,26)	1,0000	-

BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), LDC - niskie dawki cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*), IC - intensywna chemioterapia (ang. *intensive chemotherapy*).

Nazwy zdarzeń niepożądanych w badaniu przyjęto zgodnie ze słownikiem MedDRA i oceniono pod względem stopnia ciężkości przy użyciu National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.0.

W ramionach azacytydyny i CCR, odpowiednio 165 pacjentów (69,9%) i 157 pacjentów (66,8%), było hospitalizowanych z powodu TEAE. Częstość hospitalizacji z powodu TEAE na

pacjento-rok ekspozycji na lek w ramionach azacytydyny i CCR wyniosła odpowiednio 1,96 i 2,39 (ryzyko względne [RR]: 0,82; 95% CI: 0,70-0,960; P=0,0083). Czas spędzony w szpitalu w związku z TEAE wynosił 28,5 dni i 38,3 dni na pacjento-rok ekspozycji na lek odpowiednio w grupie azacytydyny i CCR (ryzyko względne [RR]: 0,74; 95% CI: 0,71-0,78; P<0,0001).

4.2.3 Jakość życia

Populacja, która mogła mieć przeprowadzoną ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), pierwotnie obejmowała 291 pacjentów (157 w ramieniu azacytydyny oraz 134 w ramieniu CCR). Populacja ta malała z czasem w obu grupach, jednak w szybszym tempie w ramieniu CCR po cyklu 3, odnotowano też duże różnice w odpowiedziach QLQ-C30 w każdej z grup. Zmiana w stosunku do wyjściowej punktacji dla pierwszo- i drugorzędowych domen QLQ-C30 ogólnie poprawiła się po 9 cyklach leczenia w obu grupach (Tab. 32). Nie odnotowano spadku HRQoL w trakcie leczenia w przypadku zarówno azacytydyny, jak i CCR, analizując dane z poziomu grupy. Zmiany, które przekroczyły próg minimalnej istotnej różnicy obejmowały domeny Zmęczenie (cykle 7 i 9) oraz Globalny/-a stan zdrowia/QoL (cykl 9) w grupie CCR. Przy interpretacji wyników kwestionariusza QLQ-C30 należy mieć na uwadze, iż w przypadku domen Zmęczenie i Duszność spadek wartości wskazuje na poprawę, natomiast w przypadku domen Funkcjonowanie fizyczne i Globalna QoL o poprawie HRQoL świadczy wzrost wartości. Wygląd kwestionariusza QLQ-C30 przedstawiono w Aneksie 13.

Tab. 32. Średnie (SD) zmiany w stosunku do wartości wyjściowych pod względem wyników w domenach QLQ-C30.

	Cykl 3		Cykl 5		Cykl 7		Cykl 9	
	AZA	CCR	AZA	CCR	AZA	CCR	AZA	CCR
N	135	101	112	66	94	53	80	36
Zmęczenie*	-1,5 (24,7)	-1,9 (23,5)	-2,8 (27,4)	-7,1 (27,6)	-6,1 (26,9)	-12,2 [^] (30,5)	-9,0 (27,9)	-10,2 [^] (33,9)
N	136	101	112	66	94	53	81	36
Duszności*	5,1 (26,9)	-1,7 (30,7)	3,9 (27,5)	-6,6 (28,2)	0,4 (29,9)	-8,8 (28,6)	-4,9 (26,9)	-2,8 (26,9)
N	136	102	112	67	94	54	81	36
Funkcjonowanie fizyczne*	-4,2 (18,0)	-0,3 (18,9)	-4,4 (19,3)	-1,3 (20,4)	1,6 (18,8)	1,5 (23,1)	3,5 (18,3)	-0,4 (22,8)
N	134	101	112	66	94	52	80	36
Globalna QoL*	0,9 (21,0)	3,8 (26,4)	1,6 (22,5)	9,0 (24,8)	5,1 (25,8)	8,7 (27,9)	7,8 (27,3)	10,4 [^] (23,1)

* Spadek wartości wskazuje na poprawę pod względem domen Zmęczenie i Duszność, natomiast wzrost wartości wskazuje na poprawę pod względem domen Funkcjonowanie fizyczne i Globalna QoL kwestionariusza QLQ-C30.

[^] Wartość przekroczyła próg minimalnej istotnej różnicy (ang. *minimally important difference*, MID).

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa azacytydyny jest dobrze znany i akceptowalny - dane na temat zdarzeń niepożądanych zbierane są od czasu pierwszej rejestracji cząsteczki. Dostępne są zatem wieloletnie dane z monitorowania pacjentów z ostrą białaczką szpikową - decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu azacytydyny stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS, CMML i AML, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), została wydana 17 grudnia 2008 roku [EMA azacytydyna], natomiast w przypadku amerykańskiej Agencji ds. Leków – U.S. Food and Drug Administration (FDA), azacytydyna została zarejestrowana we wnioskowanych wskazaniach 19 maja 2004 roku [FDA azacytydyna].

W Tab. 33. przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 23.02.2017).

Dane wskazują liczbę zdarzeń niepożądanych bez względu na wskazanie, w jakim przyjmowana była azacytydyna w momencie wystąpienia zdarzenia.

Tab. 33. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 23.02.2017) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	663
Choroby serca	184
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	9
Choroby ucha i błędnika	12
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oka	24
Zaburzenia żółtaczkoowo-jelitowe	285
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	736
Choroby wątroby i dróg żółciowych	46
Choroby układu odpornościowego	49
Infekcje i choroby pasożytnicze	707
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	79
Odchylenia w parametrach badań	297
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	90
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	79
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	500
Choroby układu nerwowego	174
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby psychiatryczne	43
Choroby nerek i dróg moczowych	127
Choroby układu rozrodczego i piersi	3
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	312
Choroby skóry i tkanki podskórnej	253
Zaburzenia społeczne	21
Procedury chirurgiczne i medyczne	5
Choroby naczyniowe	97
ŁĄCZNIE	4803

6 Analiza efektywności praktycznej

W celu identyfikacji danych opisujących efektywność praktyczną azacytydyny w terapii dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową i ostrą białaczką szpikową zarówno z 20-30%, jak i >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), przeszukano rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), bibliograficzne bazy danych i rejestry badań (PubMed, Embase, The Cochrane Library), a także korzystano z wyszukiwarki internetowej (Google). Strategię przeszukiwania baz bibliograficznych przedstawiono w Tab. 35-37

Poszukiwano badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym prospektywnych i retrospektywnych badań klinicznych (w szczególności IV fazy), badań obserwacyjnych. Kryteria włączenia obejmowały także bazy danych i rejestrów pacjentów (kryteria włączenia i wykluczenia w zakresie populacji, interwencji, komparatora i wyników zdrowotnych są takie same jak przypadku opracowań pierwotnych dotyczących RCT).

Selekcję prac włączonych do analizy przedstawiono na wykresie zobrazowanym na Rys. 10. Zestawienie prac włączonych do opracowania przedstawiono w Tab. 38, natomiast zestawienie prac wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia - w Tab.39.

Zidentyfikowano 23 publikacje, które częściowo lub w całości odnosiły się do analizowanej populacji (pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi [ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS] o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym [ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS], przewlekłą białaczką mielomonocytową [ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML] z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, oraz ostrą białaczką szpikową [ang. *acute myeloid leukaemia*, AML], niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych) oraz spełniały kryteria włączenia:

- 8 opracowań dla ostrej białaczki szpikowej (AML):[§]
 - Pleyer 2015;
 - Pleyer 2017;
 - Fastantes 2017;
 - van der Helm 2013a;
 - Lao 2015;
 - Radujkovic 2014;
 - Gemuenden 2015;

[§] Opracowania Pleyer 2015, van der Helm 2013a, Lao 2015 i Radujkovic 2014 dotyczą ostrej białaczki szpikowej >30% blastów w szpiku.

- o Maurillo 2012;
- 3 opracowania dla przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML):
 - o Ades 2013;
 - o Costa 2011;
 - o Fianchi 2013;
- 8 opracowań dla zespołów mielodysplastycznych (MDS):
 - o Bernal 2015;
 - o Papageorgiou 2016;
 - o Papoutselis 2014;
 - o Pappa 2017;
 - o Smith 2014;
 - o Sudan 2006;
 - o Tombak 2016;
 - o van der Helm 2013b;
- 2 opracowania dla zespołów mielodysplastycznych (MDS), ostrej białaczki szpikowej (AML) i zespołów mielodysplastycznych (MDS) łącznie:
 - o Ozbalak 2012;
 - o van der Helm 2011;
- 2 opracowania dla zespołów mielodysplastycznych (MDS), ostrej białaczki szpikowej (AML) łącznie:
 - o Rybka 2015;
 - o Voso 2016.

Ostra białaczka szpikowa (AML)

Opracowanie **Pleyer 2014** stanowi porównanie danych rejestrowych z austriackiego rejestru do badania AGMT z danymi z randomizowanego kontrolowanego badania III fazy i dotyczy pacjentów z AML z >30% blastów w szpiku i <15 g/l białych krwinek. Wyniki pacjentów pod względem ogólnej odpowiedzi według kryteriów międzynarodowej grupy roboczej (International Working Group) (31,5% vs 29,0%), liczby krwinek czerwonych (42,1% vs 38,5%) oraz niezależności od transfuzji płytek (34,5% vs 40,6%) nie różniły się istotnie pomiędzy danymi z rejestru, a tymi z badania AML-001. Ponadto, mediana OS była wysoce zgodna pomiędzy danymi rejestrowymi i tymi z badania AML-001 ogólnie (10,8 vs 10,4 miesięcy), a także w poszczególnych podgrupach: 12,2 vs 12,7 miesięcy u pacjentów z AML-MRC (ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji [ang. *acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes*]); 14,6 vs 14,1 miesięcy dla pacjentów z prawidłową cytogenetyką; 13,1 vs 13,0 miesięcy dla pacjentów z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym; i 7,2 vs 6,4 miesięcy dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Po 1 roku, 47,4% chorych wciąż żyło w kohorcie pacjentów, dla których dane czerpano z rejestru w

porównaniu z 46,5% pacjentów uczestniczących w badaniu AML-001 ($p=0,924$). Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*) wynosiło 5,5 (zakres: 0-35,3) vs 6,7 (zakres: 5-8,8) miesięcy odpowiednio dla danych z rejestru i z badania AML-001. Wyniki w zakresie śmiertelności 30-dniowej (8,4 vs 6,6%; $p=0,642$) oraz 60-dniowej (15,5 vs 16,2%; $p=0,903$) były porównywalne. Częstość występowania gorączki neutropenicznej (24,2 vs 28,0%) i neutropenii stopnia 3.-4. pojawiającej się podczas leczenia (TE) była podobna pomiędzy rejestrem i badaniem AML-001; jednakże wśród pacjentów, dla których dane czerpano z rejestru, odnotowano wyższe odsetki małopłytkowości TE (47,4% vs 15,7%; $p=0,023$) i niedokrwistości TE (31,6% vs 26,3%; $p<0,001$). Dane te potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność azacytydyny w populacji pacjentów, w której lek ten nie został jeszcze wówczas zarejestrowany, tj. AML z ponad 30% blastów w szpiku i bezleukocytozy. Z tego względu wyniki te stanowią uzupełnienie danych z prospektywnych badań klinicznych i podkreślają rolę dobrze zaprojektowanych i pogłębionych rejestrów klinicznych.

Ponieważ wyniki uzyskane w badaniach klinicznych wymagają potwierdzenia w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w publikacji **Pleyer 2017** dążono do sprawdzenia, czy dane uzyskane w badaniu AZA-AML-001 odzwierciedlają obserwacje przeprowadzone w rutynowej praktyce klinicznej, i analizowano dodatkowych pacjentów z AML leczonych azacytydynam w ramach rejestru australijskiego (AAR, NCT01595295, zarejestrowany w maju 2012 r.) i bezpośrednio porównuje dane z poziomu pacjentów w obu kohortach. Oceniano skuteczność azacytydyny w populacji 407 pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML. Po pierwsze, porównano dane dot. pacjentów z AML z $WBC \leq 15 \text{ g/l}$ i $> 30\%$ blastów w szpiku włączonych do badania AZA-AML-001 leczonych azacytydynam (kohorta "AML-001", $n = 214$) i pacjentów z AAR spełniających takie same kryteria włączenia (kohorta „AAR [jak 001]”; $n = 95$). Obecna analiza stanowi zatem nową subanalizę badania AML-001, która jest bezpośrednio porównywana z nową subpopulacją AAR. Charakterystyka wyjściowa, stosowanie azacytydyny, wskaźniki odpowiedzi i OS były porównywalne pomiędzy wszystkimi kohortami pacjentów w ramach badania lub rejestru. Mediana OS wynosiła 9,9 w porównaniu z 10,8 miesięcy ($p = 0,616$) odpowiednio dla kohort "AML-001" i "AAR (jak 001)". Po drugie, zebrano dane z obu kohort ($n = 309$) i oceniono wynik. Mediana OS z obu kohort łącznie wyniosła 10,3 (95% przedział ufności: 8,7; 12,6) miesięcy, a odsetek rocznego przeżycia wyniósł 45,8%. Po trzecie, porównano dane dla pacjentów z AAR spełniających kryteria włączenia do badania AZA-AML-001 ($n = 95$) w porównaniu ze wszystkimi pacjentami z AAR spełniającymi kryteria AML wg WHO ("AAR [WHO-AML]"; $n = 193$). W obrębie populacji z rejestru, mediana OS dla pacjentów z AAR spełniających kryteria włączenia do badania w porównaniu ze wszystkimi pacjentami z WHO-AML wynosiła odpowiednio 10,8 w porównaniu do 11,8 miesiąca ($p = 0,599$). W ten sposób przetestowano i potwierdzono skuteczność azacytydyny jako leku pierwszego rzutu u chorych na AML z $> 30\%$ blastów w szpiku i $WBC \leq 15 \text{ g/l}$ w rutynowych warunkach klinicznych. Ponadto pokazujemy, że skuteczność azacytydyny nie wydaje się ograniczona wyłącznie do pacjentów z AML, którzy spełniają rygorystyczne kryteria włączenia do badania klinicznego, ale okazuje się skuteczna w leczeniu pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z WHO-AML.

Analiza **Falantes 2017** oceniała skuteczność leczenia azacytydynam u starszych pacjentów z AML ($N = 710$). Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów klasyfikowanych jako o dobrym, standardowym i złym ryzyku wg MRC/LRF wynosiła ($p = 0,0001$) odpowiednio 13,4

(95% CI: 10,8-16), 12,4 (95% CI: 9,9-14,8) i 8,1 miesiąca (95%: 7 -9,1). Podsumowując, jest to największa retrospektywna kohorta starszych pacjentów z AML leczonych AZA.

Publikacja **van der Helm 2013a** stanowi badanie retrospektywne opierające się na danych z poszerzonego programu *compassionate named patient program* (NPP) zainicjowanego w Holandii dla pacjentów z MDS, CMML i AML z 20-30% blastów. Analizę przeprowadzono dla 55 kolejnych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML (z 20-30% i >30% blastów w szpiku), którzy byli leczeni azacytydyną. 17 (31%) pacjentów miało $\geq 30\%$ blastów w szpiku. Nie stwierdzono różnic w częstości uzyskiwania odpowiedzi (CR, CRi, PR) lub poprawy hematologicznej pomiędzy grupą pacjentów z <30% blastów w szpiku w porównaniu z tymi z $\geq 30\%$ blastów w szpiku. Mediana OS dla wszystkich pacjentów wynosiła 12,3 miesiąca (95% CI: 7,8-18,0 miesięcy). U pacjentów z $\geq 30\%$ blastów w szpiku nie odnotowano gorszych wyników pod względem przeżycia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 34. Wyniki uzyskane w publikacji van der Helm 2013a; raportowane jako n (%) lub mediana (zakres).

	Wszyscy pacjenci (N=55)	<30% blastów w szpiku (N=38)	$\geq 30\%$ blastów w szpiku (N=17)	Wartość p
Liczba cykli azacytydyny	6 (1-27)	6 (1-27)	5 (1-24)	0,96
<3 cykli	14 (26%)	10 (26%)	4 (24%)	0,83
Odpowiedź ogółem	23 (42%)	16 (42%)	7 (41%)	1,00
CR	13 (24%)	10 (26%)	3 (18%)	0,81
CRi	4 (7%)	2 (5%)	2 (12%)	
PR	6 (11%)	4 (11%)	2 (12%)	
Poprawa hematologiczna	23 (42%)	15 (39%)	8 (47%)	1,00
Czas do uzyskania odpowiedzi (m-ce)	4 (1-10)	4 (2-10)	4 (1-6)	0,28
Czas do uzyskania poprawy hematologicznej (m-ce)	2 (1-7)	2 (1-4)	2 (1-7)	0,63
OS (m-ce) (95% CI)	12,3 (7,8-18,0)	14,3 (7,8-20,6)	11,7 (1,5-nie osiągnięto)	0,55

CR - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); CRi - niekompletna remisja morfologiczna (ang. *incomplete blood count recovery*); PR - częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); OS - przeżycie ogólne (ang. *overall survival*)

Podsumowując, nie zaobserwowano różnic pod względem przeżycia i odsetków odpowiedzi pomiędzy pacjentami z <30% i $\geq 30\%$ blastów w szpiku.

W publikacji **Lao 2015** analizowano dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 60 lat z nowo rozpoznaną AML zbierane w okresie od stycznia 2009 do czerwca 2011 w ramach rejestru ostrej białaczki szpikowej prowadzonego przez Zakład Hematologii, Singapore General Hospital. Pacjenci byli leczeni azacytydyną, intensywną chemioterapią lub najłepszą opieką wspomagającą. 42 (72%) pacjentów miało $\geq 30\%$ blastów w szpiku, z czego 12 (67%) przyjmujących azacytydynę. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali azacytydynę, ci z

odsetkiem blastów szpiku kostnego poniżej 30% osiągnęli dłuższy średni czas przeżycia w porównaniu z tymi, którzy mieli 30% lub więcej blastów w szpiku (14,6 vs 8,3 miesiące), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,31$). Podsumowując, analiza wskazuje, że leczenie oparte na azacytydynie jest realną opcją leczenia dla pacjentów w podeszłym wieku, u których zdiagnozowano AML. Warto zauważyć, że pacjenci z odsetkiem blastów w szpiku wynoszącym 30% lub więcej również czerpią korzyści z zastosowania azacytydyny pod względem przeżycia.

Opracowanie **Radujkovic 2014** zawiera dane z jednego ośrodka w Niemczech zbierane dla pacjentów z AML z $\geq 30\%$ blastów w szpiku leczonych azacytydyną i LDC zbierane od 2002 roku. Łącznie włączono 27 pacjentów przyjmujących azacytydynę i 38 pacjentów otrzymujących LDC. Charakterystyki wyjściowe pacjentów i choroby nie różniły się między grupami, z wyjątkiem liczby blastów w szpiku oraz liczby blastów i leukocytów obwodowych, które były istotnie wyższe w grupie LDC. Azacytydyna i LDC były leczeniem pierwszego rzutu odpowiednio u 12 (44%) i 17 chorych (45%). Odsetki odpowiedzi i poprawy hematologicznej były niskie i podobne w obu grupach. W obu grupach, najczęściej występujące niehematologiczne objawy toksyczności obejmowały gorączkę neutropeniczną, zapalenie płuc i krwawienia, bez istotnych różnic w zakresie częstotliwości. Szacowane roczne przeżycie wynosiło 15% (95% CI: 8-22) i 13% (95% CI: 7-19) odpowiednio w grupie azacytydyny i LDC, bez statystycznie istotnych różnic. W analizie wieloczynnikowej ($n=65$), wcześniejsze leczenie (HR: 2,27, 95% CI: 1,00-5,22; $p=0,05$) i niekorzystna cytogenetyka (HR: 2,50, 95% CI: 1,20-5,22; $p=0,02$) były niezależnymi czynnikami prognostycznymi niskiego przeżycia. W ośrodku badawczym będącym przedmiotem analizy oraz w ramach ograniczeń typowych dla badania retrospektywnego, oba schematy leczenia wykazały podobną, ale ograniczoną skuteczność u pacjentów paliatywnych z AML i wysoką liczbą blastów w szpiku.

W badaniu **Gemuenden 2015** dokonano retrospektywnej analizy wszystkich pacjentów z AML leczonych azacytydyną w Szpitalu Uniwersyteckim w Zurychu i Kantonsspital Münsterlingen w okresie od stycznia 2005 do grudnia 2011. Głównym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (OS). Do analizy włączono trzydziestu ośmiu pacjentów. Dwudziestu jeden (55%) pacjentów z nowo rozpoznaną AML, 14 (37%) z nawrotem AML i 3 (8%) poddanych leczeniu pomostowemu przed allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych. Wiek w chwili rozpoznania wynosił 72 lat w przypadku kohorty nowo zdiagnozowanych pacjentów oraz 58 lat w kohorcie pacjentów z nawrotem choroby, 19 (50%) pacjentów stanowiły kobiety, 20 (53%) chorych było zależnych od transfuzji, a liczba blastów szpiku kostnego wynosiła 43% (przedział międzykwartylowy: 26-80). Większość pacjentów (58%) miało AML wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka. Pacjenci otrzymywali medianę 7 cykli (zakres: 3-13) terapii. Mediana (zakres) OS nowo zdiagnozowanych pacjentów wyniosła 308 (175-580) dni oraz 346 (293-628) dni w grupie pacjentów wcześniej leczonych ($p=0,94$). Mediana OS w przypadku 3 pacjentów przed allogenicznym przeszczepieniem komórek macierzystych nie została osiągnięta. Sześciodziesięciodniowa śmiertelność wynosiła 7,9%, przy czym nie odnotowano różnic pomiędzy obiema grupami. Trwająca lub zwiększająca się zależność od transfuzji wiązała się z niekorzystnym wynikiem (współczynnik ryzyka [HR]: 3,09; 95% przedział ufności: 1,29-7,37; $p=0,011$). Podsumowując, leczenie azacytydyną doprowadziło do mediany OS równej 10 miesięcy zarówno w przypadku wcześniej nieleczonych, jak i leczonych pacjentów z AML wysokiego ryzyka. Pozytywny efekt w przypadku zależności od transfuzji obserwowano u 29% pacjentów i był związany z lepszym przeżyciem.

Autorzy analizy **Maurillo 2012** przeanalizowali dane dla 82 pacjentów z AML, u których rozpoznanie postawiono na podstawie kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia. Średni wiek chorych wynosił 72 lata (zakres 29-87 lat). U 27 pacjentów (33%) stwierdzono wtórną AML. Spośród 62 pacjentów, poddanych ocenie cytogenetycznej, 18 pacjentów (29%) miało kariotyp wysokiego ryzyka, a 44 pacjentów (71%) miało kariotyp pośredniego ryzyka. 35 pacjentów (43%) otrzymało azacytydynę jako leczenie pierwszego rzutu, a 47 pacjentów (57%), wcześniej otrzymało 1 lub więcej linii chemioterapii. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 32% (26 z 82 pacjentów) i obejmował 12 (15%) całkowitych odpowiedzi (CR), 4 (5%) CR z niekompletną odpowiedzią morfologiczną (CRi) i 10 (12%) częściowych odpowiedzi (PR). Odpowiedź obserwowano częściej u pacjentów nieleczonych w porównaniu z pacjentami poddanymi leczeniu wstępnemu; w rzeczywistości, 17 z 35 pacjentów nieleczonych (48%) uzyskało odpowiedź, w tym 11 (31% odpowiedzi) zaklasyfikowanych jako CR/CRi. W przeciwieństwie, tylko 9 z 47 pacjentów wcześniej leczonych (19%) uzyskało odpowiedź, w tym 5 odpowiedzi (11%), które zostały zaklasyfikowane jako CR/CRi. Odsetek odpowiedzi był istotnie wyższy u pacjentów wcześniej nieleczonych ($p = 0,006$) i tych, którzy mieli liczbę białych krwinek we krwi $<10 \times 10^9/l$ ($p = 0,006$). Dla pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy uzyskali odpowiedź, mediana całkowitego czasu trwania odpowiedzi wynosiła 13 miesięcy, a roczne i 2-letnie całkowite przeżycia wynosiły odpowiednio 58% i 24%. Podsumowując, wyniki analizy wskazują, że azacytydyna może stanowić skuteczną terapię dla pacjentów w podeszłym wieku z nieleczoną AML i liczbą białych krwinek $<10 \times 10^9/l$.

Przewłoka białaczka mielomonocytoza (CMML)

W opracowaniu **Ades 2013** zaraportowano dane dotyczące kohorty 76 pacjentów z CMML (według klasyfikacji WHO) leczonych azacytydyną w ramach 3 programów (francuski program leku ostatniej szansy AZA, program Cleveland Clinic Foundation i program H. Lee Moffitt Cancer Center). 45% pacjentów miało CMML-2, a 55% miało powiększenie śledziony i/lub WBC $>13 G/l$, co stanowi złe czynniki prognostyczne w CMML. Wszyscy pacjenci otrzymywali AZA przez przynajmniej jeden cykl, a średnia liczba podanych cykli wynosiła 6. Mediana czasu obserwacji wynosiła 3 lata. Trzydziestu trzech pacjentów (43%) uzyskało odpowiedź według kryteriów IWG 2006, w tym 13 uzyskało całkowitą odpowiedź (CR) (17%), 1 - częściową odpowiedź (PR) (1,3%) 6 - CR w zakresie szpiku (8%), a 13 dodatkowych pacjentów spełniało kryteria stabilnej choroby z poprawą hematologiczną (HI) (17%). Spośród 60 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 4 cykle azacytydyny, u 33 (55%) uzyskano odpowiedź, w tym u 13 (22%) - CR. U dwudziestu czterech pacjentów choroba przekształciła się w AML średnio po 1,2 roku od inicjacji leczenia azacytydyną, w tym u 11 z 33 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź. Mediana przeżycia wynosiła 29 miesięcy. Zwiększony odsetek blastów w szpiku kostnym i proliferacyjne cechy choroby, w tym powiększenie śledziony i wysokie wartości WBC były istotnie związane z krótszym czasem przeżycia. Wskutek przeprowadzenia analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że tylko odsetki blastów w szpiku $>10\%$ i wyczuwalne powiększenie śledziony miały wartość prognostyczną, jeśli chodzi o przeżycie.

Celem badania **Costa 2011** było określenie skuteczności i bezpieczeństwa azacytydyny w leczeniu CMML. Zweryfikowane zostały rekordy dotyczące trzydziestu ośmiu pacjentów ze zdiagnozowanym CMML leczonych azacytydyną w Western Pennsylvania Cancer Institute. Azacytydynę podawano w dawce $75 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ przez 7 dni lub $100 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ przez 5 dni co 4 tygodnie. Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 cykl leku były uznani za kwalifikujących się do oceny odpowiedzi. Odpowiedź była oceniana według

zmodyfikowanych kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 39% (14 z 36 pacjentów); wskaźnik całkowitej odpowiedzi (CR) wynosił 11% (4 z 36 pacjentów); odpowiedź częściowa (PR) wynosiła 3% (1 z 36 pacjentów); poprawa hematologiczna (HI) wynosiła 25% (9 z 36 pacjentów). Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 12 miesięcy. Nie odnotowano statystycznie istotnej korzyści pod względem ogólnego przeżycia w przypadku pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź w porównaniu z tymi, u których odpowiedzi nie osiągnięto: odpowiednio 15,5 miesięcy w porównaniu do 9 miesięcy ($p = 0,04$). Leczenie było dobrze tolerowane. U jednego z 2 pacjentów stwierdzono całkowite ustąpienie wysypki na skórze, która była spowodowana infiltracją monocytów. Podsumowując, azacytydyna jest aktywna w leczeniu CMML. Toksyczność związana z leczeniem jest akceptowalna.

W publikacji **Fiandhi 2013** opisano badanie, w którym retrospektywnie zebrano dane kliniczne dla 31 pacjentów (23 mężczyzn i 8 kobiet) z medianą wieku 69 lat (zakres 53-84), z rozpoznaniem CMML i kolejno podawano im azacytydynę w dziewięciu włoskich ośrodkach hematologicznych w latach 2005-2011. Pacjenci z CMML zostali wyselekcjonowani z lokalnych baz danych, skupiających wszystkich pacjentów leczonych hematologicznie. U trzynastu pacjentów (42%) zdiagnozowano CMML-1, a u 18 pacjentów (58%) - CMML-2. Azacytydynę podawano w dawce 75 mg/m^2 , lub 50 mg/m^2 codziennie przez 7 dni (odpowiednio 21 pacjentów i jeden pacjent), lub po 100 mg dziennie przez 5 lub 7 dni (odpowiednio dwóch i siedmiu pacjentów), co 4 tygodni. Odpowiedź była oceniana po medianie 4 cykli (zakres od 2 do 7) zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG) 2006. Ogółem, 51% pacjentów odpowiedziało na lek, z wysokim wskaźnikiem całkowitych odpowiedzi (CR; 13 pacjentów, 45%) i jedną częściową odpowiedzią (PR), natomiast hematologiczną poprawę (HI) zgodnie z kryteriami IWG 2006 uzyskano u dwóch pacjentów. Choroba pozostawała stabilna w przypadku siedmiu pacjentów (SD; 23%), podczas gdy ośmiu pacjentów (26%) było opornych na lek w ocenie po medianie 4 cykli (zakres od 2 do 6). Leczenie kontynuowano u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź aż do utraty odpowiedzi lub progresji choroby. Liczba monocytów poniżej $2 \times 10^9/\text{l}$ przy rozpoznaniu i przed leczeniem była czynnikiem predykcyjnym związanym z odpowiedzią (odpowiednio $p=0,01$ i $0,05$). Szacowana mediana OS od początku stosowania azacytydyny wynosiła 37 miesięcy. Pacjenci odpowiadający na terapię azacytydyną (w tym osiągający CR, PR i HI) mieli lepszą przeżywalność niż ci z SD lub progresją (odpowiednio: 37 vs 15 vs 5,1 miesiąca, $p=0,07$). Wśród pacjentów nieosiągających odpowiedzi, 5 (16%) - trzech opornych na leczenie i dwóch ze stabilną chorobą, progresja do ostrej białaczki szpikowej następowała po średnio 12,7 miesięcy (zakres 7,4-20,2 miesięcy). Nie stwierdzono różnic przeżycia, gdy pacjenci zostali stratyfikowani według kariotypu, liczby płytek krwi, IPSS, CMML-1 vs -2 i dawki azacytydyny. Poprawa przeżycia była związana z liczbą monocytów poniżej $2 \times 10^9/\text{l}$ i odsetkiem blastów w szpiku poniżej 5% w momencie rozpoczęcia leczenia (odpowiednio $p=0,04$ i $p=0,01$). Istnieje tendencja sugerująca pogorszenie przeżycia pacjentów zależnych od transfuzji i leczonych hydroksymocznikiem przed azacytydyną (odpowiednio $p=0,06$ i $p=0,07$). Zebrane dane sugerują, że stosowanie azacytydyny u pacjentów z CMML jest bezpieczne i skuteczne, związane z lepszą odpowiedzią i poprawą przeżycia związaną z ograniczeniem obciążenia chorobą.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS)

W publikacji **Bernal 2015** w celu oceny skuteczności azacytydyny, porównano całkowity czas przeżycia (OS) pomiędzy azacytydyną a leczeniem konwencjonalnym (CCR) wśród chorych na MDS wysokiego ryzyka, z wyjątkiem tych poddawanych transplantacji komórek macierzystych, uwzględnionych w hiszpańskim rejestrze MDS od 2000 do 2013 roku. Regresja Coxa i konkurencyjne modele ryzyka, przyjmujące azacytydynę jako zmienną zależną od czasu, zostały wykorzystane do oceny przeżycia i progresji do ostrej białaczki mieloblastycznej (AML). Spośród 821 pacjentów włączonych, 251 otrzymało azacytydynę. Mediana przeżycia wyniosła 13,4 (11,8-16,0) miesięcy dla pacjentów leczonych azacytydyną i 12,2 (11,0-14,1) w przypadku pacjentów leczonych CCR ($p=0,41$). W modelu wieloczynnikowym, wiek, Międzynarodowy Prognostyczny System Punktacji (IPSS) i dehydrogenaza mleczanowa były predyktorami OS, podczas gdy azacytydyna nie stanowiła takiego predyktora (skorygowany iloraz szans [OR]: 1,08; 95% przedział ufności: 0,86-1,35; $p=0,49$). Jednakże u pacjentów z nieprawidłowościami chromosomu 7, tendencję do dłuższego przeżycia obserwowano wśród pacjentów leczonych azacytydyną (mediana przeżycia 13,3 [11-18] miesięcy) w porównaniu z CCR (mediana przeżycia 8,6 [5,0-10,4] miesięcy, $p=0,08$). Podsumowując, dane z analizy pokazują, że pomimo powszechnego stosowania azacytydyny brak jest poprawy przeżywalności w ostatnich latach.

W retrospektywnym badaniu **Papageorgiou 2016** oceniano wyniki 56 chorych na MDS wysokiego ryzyka leczonych azacytydyną w latach 2005-2013. Azacytydyna była podawana w trybie ambulatoryjnym w dawce 75 mg/m² podskórnie zgodnie z następującym harmonogramem: 5 dni stosowania/weekend bez leku/2 dni stosowania (5/2/2). Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 50%; 21,2% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), 3,8% - częściową odpowiedź (PR) i 25% - poprawę hematologiczną (HI); 34,6% miało stabilną chorobę (SD), a 15,4% wykazało progresję choroby (PD). Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz całkowity czas przeżycia (OS) wyniosły odpowiednio 11 i 17 miesięcy. Co istotne, szacowany czas do transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową wynosił 30 miesięcy w przypadku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie azacytydyną lub pozostawali w stanie stabilnej choroby. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie azacytydyną i osiągnęli CR, PR, i HI mieli lepsze EFS i OS w porównaniu do pacjentów, którzy mieli SD lub PD. Ponadto, Δ Prognostycznego Systemu Oceny opartego na klasyfikacji WHO (Δ WPSS), która stanowi poprawę grupy ryzyka WPSS przed leczeniem i po nim, wiązała się ze znacznie lepszym OS i EFS. Odpowiedź na leczenie nie była związana z ekspresją p53. Podsumowując, azacytydyna jest skutecznym sposobem leczenia MDS wysokiego ryzyka. Poprawę pod względem OS i EFS stwierdzono głównie u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, podczas gdy Δ WPSS wydaje się stanowić w przyszłości obiecujące narzędzie prognostyczne.

W badaniu **Papoutselis 2014** retrospektywnie porównano wyniki dla dwóch dobrze zbilansowanych grup chorych na MDS w późnym stadium. Pierwsza grupa składała się z 46 pacjentów leczonych azacytydyną, a druga z 41 pacjentów leczonych innymi lekami. Pacjenci w grupie azacytydyny wykazywali lepsze przeżycie w porównaniu z pacjentami leczonymi przy użyciu innych substancji. Jednakże analiza w podgrupach wykazała, że azacytydyna wykazuje znaczną przewagę przeżycia jedynie u pacjentów z AML-MDS i tych, którzy osiągnęli CR w jakimkolwiek czasie po rozpoczęciu leczenia, podczas gdy wszyscy inni pacjenci wykazali porównywalne wyniki z tymi uzyskanymi w grupie pacjentów nieleczonych azacytydyną. Odsetek całkowitych odpowiedzi w grupie azacytydyny wyniósł 58,7%. 26%

(12/46) pacjentów osiągnęto całkowitą odpowiedź (CR), 15,2% (7/46) - poprawę hematologiczną (wszystkie odpowiedzi pod względem płytkowym, HI-P), 17,4% (8/46) miało stabilną chorobę (SD), a u 41,3% (19/46) leczenie nie powiodło się. Jedenastu spośród 12 pacjentów w ramieniu azacytydyny osiągnęto CR po zakończeniu 4. cyklu, natomiast pozostali pacjenci osiągnęli CR pod koniec 9. cyklu. Ponadto, wszystkich 7 pacjentów osiągnęto HI-P przed rozpoczęciem 4. cyklu. Osiemnastu pacjentów w grupie nie stosujących azacytydyny leczono CCR. ORR w tej grupie wyniósł 22% i tylko u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną chemioterapię (n=7) osiągnięto CR (n=1) i PR (n=3), podczas gdy u pozostałych pacjentów leczenie nie powiodło się.

Publikacja **Pappa 2017** opisuje badanie RETRO-AZA-MDS-001, badanie retrospektywne przeprowadzone w okresie od lutego do listopada 2012 roku w 17 szpitalach hematologicznych w Grecji, mające na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa azacytydyny wśród dorosłych chorych na MDS o pośrednim-2/wysokim ryzyku wg IPSS w ramach rutynowej opieki. Łącznie w badaniu uwzględniono 88 pacjentów (średnia wieku 74,7 lat), z medianą trwania leczenia azacytydyną równą 6,6 miesiąca (zakres 1,0-49,5). Całkowity odsetek odpowiedzi (całkowitej odpowiedzi [CR], szpikowej CR i częściowej odpowiedzi) wyniósł 37,7% (23/61), natomiast stabilną chorobę z HI uzyskano u 21,3% (13/61). Odsetek HI wyniósł 33,0% (29/88), a odsetek transformacji w AML - 6,8% (6/88). Spośród pacjentów zależnych od transfuzji, 7,3% (3/41) stało się niezależnych od transfuzji podczas leczenia azacytydyną. Częstość występowania poważnych i niesklasyfikowanych jako poważne zdarzeń niepożądanych związanych z azacytydyną wyniosła odpowiednio 50,0% i 42,0%.

Badanie **Smith 2014** było retrospektywną analizą porównawczą oparowaną w celu zbadania wyników dla pacjentów z AML rozpoczynających leczenie decytabiną lub azacytydyną w okresie od stycznia 2006 do czerwca 2012 roku. Leczenie azacytydyną było związane z dłuższą medianą przeżycia całkowitego (10,1 w porównaniu do 6,9 m-cy, $p=0,007$) oraz mniejszym ryzykiem hospitalizacji ($HR=0,787$, $p=0,02$) w porównaniu z pacjentami leczonymi decytabiną. Ogólna częstość hospitalizacji były niższe w grupie leczonej azacytydyną w porównaniu do grupy leczonej decytabiną (2,90 vs 3,42 na osobo-rok). Podsumowując, analiza wyników leczenia pacjentów z AML w rzeczywistych realiach przy użyciu środków demetylujących wskazuje, że azacytydyna może wykazywać klinicznie lepsze wyniki niż decytabina.

Analiza **Sudan 2006** dotyczyła pacjentów w wieku powyżej 55 lat z ostrą białaczką szpikową (AML), u których jest mniej prawdopodobne, aby osiągnąć całkowitą remisję i u których występuje większe prawdopodobieństwo pojawienia się toksyczności chemioterapii indukcyjnej niż u młodszych pacjentów. Retrospektywnie zidentyfikowano dwudziestu chorych z odsetkiem blastów w szpiku między 21% i 38%, którzy byli leczeni azacytydyną. Pacjenci z odsetkiem blastów do 29% początkowo byli leczeni jak chorzy na MDS, ale obecnie spełniają kryteria oceny AML. Pacjenci z odsetkiem blastów powyżej 29% byli leczeni azacytydyną. Azacytydynę w dawce $75 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ podawano podskórną przez 7 dni co 4 tygodnie, które zdefiniowano jako 1 cykl. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 60% (12/20): całkowita odpowiedź (CR): n=4; 20%; częściowa odpowiedź (PR): n=5; 25%; poprawa hematologiczna (HI): n=3; 15%. Mediana przeżycia pacjentów, u których uzyskano odpowiedź wyniosła 15 miesięcy w porównaniu z 2,5 miesięcy w przypadku pacjentów nieosiągających odpowiedzi ($p=0,009$). Podczas terapii, pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź mieli status wg

EOOG 1 lub 0. Najczęściej występujące zdarzenia toksyczne obejmowały zakażenie (n=8). Czterej pacjenci byli hospitalizowani podczas pierwszego cyklu leczenia. Podsumowując, azacytydyna podawana w warunkach ambulatoryjnych może indukować remisję w AML. Leczenie jest dobrze tolerowane i może być alternatywą terapeutyczną dla pacjentów nietolerujących standardowej chemioterapii indukcyjnej.

Badanie **Tombak 2016** miało na celu zbadać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny u pacjentów w podeszłym wieku z ostrą białaczką szpikową (AML), w tym u pacjentów z >30% blastów szpiku kostnego. W tym retrospektywnym badaniu wielośrodkowym, uwzględniono 130 pacjentów w wieku ≥ 60 lat, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii lub u których choroba postępowała pomimo leczenia konwencjonalnego. Mediana wieku wynosiła 73 lat, a 61,5% pacjentów miało >30% blastów w szpiku kostnym. Pacjenci otrzymali azacytydynę przez średnio cztery cykle (zakres: 1-21). Początkowa całkowita odpowiedź (w tym całkowita remisja [CR]/CR z niepełną odpowiedzią pod względem morfologicznym [CRi]/częściowa remisja [PR]) wystąpiła u 36,2% pacjentów. Poprawa hematologiczna (HI) jakiegokolwiek typu została udokumentowana w przypadku 37,7% wszystkich pacjentów. HI udokumentowano także w przypadku 27,1% pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 18 miesięcy dla pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie i 12 miesięcy w przypadku pacjentów, u których odpowiedzi nie uzyskano ($p=0,005$). W grupie pacjentów nieodpowiadających na leczenie, jakakolwiek HI poprawiała OS w porównaniu z pacjentami bez jakiegokolwiek HI (mediana OS wynosiła 14 miesięcy w porównaniu do 10 miesięcy, $p=0,068$). Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group < 2 , zwiększająca się liczba cykli azacytydyny (≥ 5 cykli), oraz jakakolwiek HI rokuje lepsze OS. Wiek, rodzaj AML i wysoki odsetek blastów w szpiku nie miały wpływu na przeżycie. Autorzy analizy wnioskują, że azacytydyna jest skuteczna i dobrze tolerowana u starszych pacjentów z AML, niezależnie od odsetka blastów w szpiku, a HI należy uznać za wystarczającą odpowiedź, aby kontynuować leczenie azacytydyną.

Aby porównać skuteczność leczenia azacytydyną z terapią konwencjonalną, w analizie **van der Helm 2013b** zebrano dane dotyczące 227 kolejnych pacjentów z AML (≥ 60 lat), którzy byli leczeni azacytydyną (N=26), intensywną chemioterapią (N=90) lub BSC (N=97). Pacjenci leczeni azacytydyną byli starsi i mieli więcej chorób współistniejących, ale niższe odsetki białych krwinek i blastów szpiku kostnego w porównaniu z pacjentów zakwalifikowanymi do intensywnej chemioterapii. Całkowite lub częściowe odpowiedzi uzyskano u 42% pacjentów leczonych azacytydyną oraz u 73% pacjentów z grupy intensywnej chemioterapii ($p=0,005$). Całkowity czas przeżycia (OS) był podobny pomiędzy grupami (roczne OS: 57% vs 56%, $p=0,93$; 2-letnie OS: 35% vs 35%; $p=0,92$), i pozostał podobny po korekcji o czynniki ryzyka w analizie wieloczynnikowej. Pacjenci leczeni BSC mieli gorsze OS (roczne i 2-letnie OS: 16% i 2%; $p<0,001$). W porównaniu do intensywnej chemioterapii, pacjenci leczeni azacytydyną spędzili mniej dni w szpitalu (mediana w pierwszych trzech miesiącach 0,5 vs 5,6, $p<0,001$) i wymagali mniej transfuzji czerwonych krwinek i płytek krwi (mediana miesięcznie: 2,7 vs 7, $p<0,001$ i 0,3 vs 5, $p<0,001$) w pierwszych trzech miesiącach. Podsumowując, leczenie azacytydyną jest związane z porównywalnym OS, ale większą tolerancją w podgrupie starszych pacjentów z AML, w porównaniu z intensywną chemioterapią. Pacjenci otrzymujący BSC mieli złe rokowanie.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS), ostra białaczka szpikowa (AML) i przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML)

W retrospektywnym badaniu **Ozbalak 2012** raportowano wyniki dotyczące 25 chorych z MDS, CMML lub AML leczonych azacytydyną w latach 2005-2009. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria Światowej Organizacji Zdrowia dla MDS i AML. Nie stosowano innych kryteriów włączenia niż diagnoza. Całkowitą odpowiedź (CR) zaobserwowano u trzech z 25 pacjentów (12%) z medianą czasu trwania CR równą 5 miesięcy (4-6 miesięcy). Siedmiu pacjentów (28%) miało poprawę hematologiczną, a 15 pacjentów (60%) nie wykazało ani morfologicznej, ani hematologicznej odpowiedzi. Wśród 17 pacjentów bez AML, mediana czasu od rozpoczęcia leczenia azacytydyną do transformacji w AML wyniosła 10 miesięcy (4-15 miesięcy). Ogólna śmiertelność wynosiła 72%. U wszystkich ośmiu pacjentów z AML nastąpił zgon. Śmiertelność chorych leczonych azacytydyną bez AML wyniosła 59%. Dane w publikacji wskazują, że azacytydyna ma ograniczoną aktywność u pacjentów z MDS i AML w warunkach realnej praktyki. Pewnym jest, że azacytydyna może powodować pełne lub częściowe odpowiedzi u znacznej liczby pacjentów z MDS, ale z obserwacji uwzględnionych w badaniu pacjentów wynika, że odpowiedzi nie są zazwyczaj trwałe.

Aby zbadać skuteczność azacytydyny w codziennej praktyce klinicznej oraz zidentyfikować czynniki predykujące odpowiedź, w analizie **van der Helm 2011** przeanalizowano kohortę 90 pacjentów z MDS, CMML i AML, którzy byli leczeni w ramach holenderskiego programu leku ostatniej szansy. Pacjenci otrzymywali azacytydynę przez średnio pięć cykli (zakres 1-19). Całkowity odsetek odpowiedzi (pełna/częściowa/poprawa hematologiczna) wyniósł 57% w przypadku MDS niskiego ryzyka, 53% w przypadku MDS wysokiego ryzyka, 50% w CMML oraz 39% w przypadku chorych na AML. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 13,0 (9,8-16,2) miesięcy. Analiza wieloczynnikowa potwierdziła jako niezależne predykatory OS krążące blasty (HR=0,48; 95% CI: 0,24-0,99; p=0,05) oraz wysokie ryzyko cytogenetyczne (HR=0,45; 95% CI: 0,22-0,91; p=0,03). Co istotne, ta analiza wskazała również podwojenie płytek po pierwszym cyklu leczenia azacytydyną jako prosty i niezależny pozytywny czynnik prognostyczny pod względem OS (HR=5,4; 95% CI: 0,73-39,9; p=0,10). Podsumowując, rutynowe podawanie azacytydyny u pacjentów z różnych grup ryzyka MDS, CMML i AML jest uzasadnione i można zidentyfikować podgrupy, w których skuteczność leczenia azacytydyną jest wyraźna.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) i ostra białaczka szpikowa (AML)

Analiza retrospektywna **Rybka 2015** objęła 31 pacjentów (20 mężczyzn i 11 kobiet) leczonych azacytydyną w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 2008-2015. Średni wiek pacjentów wynosił 63 lata (przedział wiekowy: 41-85). Dwudziestu siedmiu chorych z rozpoznaniem MDS i 4 z wtórną AML (po diagnozie MDS). Według IPSS, 7 pacjentów miało wysokie ryzyko, 16 pacjentów - pośrednie ryzyko-2, a 4 pacjentów - pośrednie ryzyko-1. Piętnastu pacjentów leczono azacytydyną w szpitalu, a 16 pacjentów otrzymywało azacytydynę w warunkach ambulatoryjnych. Dwudziestu trzech pacjentów wymagało regularnych transfuzji krwi przed rozpoczęciem leczenia azacytydyną. W całej badanej populacji pacjentów, łącznie podano 274 cykli azacytydyny. Azacytydynę podawano w standardowej dawce 75 mg/m²/d przez 7 dni. Mediana liczby cykli azacytydyny u hospitalizowanych pacjentów wynosiła 6 (zakres: 1-9), podczas gdy u pacjentów poddawanych terapii w warunkach ambulatoryjnych, mediana

liczby cykli wynosiła 9 (zakres: 4-23). Hematologiczna odpowiedź (hematologiczna poprawa - HI) na leczenie wystąpiła u 15 chorych (48%). Pięciu pacjentów (16%) osiągnięto całkowitą remisję (CR), a 3 pacjentów (10%) osiągnięto częściową remisję (PR). Mediana liczby cykli azacytydyny, po której pacjenci osiągnęli odpowiedź w zakresie płytek wyniosła 3 (zakres: 2-6), mediana liczby cykli z odpowiedzią pod względem granulocytów wynosiła 5 (zakres: 3-7), a mediana liczby cykli z odpowiedzią pod względem czerwonych krwinek wynosiła 4 (zakres: 3-6). Transformację do ostrej białaczki potwierdzono u 16 pacjentów. Mediana liczby cykli azacytydyny przed rozpoznaniem AML wynosiła 9 (zakres: 5-24). U 15 pacjentów (48%) leczonych azacytydyną wystąpiły zdarzenia niepożądane. Obejmowały one infekcje u 6 chorych (40%), gorączkę neutropeniczną u 4 pacjentów (27%), niedokrwistość u 3 pacjentów (20%) oraz małopłytkowość u 2 pacjentów (13%). U 3 pacjentów (1 pacjenta leczonego w warunkach ambulatoryjnych i 2 hospitalizowanych pacjentów) powikłania toksyczne wymagały zmniejszenia dawki azacytydyny. Pięciu pacjentów (33%) wymagało dodatkowych hospitalizacji z powodu zakażenia lub konieczności transfuzji krwi. Mediana OS dla całej badanej populacji wynosił 12,5 miesiąca (zakres: 4-47 miesięcy). Mediana OS dla pacjentów leczonych azacytydyną w warunkach ambulatoryjnych wynosiła 16 miesięcy (zakres: 4-47 miesięcy), a dla pacjentów leczonych w szpitalu - 12 miesięcy (zakres: 4-30 miesięcy). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,05$). Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla badanej populacji wynosiła 7 miesięcy (zakres: 2-20 miesięcy).

Autorzy publikacji **Voso 2016** ocenili czynniki wpływające na wyniki leczenia azacytydyną w realiach prawdziwej praktyki u 196 chorych, dla których dane zebrano retrospektywnie przez dwie włoskie grupy badawcze. Do badania włączono 184 pacjentów z MDS i 12 pacjentów z AML z niską liczbą blastów w szpiku. Azacytydynę podawano w standardowej dawce 75 mg/m²/dobę przez 7 dni w przypadku 163 pacjentów i w dawce 100 mg/d przez 5-7 dni w przypadku 33 pacjentów. Po medianie 4,5 cykli azacytydyny (zakres 7-15 cykli), 182 pacjentów oceniano pod względem odpowiedzi na leczenie. 19% pacjentów osiągnęło całkowitą remisję (CR), 17% - częściową remisję (PR), a 21% - poprawę hematologiczną (HI). Choroba była stabilna w przypadku 29% pacjentów, a postępująca - w przypadku 14% chorych. Prawdopodobieństwo odpowiedzi było istotnie wyższe u pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 75 mg/m²/7 dni porównaniu z dawką 100 mg przez 5-7 dni (CR/PR/HI: 63% vs 29%, $p = 0,0005$). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 17,1 miesiąca. Niska wartość MDS-CI (ang. *MDS-Comorbidity Index*, indeks chorób współwystępujących) oraz osiągnięcie CR/PR/HI były istotnymi predyktorami przeżycia w analizie wieloczynnikowej. Dane w publikacji pokazują, że maksymalna skuteczność azacytydyny jest związana ze standardową dawką i długotrwałym leczeniem, ponad 4-6 cykli, przy założeniu, że celem leczenia jest również poprawa jakości odpowiedzi. Niższe wartości MDS-CI i IPSS, odpowiedź hematologiczna i stabilność choroby, wiążą się z dłuższym przeżyciem. Ryzyko wystąpienia zdarzeń gorączkowych jest największe w ciągu pierwszych cykli leczenia i wiąże się z aktywną chorobą.

Podsumowując, dane z 21 zidentyfikowanych opracowań (rejestrów, badań retrospektywnych oraz programów typu leczenie ostatniej szansy) wskazują, iż azacytydyna stosowana w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej jest skuteczna i ma korzystny profil bezpieczeństwa i tym samym potwierdzają wnioski płynące z randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy.

Wśród zidentyfikowanych badań, 1 (van der Helm 2013a) stanowiło porównanie pacjentów chorych na AML z 20-30% blastów w szpiku z tymi chorymi na AML z >30% blastów w szpiku. Badanie nie wykazało różnic pomiędzy grupami i może stanowić argument za tym, że azacytydyna jest skuteczna u pacjentów chorych na AML niezależnie od liczby blastów w szpiku.

Ponadto, odnaleziono jedno badanie (Rybka 2015) dotyczące leczenia MDS i AML w warunkach polskich - w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu. Wnioski płynące z badania nie odbiegały od tych z pozostałych zidentyfikowanych publikacji.

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 12.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees	92
#2	azacitidine	365
#3	5-Azacytidine	38
#4	Vidaza	12
#5	NSC 102816	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	379
#7	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	322
#8	Myelodysplastic Syndrome	956
#9	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelomonocytic, Chronic] explode all trees	12
#10	Chronic Myelomonocytic Leukemia	123
#11	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	1000
#12	Acute myeloid leukemia	2732
#13	Acute myelogenous leukemia	484
#14	Acute myelocytic leukemia	105
#15	Acute myeloblastic leukemia	443
#16	Acute nonlymphoblastic leukemia	43
#17	Acute nonlymphocytic leukemia	143
#18	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	3974
#19	#6 AND #18	294

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań w bazie EMBASE, 12.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'azacitidine'/syn AND [embase]/lim	10 966
#2	'myelodysplastic syndromes'/syn AND [embase]/lim	38 689
#3	'chronic myelomonocytic leukemia'/syn AND [embase]/lim	4470
#4	'acute nonlymphocytic leukemia'/syn AND [embase]/lim	86 075
#5	#2 OR #3 OR #4	108 718
#6	#1 AND #5	5 191
#7	#6 AND 'retrospective study'/de	288
#8	real AND world	55 858
#9	practical	239 289
#10	effectiveness	634 561
#11	#8 OR #9 OR #10	910 181
#12	#6 AND #11	325

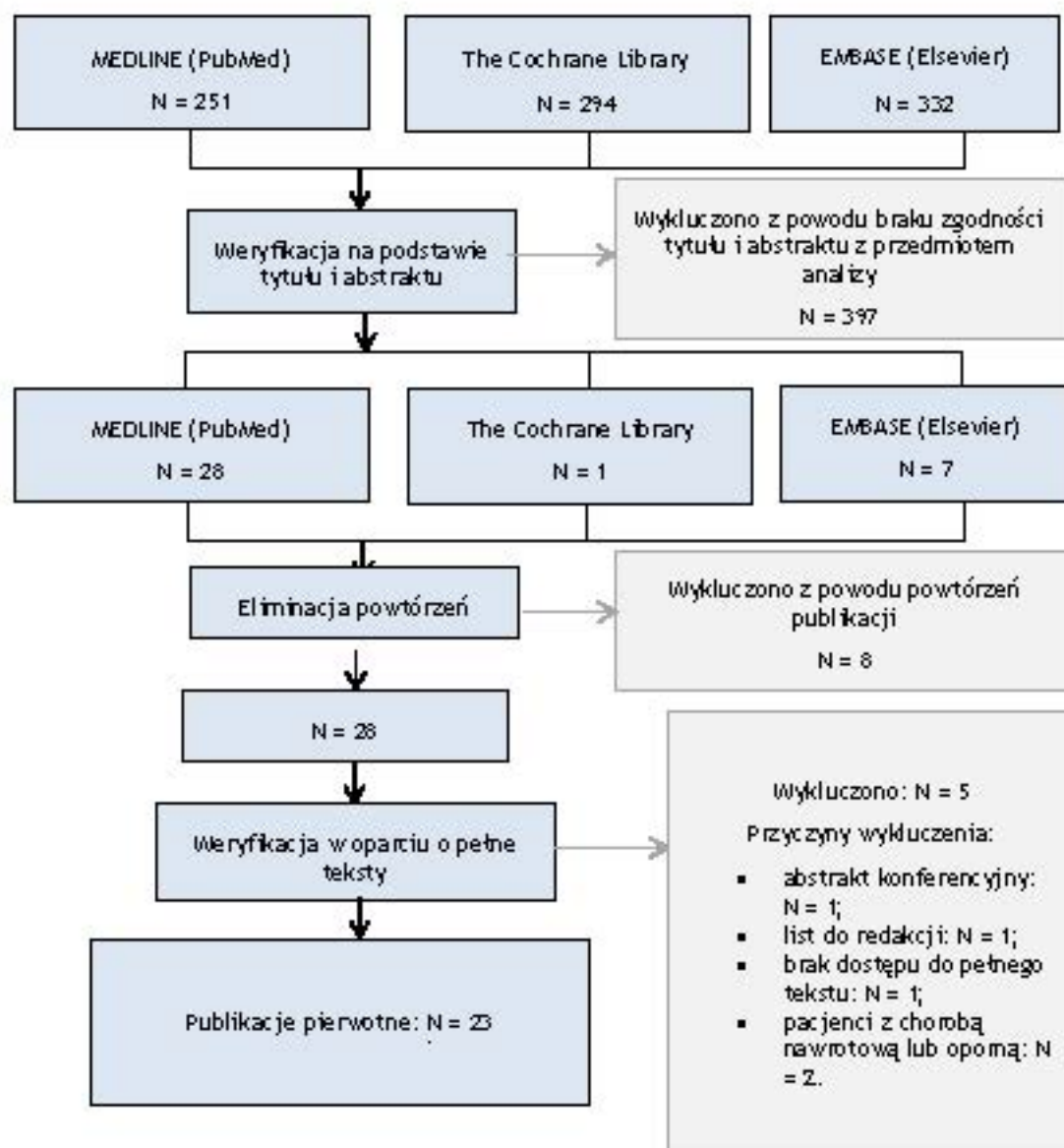
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#13	#7 OR #12	571
#14	#13 AND [embase]/lim	332

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 12.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	azacitidine [MeSH Terms]	5925
#2	azacitidine [Text Word]	6286
#3	azacytidine [Text Word]	3081
#4	5-Azacytidine [Text Word]	2813
#5	5 Azacytidine [Text Word]	2813
#6	Vidaza [Text Word]	58
#7	NSC-102816 [Text Word]	19
#8	NSC 102816 [Text Word]	19
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	7432
#10	Myelodysplastic Syndromes [MeSH Terms]	18539
#11	Myelodysplastic Syndromes [Text Word]	14463
#12	Myelodysplastic Syndrome [Text Word]	9235
#13	Dysmyelopoietic Syndromes [Text Word]	26
#14	Dysmyelopoietic Syndrome [Text Word]	36
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	23042
#16	Leukemia, Myelomonocytic, Chronic [MeSH Terms]	1146
#17	Chronic Myelomonocytic Leukemia [Text Word]	1405
#18	Chronic Myelomonocytic Leukemias [Text Word]	28
#19	#16 OR #17 OR #18	1896
#20	Leukemia, Myeloid, Acute [MeSH Terms]	48949
#21	ANLL [Text Word]	1610
#22	Acute Nonlymphocytic Leukemia [Text Word]	1418
#23	Acute Nonlymphocytic Leukemias [Text Word]	68
#24	Acute Myeloblastic Leukemia [Text Word]	2170
#25	Acute Myeloblastic Leukemias [Text Word]	66
#26	Acute Myelocytic Leukemia [Text Word]	973
#27	Acute Myelocytic Leukemias [Text Word]	32
#28	Acute Myelogenous Leukemia [Text Word]	5589
#29	Acute Myelogenous Leukemias [Text Word]	133
#30	Acute Myeloid Leukemia [Text Word]	22998
#31	Acute Myeloid Leukemias [Text Word]	843
#32	Acute Nonlymphoblastic Leukemia [Text Word]	422
#33	Acute Nonlymphoblastic Leukemias [Text Word]	34

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#34	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	64503
#35	#15 OR #19 OR #34	82286
#36	#9 AND #35	1635
#37	real world [Text Word]	23602
#38	practic* [Text Word]	1164336
#39	effectiveness [Text Word]	363186
#40	retrospective [Text Word]	769256
#41	#37 OR #38 OR #39 OR #40	2190944
#42	#36 AND #41	251

Rys. 10. Selekcja prac włączonych do opracowania - diagram QUORUM [Moher 1999].



Tab. 38. Prace włączone do przeglądu.

Kod badania	Publikacja
Ades 2013	Adès L, Sekeres MA, Wölfler A, Teichman ML, Tiu RV, Itzykson R, Maciejewski JP, Dreyfus F, List AF, Fenaux P, Komrokji RS. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. <i>Leuk Res.</i> 2013 Jun;37(6):609-13.
Bernal 2015	Bernal T, Martínez-Cambor P, Sánchez-García J, de Paz R, Luño E, Nomdedeu B, Ardanaz MT, Pedro C, Amigo ML, Xicoy B, del Cañizo C, Tormo M, Bargay J, Valcárcel D, Brunet S, Benlloch L, Sanz G; Spanish Group on Myelodysplastic Syndromes; PETHEMA Foundation.; Spanish Society of Hematology. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. <i>Leukemia.</i> 2015 Sep;29(9):1875-81.
Costa 2011	Costa R, Abdulhaq H, Haq B, Shadduck RK, Latsko J, Zenati M, Atem FD, Rossetti JM, Sahovic EA, Lister J. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. <i>Cancer.</i> 2011 Jun 15;117(12):2690-6.
Falantes 2017	Falantes J, Pleyer L, Thépot S, Almeida AM, Maurillo L, Martínez-Robles V, Stauder R, Itzykson R, Pinto R, Venditti A, Bargay J, Burgstaller S, Martínez MP, Seegers V, Cortesão E, Foncillas MA, Gardin C, Montesinos P, Musto P, Fenaux P, Greil R, Sanz MA, Ramos F; European ALMA + Investigators. Real life experience with frontline azacitidine in a large series of older adults with acute myeloid leukemia stratified by MRC/LRF score: results from the expanded international E-ALMA series (E-ALMA+). <i>Leuk Lymphoma.</i> 2017 Aug 24:1-8.
Fianchi 2013	Fianchi L, Criscuolo M, Breccia M, Maurillo L, Salvi F, Musto P, Mansueto G, Gaidano G, Finelli C, Aloe-Spiriti A, Santini V, Greco M, Hohaus S, Leone G, Voso MT. High rate of remissions in chronic myelomonocytic leukemia treated with 5-azacytidine: results of an Italian retrospective study. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2013 Mar;54(3):658-61.
Gemuenden 2015	Gemuenden C, Benz R, Senn O, Goede JS, Manz MG, Gerber B. Efficacy of Azacitidine in De Novo and Relapsed Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Comparative Study. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2015 Dec;15(12):811-5.
Lao 2015	Lao Z, Yiu R, Wong GC, Ho A. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia with azacitidine results in fewer hospitalization days and infective complications but similar survival compared with intensive chemotherapy. <i>Asia Pac J Clin Oncol.</i> 2015 Mar;11(1):54-61.
Maurillo 2012	Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, Gaidano G, Ferrero D, Oliva E, Lunghi M, D'Arco AM, Levis A, Pastore D, Di Renzo N, Santagostino A, Pavone V, Buccisano F, Musto P. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program. <i>Cancer.</i> 2012 Feb 15;118(4):1014-22.
Ozbalak 2012	Ozbalak M, Cetiner M, Bekoz H, Atesoglu EB, Ar C, Salioglu A, Tuzuner N, Ferhanoglu B. Azacitidine has limited activity in 'real life' patients with MDS and AML: a single centre experience. <i>Hematol Oncol.</i> 2012 Jun;30(2):76-81.
Papageorgiou 2016	Papageorgiou SG, Vasiliadou D, Kontos CK, Foukas P, Kefala M, Ioannidou ED, Bouchla A, Bazani E, Dimitriadis G, Pappa V. Treatment with 5-Azacitidine improves clinical outcome in high-risk MDS patients in the 'real life' setting: A single center observational study. <i>Hematology.</i> 2016 Jan 21(1):34-41.

Kod badania	Publikacja
Papoutselis 2014	Papoutselis M, Douvali E, Papadopoulos V, Spanoudakis E, Margaritis D, Tsatalas C, Kotsianidis I. Has introduction of azacitidine in everyday clinical practice improved survival in late-stage Myelodysplastic syndrome? A single center experience. <i>Leuk Res.</i> 2014 Feb;38(2):161-5.
Pappa 2017	Pappa V, Anagnostopoulos A, Bouronikou E, Briasoulis E, Kotsianidis I, Pagoni M, Zikos P, Tsionos K, Viniou N, Meletis J, Papadaki H, Kioumi A, Galanopoulos A, Venessou EC, Poulakidas E, Kaimas P, Karvounis K, Symeonidis A. A retrospective study of azacitidine treatment in patients with intermediate-2 or high risk myelodysplastic syndromes in a real-world clinical setting in Greece. <i>Int J Hematol.</i> 2017 Feb;105(2):184-195.
Pleyer 2014*	Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M, Linkesch W, Stauder R, Pfeilstöcker M, Schreder M, Tinchon C, Sliwa T, Lang A, Sperr WR, Krippel P, Geissler D, Vokova D, Schlick K, Thaler J, Machhemd-Spandl S, Theiler G, Eckmüller O, Greil R. Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. <i>Ann Hematol.</i> 2014 Nov;93(11):1825-38.
Pleyer 2017	Pleyer L, Döhner H, Dombret H, Seymour JF, Schuh AC, Beach CL, Swen AS, Burgstaller S, Stauder R, Girschikofsky M, Sill H, Schlick K, Thaler J, Halter B, Machhemd Spandl S, Zebisch A, Pichler A, Pfeilstöcker M, Autzinger EM, Lang A, Geissler K, Vokova D, Sperr WR, Hojas S, Rogulj IM, Anđel J, Greil R. Azacitidine for Front-Line Therapy of Patients with AML: Reproducible Efficacy Established by Direct Comparison of International Phase 3 Trial Data with Registry Data from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT Study Group. <i>Int J Mol Sci.</i> 2017 Feb 15;18(2).
Radujkovic 2014	Radujkovic A, Dietrich S, Bochtler T, Krämer A, Schöning T, Ho AD, Dreger P & Luft T. 'Azacitidine and low-dose cytarabine in palliative patients with acute myeloid leukemia and high bone marrow blast counts - a retrospective single-center experience' <i>European Journal of Haematology</i> , 2014, vol 93, no. 2, pp. 112-117.
Rybka 2015	Rybka J, Stefanko E, Bogucka-Fedorczyk A, Butrym A, Poręba R, Kuliczowski K, Wróbel T. Azacitidine in outpatient treatment - single center experience. <i>Contemp Oncol (Pozn).</i> 2015;19(6):467-70.
Smith 2014	Smith B.D, Beach C.L, Mahmoud D, Weber L, Henk H. J. Survival and hospitalization among patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or decitabine in a large managed care population: A real-world, retrospective, claims-based, comparative analysis. <i>Experimental Hematology and Oncology</i> (2014) 3:1 Article Number: 10. Date of Publication: 25 Mar 2014.
Sudan 2006	Sudan N, Rossetti JM, Shadduck RK, Latsko J, Lech JA, Kaplan RB, Kennedy M, Gryn JF, Faroun Y, Lister J. Treatment of acute myelogenous leukemia with outpatient azacitidine. <i>Cancer.</i> 2006 Oct 15;107(8):1839-43.
Tombak 2016	Tombak A, Uçar MA, Akdeniz A, Tiftik EN, Gören Şahin D, Akay OM, Yıldırım M, Nevruz O, Kış C, Gürkan E, Solmaz ŞM, Özcan MA, Yıldırım R, Berber İ, Erkurt MA, Fıratlı Tuğlular T, Tarkun P, Yavaşoğlu İ, Doğu MH, San İ, Merter M, Özcan M, Yıldızhan E, Kaynar L, Mehtap Ö, Uysal A, Şahin F, Salim O, Sungur MA. The role of azacitidine in the treatment of elderly patients with AML - results of a retrospective multicenter study. <i>Turk J Haematol.</i> 2016 Apr 18. doi: 10.4274/tjh.2015.0203. [Epub ahead of print]

Kod badania	Publikacja
van der Helm 2011	van der Helm LH, Alhan C, Wijermans PW, van Marwijk Kooy M, Schaafsma R, Biemond BJ, Beeker A, Hoogendoorn M, van Rees BP, de Weerd O, Wegman J, Libourel WJ, Luyckx-de Bakker SA, Minnema MC, Brouwer RE, Croon-de Boer F, Eefting M, Jie KS, van de Loosdrecht AA, Koedam J, Veeger NJ, Vellenga E, Huls G. Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) and acute myeloid leukaemia (AML) patients in the Dutch azacitidine compassionate named patient programme. <i>Br J Haematol.</i> 2011 Dec;155(5):599-606.
van der Helm 2013a	van der Helm LH, Veeger NJ, Kooy Mv, Beeker A, de Weerd O, de Groot M, Alhan C, Hoogendoorn M, Laterveer L, van de Loosdrecht AA, Koedam J, Vellenga E, Huls G. Azacitidine results in comparable outcome in newly diagnosed AML patients with more or less than 30% bone marrow blasts. <i>Leuk Res.</i> 2013 Aug;37(8):877-82.
van der Helm 2013b	van der Helm LH, Scheepers ER, Veeger NJ, Daenen SM, Mulder AB, van den Berg E, Vellenga E, Huls G. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. <i>J Hematol Oncol.</i> 2013 Apr 16;6:29.
Voso 2016	Voso MT, Niscola P, Piciocchi A, Fianchi L, Maurillo L, Musto P, Pagano L, Mansueto G, Criscuolo M, Aloe-Spiriti MA, Buccisano F, Venditti A, Tendas A, Piccioni AL, Zini G, Latagliata R, Filardi N, Fragasso A, Fenu S, Breccia M; GRDM (Gruppo Romano e Laziale MDS) and Basilicata MDS Registry. Standard dose and prolonged administration of azacitidine are associated with improved efficacy in a real-world group of patients with myelodysplastic syndrome or low blast count acute myeloid leukemia. <i>Eur J Haematol.</i> 2016 Apr;96(4):344-51.

* dane uzupełnione o te zawarte w abstrakcie konferencyjnym: Peyer, L., Burgstaller, S., Stauder, R., Girschikofsky, M., Sill, H., Schlick, K., Thaler, J., Halter, B., Machhemdl-Spandl, S., Zebisch, A., Pichler, A., Pfeilstöcker, M., Autzinger, E., Lang, A., Geissler, K., Voskova, D., Geissler, D., Sperr, W. R., Hojas, S., Mandac Rogulj, I., Andel, J., & Greil, R. Azacitidine in Acute Myeloid Leukemia with >30% Bone Marrow Blasts and <15 G/L White Blood Cell Count: Results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT Study Group Versus Randomized Controlled Phase III Clinical Trial Data. *Blood*, 2015, 126(23), 2515.

Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Almeida 2017	Almeida A, Ferreira AR, Costa MJ, et al. Clinical outcomes of AML patients treated with Azacitidine in Portugal: A retrospective multicenter study. <i>Leukemia Research Reports</i> . 2017;7:6-10.	Abstrakt konferencyjny.
Dinmohamed 2016	Dinmohamed AG, van Norden Y, Visser O, Posthuma EF, Huijgens PC, Sonneveld P, van de Loosdrecht AA, Jongen-Lavrencic M. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. <i>Leukemia</i> . 2015 Dec 29(12):2449-51.	Ko respondencja - list do redakcji dotyczący publikacji Bernal 2015.
Itzykson 2015	Itzykson R, Thépot S, Berthon C, Delaunay J, Bouscary D, Cluzeau T, Turfure P, Prébet T, Dartigeas C, Marolleau JP, Recher C, Plantier I, Stamatoullas A, Devidas A, Taksin AL, Guièze R, Caillot D, Vey N, Adès L, Ifrah N, Dombret H, Fenaux P, Gardin C. Azacitidine for the treatment of relapsed and refractory AML in older patients. <i>Leuk Res</i> . 2015 Feb;39(2):124-30.	Pacjenci z nawrotową lub oporną AML.
Ram 2017	Ram R, Gatt M, Merkel D, Helman I, Inbar T, Nagler A, Avivi I, Ofri Y. Second line azacitidine for elderly or infirmed patients with acute myeloid leukemia (AML) not eligible for allogeneic hematopoietic cell transplantation-a retrospective national multicenter study. <i>Ann Hematol</i> . 2017 Jan 5.	Pacjenci z chorobą nawrotową lub oporną.
Sarmiento Maldonado 2015	Sarmiento Maldonado M, Coquetteau Tachini M, Pilcante J, Ramirez Villanueva P. Response and survival in acute myeloid leukemia patients not candidates to transplantation treated with azacitidine versus palliative treatment: a retrospective study. <i>Medwave</i> . 2015 Aug 10;15(7):e6207.	Brak dostępu do pełnego tekstu.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania azacytydyny (preparatu Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań dwuramiennych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane.

Do dnia 21.02.2017 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa azacytydyny:

- 3 opracowania pierwotne, które dotyczyły badania klinicznego AZA-001 (populacja pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką mielomonocytovej lub ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów w szpiku);
- 1 opracowanie pierwotne, które dotyczyło badania klinicznego AZA-AML-001 (populacja pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku).

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy.

AZA-001

Analiza skuteczności

Przeżycie ogólne

- Stosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużało medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów z MDS, AML i CMML - 24,5 miesiąca (IQR: 9,9 - nie osiągnięto) w grupie azacytydyny vs 15 miesięcy (IQR: 5,6-24,1) w grupie standardowej terapii (BSC, LDC lub IC).
- Różnica wynosiła 9,4 miesiąca ($p=0,0001$), HR=0,58 (95%CI: 0,43; 0,77).

Odpowiedź hematologiczna

- Szansa uzyskania całkowitej remisji była istotnie statystycznie wyższa dla pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie standardowe (BSC, LDC lub IC) - RR=2,14 (95%CI: 1,18; 3,90), NNTB =11,19 (95%CI: 6,4; 45,5), $p=0,0127$.
- Również szansa uzyskania częściowej remisji była istotnie statystycznie wyższa dla pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie

standardowe (BSC, LDC, IC) - RR=3,00 (95% CI: 1,31; 6,88), NNTB=12,79 (95% CI: 7,5; 43,1), p=0,0095.

- Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby.
- Jakąkolwiek poprawę hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymujących standardowe leczenie (BSC, LDC, IC) - RR=1,72 (95% CI: 1,30; 2,26), NNTB=4,88 (95% CI: 3,3; 9,4), p=0,0001.
- Wyniki analizy Silverman 2011 wskazują, że pomimo wystąpienia większości odpowiedzi w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia, kontynuacja leczenia azacytydyną prowadzi do dalszej poprawy w odpowiedzi u prawie połowy pacjentów (48%). Wyniki te mogą wskazywać zatem na zasadność kontynuowania terapii azacytydyną u pacjentów, u których występuje odpowiedź.

Drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności

- Wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową: 17,8 miesiąca w grupie azacytydyny w porównaniu z 11,5 miesiąca w grupie otrzymującej standardową terapię (HR=0,50 [95% CI: 0,35; 0,70]; p<0,0001).

Analiza bezpieczeństwa

- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości przerywania leczenia powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych (OR=1,93 [95%CI: 0,57; 6,53]; p=0,2914).
- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia (OR=1,61 [95% CI: 0,92; 2,79] p=0,0933) oraz niedokrwistości 3. lub 4. stopnia (OR=0,68 [95% CI: 0,44; 1,05], p=0,0823).
- Odnotowano istotnie statystycznie więcej przypadków neutropenii 3. lub 4. stopnia w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie (OR=3,39 [95% CI: 1,82; 6,30], p=0,0001), przy czym różnica dotyczyła głównie porównania do grupy najlepszego leczenia wspomagającego (OR=4,75 [95% CI: 2,20; 10,29], p=0,0001).
- Odnotowano istotnie statystycznie niższy odsetek infekcji leczonych dożylnymi preparatami przeciwbakteryjnymi w przeliczeniu na pacjento-rok w grupie azacytydyny (60% [95% CI: 0,49; 0,73]) w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie (92% [95% CI: 0,74; 1,13]) - RR=0,66 [95%CI: 0,49; 0,87]; p=0,0032.

AZA-AML-001

Analiza skuteczności

Przeżycie ogólne

- Średni czas trwania obserwacji w badaniu AZA-AML-001 wynosił 24,4 miesięcy.

- Przed zakończeniem badania nastąpiło 349 zgonów (80,7% w grupie azacytydyny n=193 [80,1%], w grupie OCR n=201 [81,4%]).
- Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla pacjentów otrzymujących azacytydynę i OCR wyniosła odpowiednio 10,4 i 6,5 miesiący; w przypadku analizy stratyfikowanej wg ECOG PS i ryzyka cytogenetycznego, HR wynosiło 0,85 (95% CI: 0,69-1,03; P=0,1009).
- W badaniu część pacjentów zmieniło terapię w czasie jego trwania: 69 (28,6%) pacjentów w grupie leczonych azacytydyną i 75 (30,4%) w grupie przyjmujących OCR. Aby fakt ten nie zaburzył wyników, przeprowadzono analizę wrażliwości, w obrębie której 67 pacjentów leczonych azacytydyną (dla 2 pacjentów data zmiany terapii nie była znana) oraz 75 pacjentów leczonych OCR było cenzurowanych w momencie, gdy zaczęli kolejną terapię, tj. dane dla nich analizowano tylko do momentu zmiany terapii. Mediana OS w ramieniu azacytydyny wyniosła 12,1 miesiący vs 6,9 miesiący w ramieniu OCR (HR: 0,76; 95% CI: 0,60-0,96; P=0,0190, analiza stratyfikowana ze względu na ECOG PS i ryzyko cytogenetyczne).
- Wskaźnik rocznego przeżycia w grupach azacytydyny i OCR wyniósł odpowiednio 46,5% i 34,2%, różnica 12,3% (95% CI: 3,5% -21,0%). W analizie wrażliwości, w której ocenzurowano pacjentów, którzy otrzymywali kolejną terapię AML, odsetki rocznego przeżycia wynosiły 50,7% w grupie azacytydyny i 37,7% w grupie OCR, różnica 13,0% (95% CI, 3,3% -22,7%).
- Analizy OS w podgrupach wykazały korzystne trendy dla azacytydyny w porównaniu z OCR we wszystkich podgrupach:
 - o mediana OS u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym wyniosła 6,4 miesiący w ramieniu azacytydyny i 3,2 miesiąca w grupie OCR (HR: 0,68; 95% CI: 0,50-0,94; P=0,0185),
 - o mediana OS u chorych na AML-MRC (ostrą białaczkę szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji, ang. *acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes*), którzy otrzymywali azacytydynę wyniosła 12,7 miesiący, a w przypadku pacjentów otrzymujących OCR - 6,3 miesiący (HR: 0,69; 95% CI: 0,48-0,98; P=0,0357).
- W analizach dotyczących podgrup poszczególnych komparatorów otrzymano następujące wyniki pod względem OS dla azacytydyny:
 - o preselekcjonowani do BSC: wzrost mediany OS wynoszący 21 miesiący (5,8 miesiący w grupie azacytydyny vs 3,7 miesiący w grupie BSC; P=0,0288),
 - o preselekcjonowani do LDC: wzrost mediany OS wynoszący 4,8 miesiący (11,2 miesiący w grupie azacytydyny vs 6,4 miesiący w grupie LDC; P=0,4270)
 - o preselekcjonowani do IC: mediana OS porównywalna pomiędzy grupami - wzrost o 1,1 miesiący (13,3 miesiący w grupie azacytydyny i 12,2 miesiący w grupie IC).
 - o Szacowane roczne przeżycia w preselekcjonowanych grupach wahały się od 30,3% do 55,8% w grupie azacytydyny oraz od 18,6% do 50,9% w grupie OCR.

Odpowiedź hematologiczna

- Odsetki całkowitych odpowiedzi (CR lub CRi) były porównywalne pomiędzy ramieniem azacytydyny (27,8%) i OCR (25,1%) (OR=1,15 [95% CI: 0,77; 1,72]; RR=1,11 [95% CI: 0,82; 1,49]; P=0,5384). W ramieniu CCR odsetki odpowiedzi całkowitej wynosiły 0% (BSC), 25,9% (LDC) i 47,7% (IC).
- W ramionach azacytydyny i OCR, odpowiednio 29,5% i 23,9% pacjentów miało stan określony jako stabilna choroba jako najlepszą odpowiedź w trakcie leczenia: OR=1,33 (95% CI: 0,89; 1,99); RR=1,23 (95% CI: 0,92; 1,66).

Drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności

- Wyższy odsetek pacjentów przyjmujących azacytydynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi CCR miał nawrót po CR lub CRi (64,2% vs 56,5%), jednak różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej: OR=1,32 (95% CI: 0,81; 2,14); RR=1,26 (95% CI: 0,84; 1,90).
- W grupie leczonej azacytydyną wyższy odsetek pacjentów, którzy byli wyjściowo zależni od przetoczeń osiągnął:
 - o niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (38,5% vs 27,6% w grupie CCR; OR=1,66 [95% CI: 1,08; 2,55]; RR=1,48 [95% CI: 1,06; 2,07]),
 - o niezależność od transfuzji płytek (40,6% vs 29,3%; OR=1,90 [95% CI: 1,11; 3,26]; RR=1,75 [95% CI: 1,09; 2,81]).
- Całkowita liczba pacjentów, którzy pozostali lub stali się niezależni od przetoczenia:
 - o krwinek czerwonych: 105 (43,6%; 95% CI: 37,2%-50,1%) w grupie azacytydyny i 76 (30,8%; 95% CI: 25,1%-36,9%) w grupie OCR; OR= 1,74 (95% CI: 1,20; 2,52), p=0,0036; RR= 1,42 (95% CI: 1,12; 1,79), p=0,0039,
 - o płytek: 142 (58,9%; 95% CI: 52,4%-65,2%) w grupie azacytydyny i 106 (42,9%; 95% CI: 36,7%-49,3%) w grupie OCR; OR= 1,91 (95% CI: 1,33; 2,73), p=0,0004; RR= 1,37 (95% CI: 1,15; 1,64), p=0,0005.
- Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń, takich jak niepowodzenie leczenia, progresja choroby, nawrót po CR lub CRi czy zgon, była dłuższa w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy OCR (6,7 m-cy vs 4,8 m-cy).
- W przypadku przeżycia wolnego od nawrotu odnotowano niewielką różnicę na korzyść grupy OCR - mediana 10,5 miesiąca w porównaniu do 9,3 miesiąca w grupie azacytydyny.
- Czas trwania CR lub CRi był dłuższy w grupie CCR w stosunku do grupy azacytydyny (mediana odpowiednio 12,3 vs 10,4 m-ce).

Analiza bezpieczeństwa

- Populacja uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa składa się z 471 pacjentów (236 w ramieniu azacytydyny; 235 w ramieniu OCR); 5 pacjentów randomizowanych do grupy azacytydyny oraz 7 pacjentów randomizowanych do grupy CCR nie otrzymało analizowanej terapii, natomiast 5 pacjentów w grupie CCR nie miało przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa po podaniu leczenia.

- Większość pacjentów doświadczyło TEAE (zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia, ang. *treatment-emergent adverse events*) w trakcie badania (99,2% w ramieniu azacytydyny i 100% w ramieniu CCR).
- TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki analizowanych leków wystąpiły u:
 - o 3,4% pacjentów w ramieniu azacytydyny,
 - o 1,3% pacjentów w ramieniu LDC,
 - o 4,8% pacjentów w ramieniu IC.
- TEAE prowadzące do zakłócenia dawkowania leku (ang. *dose interruption*) wystąpiły u:
 - o 49,2% pacjentów w ramieniu azacytydyny,
 - o 39,9% pacjentów w ramieniu LDC,
 - o 9,5% pacjentów w ramieniu IC.
- TEAE związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 22 chorych (9,3%) w ramieniu azacytydyny, 20 pacjentów (13,1%) w grupie LDC oraz 5 chorych (11,9%) w grupie IC (te, które miały miejsce w >1 pacjenta odpowiednio w ramieniu azacytydyny i LDC obejmowały zapalenie płuc [3,0% i 2,0%], gorączkę neutropeniczną [1,3% w każdej grupie], gorączkę [0% i 1,3%], oraz posocznicę [0% i 1,3%]).
- Wśród najczęstszych TEAE związanych z zastosowanym leczeniem odpowiednio w ramionach azacytydyny, LDC i IC, były nudności (27,1%, 22,2% i 42,9%), neutropenia (19,9%, 22,9% i 31,0%) oraz trombocytopenia (17,4%, 22,2% i 21,4%).
- Biorąc pod uwagę pacjento-lata ekspozycji na leczenie, częstości występowania niedokrwistości, gorączki neutropenicznej, neutropenii i małopłytkowości były znacznie niższe w ramieniu azacytydyny niż w ramionach LDC i IC:
 - o niedokrwistość:
 - IR =27,4 dla azacytydyny,
 - IR =41,7 dla BSC,
 - IR =47,0 dla LDC,
 - IR =49,6 dla IC;
 - o gorączka neutropeniczna:
 - IR =43,4 dla azacytydyny,
 - IR =125,1 dla BSC,
 - IR =61,5 dla LDC,
 - IR =120,4 dla IC;
 - o neutropenia:
 - IR =40,6 dla azacytydyny,

- IR=20,9 dla BSC,
- IR=53,1 dla LDC,
- IR=99,1 dla IC;
- małopłytkowość:
 - IR=36,6 dla azacytydyny,
 - IR=20,9 dla BSC,
 - IR=55,5 dla LDC,
 - IR=63,7 dla IC.
- TEAE hematologiczne 3. i 4. stopnia występowały z w przybliżeniu równą częstością w grupach azacytydyny i LDC.
- W obu grupach - azacytydyny i LDC, hematologiczne TEAE (niezależnie od stopnia natężenia) występowały z coraz mniejszą częstością wraz z czasem trwania leczenia. Najczęściej pojawiające się poważne TEAE występowały z podobną częstością w ramionach azacytydyny LDC i IC i obejmowały gorączkę neutropeniczną (odpowiednio 25,0%, 24,8% i 24,3%), zapalenie płuc (20,3%, 19,0% i 14,9%) oraz gorączkę (10,6%, 10,5% i 8,9%).
- W ramionach azacytydyny i CCR, odpowiednio 165 pacjentów (69,9%) i 157 pacjentów (66,8%), było hospitalizowanych z powodu TEAE. Częstość hospitalizacji z powodu TEAE na pacjento-rok ekspozycji na lek w ramionach azacytydyny i CCR wyniosła odpowiednio 1,96 i 2,39, (ryzyko względne [RR]: 0,82; 95% CI: 0,70-0,960; P=0,0083). Czas spędzony w szpitalu w związku z TEAE wynosił 28,5 dni i 38,3 dni na pacjento-rok ekspozycji na lek odpowiednio w grupie azacytydyny i CCR (ryzyko względne [RR]: 0,74; 95% CI: 0,71-0,78; P<0,0001).

Analiza jakości życia

- Populacja, która mogła mieć przeprowadzoną ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), pierwotnie obejmowała 291 pacjentów (157 w ramieniu azacytydyny oraz 134 w ramieniu CCR).
- Populacja ta malała z czasem w obu grupach, jednak w szybszym tempie w ramieniu CCR po cyklu 3, odnotowano też duże różnice w odpowiedziach QLQ-C30 w każdej z grup.
- Zmiana w stosunku do wyjściowej punktacji dla pierwszo- i drugorzędowych domen QLQ-C30 ogólnie poprawiła się po 9 cyklach leczenia w obu grupach. Nie odnotowano spadku HRQoL w trakcie leczenia w przypadku zarówno azacytydyny, jak i CCR, analizując dane z poziomu grupy, a nie pojedynczych pacjentów.
- Zmiany, które przekroczyły próg minimalnej istotnej różnicy obejmowały domeny Zmęczenie (cykle 7 i 9) oraz Globalny/-a stan zdrowia/QoL (cykl 9) w grupie CCR.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić poniższe.

- Niewielka liczba danych - zidentyfikowano tylko dwa badania, w których oceniano zastosowanie azacytydyny w populacji pacjentów z MDS/CMML/AML.
- W zidentyfikowanych badaniach azacytydynę porównywano ze standardowymi schematami terapeutycznymi analizowanymi łącznie. Przydział pacjentów do poszczególnych grup komparatorów jest determinowany ich stanem klinicznym i fakt, iż grupy są rozpatrywane łącznie, a nie każda osobno, tak jak funkcjonuje to w praktyce klinicznej, stanowi pewne ograniczenie analizy, szczególnie, że analiza tych podgrup wskazuje na potencjalne różnice w efektywności klinicznej.
- Włączenie do badania AZA-001 niewielkiego odsetka pacjentów z niskim i pośrednim-1 stopniem ryzyka według skali IPSS (odpowiednio 3 i 8% w grupie azacytydyny oraz w grupie standardowej terapii).
- Niewielka liczebność populacji pacjentów z przewlekłą białaczką mielomonocytową w badaniu AZA-001.
- Zastosowanie w badaniu AZA-001 analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) tylko w przypadku analizy efektywności, a nie w przypadku analizy bezpieczeństwa.
- Małą liczbą pacjentów w analizowanych podgrupach leczenia standardowego, co ogranicza wnioskowanie, szczególnie w odniesieniu do standardowej chemioterapii.
- Brak zaślepienia badań klinicznych włączonych do przeglądu, niemniej jednak warto zwrócić uwagę, że w przypadku badania pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników.
- Interpretacja wyników HRQoL w badaniu AZA-AML-001 może być obarczona błędem, ponieważ populacja, w której możliwa była ocena HRQoL była mniejsza niż populacja *intention-to-treat*. W związku z tym istnieje ryzyko, że poprawność randomizacji została utracona, jako że grupy kwalifikujące się do oceny miały coraz mniejszą liczebność, co może wprowadzić błąd systematyczny do wyników analizy. Jednocześnie należy podkreślić, że ocena jakości życia w stanie terminalnym zawsze będzie obarczona takim ograniczeniem.
- Brak oceny jakości życia pacjentów w badaniu AZA-001.

7.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny dotyczący zespołów mielodysplastycznych - Gurion 2010.

Do przeglądu włączono 4 badania kliniczne obejmujące 952 pacjentów. Włączone badania dotyczyły skuteczności azacytydyny (2 badania) i decytabiny (2 badania). Uwzględnione badania dotyczące azacytydyny to AZA-001 oraz Silverman 2002.

Leczenie preparatami hipometylującymi w istotny sposób wpływało na poprawę w zakresie ogólnego przeżycia (HR=0,72 [95%CI: 0,60; 0,85], trzy badania) oraz w zakresie czasu do przeistoczenia się choroby w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zgonu (HR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,82], cztery badania). W analizie podgrup ze względu na rodzaj analizowanego leku, powyższe korzyści wykazano dla azacytydyny, ale nie dla decytabiny. Stwierdzono, że azacytydyna istotnie wydłużyła całkowity czas przeżycia (HR=0,67 [95%CI: 0,54; 0,83]). Wykazano również, że czas do transformacji w AML był istotnie statystycznie dłuższy na korzyść azacytydyny (HR=0,546 [95%CI: 0,42; 0,70]). Pozostałe punkty końcowe analizowano wspólnie dla obu leków, dlatego przedstawienie wyników wyłącznie dla azacytydyny jest niemożliwe. Oba leki korzystnie wpływały na odsetek odpowiedzi. W przypadku stosowania powyższych substancji odnotowano wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia.

Autorzy przeglądu konkludują, że azacytydyna powinna być rozważana w terapii pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka, z uwagi na wydłużanie przeżycia ogólnego oraz czasu do transformacji choroby w AML lub zgonu.

7.4 Siła dowodów

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii azacytydyną w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, jak i z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów, co spowodowane jest przede wszystkim zidentyfikowaniem po jednym badaniu spełniającym kryteria włączenia do przeglądu dla każdego wskazania oraz brakiem zaślepienia badań. Z drugiej jednak strony, w obu badaniach uczestniczyła dość duża grupa chorych (488 pacjentów, w tym 241 leczonych azacytydyną w badaniu AZA-AML-001 i 358 pacjentów, w tym 179 otrzymujących azacytydynę w badaniu AZA-001). Dodatkowo, należy podkreślić, że w badaniu AZA-AML-001 brali udział wyłącznie pacjenci starsi, ≥ 65 . roku życia, co wzmacnia siłę dowodów i zapobiega popełnieniu błędu selekcji, gdyż ostra białaczka szpikowa jest chorobą występującą u osób w podeszłym wieku - mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ok. 65 lat [APD Vidaza]. Badania AZA-001 i AZA-AML-001 nie były badaniami podwójnie zaślepienymi, jednak z uwagi na charakter punktów końcowych, w szczególności pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. przeżycie całkowite, jak również charakter pozostałych punktów końcowych (np. odpowiedzi na leczenie ocenianej wg kryteriów hematologicznych, a więc obiektywnych) brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski z obserwacji. Dodatkowo, wiarygodność oceny skuteczności leczenia podnosi fakt zaślepienia badaczy na stosowane leczenie. Warto również podkreślić, że oceniane punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia chorób nowotworowych (zgodnie z wytycznymi EMA i FDA [APD Vidaza]). Pomędzy porównywanymi grupami zaobserwowano różnice na korzyść azacytydyny w przypadku większości analizowanych punktów końcowych. Biorąc powyższe pod uwagę, zgromadzony materiał pozwala na wnioskowanie o istnieniu dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej z dodania azacytydyny do standardowej terapii w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi oraz z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

8 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania azacytydyny (preparatu Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano:

- 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii azacytydyną w leczeniu zespołów mielodysplastycznych: AZA-001;
- 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii azacytydyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej z >30% blastów w szpiku: AZA-AML-001.

AZA-001

Analiza skuteczności badania AZA-001 wykazała, że stosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużało medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów z MDS, AML i CMML. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 24,5 miesiąca (IQR: 9,9 - nie osiągnięto) w grupie otrzymujących azacytydynę w porównaniu z 15 miesiącami (IQR: 5,6-24,1) w grupie otrzymującej standardową terapię (BSC, LDC lub IC). Różnica wynosiła 9,4 miesiąca ($p=0,0001$), HR=0,58 (95% CI: 0,43; 0,77).

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową: 17,8 miesiąca w grupie azacytydyny w porównaniu z 11,5 miesiąca w grupie otrzymującej standardową terapię (HR=0,50 [95% CI: 0,35; 0,70]; $p<0,0001$).

Szansa uzyskania całkowitej remisji była istotnie statystycznie wyższa dla pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie standardowe (BSC, LDC lub IC) - RR=2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), NNTB=11,19 (95% CI: 6,4; 45,5), $p=0,0127$. Również szansa uzyskania częściowej remisji była istotnie statystycznie wyższa dla pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie standardowe (BSC, LDC, IC) - RR=3,00 (95% CI: 1,31; 6,88), NNTB=12,79 (95% CI: 7,5; 43,1), $p=0,0095$. Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby. Jakąkolwiek poprawę hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymujących standardowe leczenie (BSC, LDC, IC) - RR=1,72 (95% CI: 1,30; 2,26), NNTB=4,88 (95% CI: 3,3; 9,4), $p=0,0001$.

Wyniki analizy Silverman 2011 wskazują, że pomimo wystąpienia większości odpowiedzi w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia, kontynuacja leczenia azacytydyną prowadzi do dalszej poprawy w odpowiedzi u prawie połowy pacjentów (48%). Wyniki te mogą wskazywać zatem na zasadność kontynuowania terapii azacytydyną u pacjentów, u których występuje odpowiedź.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości przerywania leczenia powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych (OR=1,93 [95%CI: 0,57; 6,53]; p=0,2914). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia (OR=1,61 [95% CI: 0,92; 2,79] p=0,0933) oraz niedokrwistości 3. lub 4. stopnia (OR=0,68 [95% CI: 0,44; 1,05], p=0,0823). Odnotowano istotnie statystycznie więcej przypadków neutropenii 3. lub 4. stopnia w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie (OR=3,39 [95%CI: 1,82; 6,30], p=0,0001), przy czym różnica dotyczyła głównie porównania do grupy najlepszego leczenia wspomagającego (OR=4,75 [95% CI: 2,20; 10,29], p=0,0001). Jednocześnie odnotowano istotnie statystycznie niższy odsetek infekcji leczonych dożylnymi preparatami przeciwbakteryjnym i w przeliczeniu na pacjento-rok w grupie azacytydyny (60% [95% CI: 0,49; 0,73]) w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie (92% [95% CI: 0,74; 1,13]) - RR=0,66 [95% CI: 0,49; 0,87]; p=0,0032.

Podsumowując, dostępne dane wskazują na wyższą skuteczność azacytydyny w badanej populacji chorych w porównaniu ze standardową terapią obejmującą najlepsze leczenie wspomagające, chemioterapię w niskich dawkach oraz standardową chemioterapię przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa.

AZA-AML-001

W randomizowanym badaniu AZA-AML-001 przeprowadzonym wśród pacjentów z nowo rozpoznaną AML porównywano azacytydynę w podaniu podskórnym z standardowymi metodami leczenia ostrej białaczki szpikowej (LDC, IC lub BSC). Wykazano, że azacytydyna wiąże się z istotną klinicznie poprawą mediany OS (10,4 vs 6,5 miesiący) oraz rocznego przeżycia (46,5% vs 34,2%) w porównaniu z CCR, choć pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. przeżycie ogólne, nie został spełniony (HR: 0,85; 95% CI: 0,60-1,03; P=0,1009, analiza stratyfikowana ze względu na ECOG PS i ryzyko cytogenetyczne), z powodu konwergencji krzywych Kaplana-Meiera w punkcie czasowym wynoszącym około 22 miesiący. Taka konwergencja nie jest jednak nieoczekiwana w przypadku nieuleczalnej choroby i populacji pacjentów z niskim OS. Warto zwrócić uwagę, że w badaniu dozwolone było stosowanie różnych schematów leczenia po zakończeniu właściwego (ocenianego w badaniu) leczenia. Ponieważ stosowanie kolejnych terapii jest znanym czynnikiem zakłócającym w badaniach dotyczących przeżycia, [Kom 2011] przeprowadzono i prospektywnie włączono do badania analizę wrażliwości, w której cenzurowano pacjentów, którzy otrzymywali kolejne terapie przeciwbiałaczkowe. W tej analizie, mediana OS dla azacytydyny wydłużyła się o ponad 5 miesiący w porównaniu z CCR (12,1 vs 6,9 miesiący; HR: 0,76; 95% CI: 0,60-0,96; P=0,0190, analiza stratyfikowana ze względu na ECOG PS i ryzyko cytogenetyczne).

Jednoczynnikowa analiza podgrup wykazała, że ogólne HR dla OS mieściło się w zakresie 95% CI dla HR dla każdego porównania podgrup, tj. nie odbiegało od HR w podgrupach. Chociaż w wyniku analizy jednoczynnikowej zyskano poprawę OS w niektórych kohortach demograficznych otrzymujących azacytydynę (np. pacjenci płci żeńskiej), te cechy nie były brane pod uwagę w wielowymiarowych modelach Cox, w których pozostały tylko zmienne o najbardziej znaczącym wpływie na OS, w tym ryzyko cytogenetyczne, ECOG PS i liczba blastów w szpiku. Co istotne, azacytydyna była lepsza od CCR w podgrupach z biologicznie złymi czynnikami ryzyka. Wyniki innych analiz [Kantarjian 2010, Appelbaum 2006, Burnett 2010, Dohner 2010] wskazują, że IC i LDC nie dają żadnych korzyści pod względem OS u

starszych pacjentów z AML i wysokim ryzykiem cytogenetycznym; mediana OS w przypadku tych terapii w tej grupie pacjentów wyniosła w jednej z analiz od około 2 do 3 miesięcy. [Burnett 2007] U pacjentów z niskim ryzykiem cytogenetycznym w tym badaniu mediana OS dla grupy azacytydyny (6,4 miesiący) była dwukrotnie większa niż w grupie pacjentów, którzy otrzymywali OCR (3,2 miesiący) i nominalnie znacząca vs OCR. Azacytydyna to jedyne leczenie AML, w przypadku, którego wykazano poprawę OS u starszych pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, i w związku z tym może być leczeniem z wyboru w tej grupie pacjentów. Azacytydyna wiązała się również z poprawą OS u chorych na AML-MRC (ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji), co jest zgodne z wynikami wskazującymi, iż azacytydyna znacząco poprawia OS u pacjentów z MDS o wyższym ryzyku. [Fenaux 2009]

Azacytydyna była ogólnie dobrze tolerowana; więcej niż połowa pacjentów leczonych azacytydyną otrzymało 6 lub więcej cykli leczenia, a jedna trzecia otrzymała 12 lub więcej cykli. Jeśli porówna się wyniki uzyskane w niniejszej analizie z wynikami uzyskanymi w analizach dotyczących zastosowania azacytydyny wśród pacjentów z MDS [Santini 2010, Seymour 2010, Fenaux 2009], Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (TEAE) miały podobną częstotliwość i były porównywalne do tych raportowanych dla azacytydyny stosowanej u pacjentów z MDS. Obserwowano również podobne jak we wcześniejszych badaniach zmniejszanie się toksyczności hematologicznej wraz z czasem trwania terapii azacytydyną. Odsetki oraz liczba dni hospitalizacji z powodu TEAE w stosunku do czasu ekspozycji na badany lek były niższe w przypadku grupy azacytydyny w porównaniu z ramieniem leczenia OCR.

Podczas terapii, azacytydyna i OCR wiązały się z ogólną poprawą HRQoL - w przypadku OCR z poprawą przekraczającą próg minimalnie istotnej różnicy w cyklach 7 i 9 dla domeny Zmęczenie i w cyklu 9 dla domeny Globalny stan zdrowia. Co istotne, nie odnotowano znaczącego pogorszenia HRQoL pod względem pierwszo- lub drugorzędowych domen QLQ-C30 podczas leczenia w żadnej z grup. Interpretacja wyników HRQoL jest utrudniona, ponieważ populacja, w której możliwa była ocena HRQoL była mniejsza niż populacja *intention-to-treat*. W związku z tym istnieje ryzyko, że poprawność randomizacji została utracona, jako że grupy kwalifikujące się do oceny miały coraz mniejszą liczebność, co może wprowadzić błąd systematyczny do wyników analizy.

Poszczególne preselekcjonowane grupy CCR (LDC, IC i BSC) z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedlają 3 różne populacje pacjentów w odniesieniu do stanu sprawności i chorób współistniejących, które odgrywają ważną rolę przy wyborze leczenia pacjentów z AML. Jak można było oczekiwać, pacjenci preselekcjonowani, aby otrzymywać IC mieli najlepsze wyniki pod względem OS, w dalszej kolejności znaleźli się pacjenci preselekcjonowani do LDC, natomiast pacjenci preselekcjonowani do BSC mieli najgorsze wyniki OS. Choć badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych różnic dla porównań w obrębie preselekcjonowanych grup, takie porównania umożliwiają ocenę efektów leczenia wśród chorych z podobnym rokowaniem oraz cechami klinicznymi, ponieważ preselekcja preferowanej OCR nastąpiła przed randomizacją. Pacjenci preselekcjonowani, aby otrzymywać IC, którzy otrzymali azacytydynę lub IC, mieli porównywalny wynik OS (odpowiednio 13,3 vs 12,2 miesiący) i rocznego przeżycia (55,8% vs 50,9%). Tak więc, leczenie azacytydyną może przynieść porównywalne korzyści w populacji starszych pacjentów z AML, którzy choć kwalifikują się do IC, wybiorą terapię azacytydyną. W grupie preselekcjonowanej

do LDC, stosowanie azacytydyny skutkowało poprawą mediany OS o 4,8 miesiący (11,2 vs 6,4 miesiący, $p=0,4270$) oraz korzyścią pod względem rocznej przeżywalności o 14,5% vs LDC. Warto zauważyć, że w badaniu AZA-AML-001, pacjenci przyjmowali medianę 4 cykli leczenia LDC, co stanowi dwukrotność mediany ekspozycji na LDC odnotowanej w większości dużych badań klinicznych. [Kantarjian 2012, Burnett 2013, Burnett 2007] Najmniejszą, ale z kolei istotną statystycznie poprawę przeżycia wskutek stosowania azacytydyny obserwowano również wśród pacjentów preselekcjonowanych do BSC (5,8 vs 3,7 miesiący, $p=0,0288$).

We wcześniejszych badaniach, leczenie azacytydynam dawało korzyściami pod względem OS u pacjentów z MDS wyższego ryzyka przy nieobecności CR. [Gore 2013] Podobną zależność stwierdzono również w badaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy - u starszych pacjentów z AML, nominalnie istotny wzrost OS zaobserwowano wśród pacjentów leczonych azacytydynam, którzy nie osiągnęli CR (6,9 vs 4,2 miesiący w przypadku OCR; $P=0,0170$).

W kontekście powyższych wyników, należy wnioskować, że zastosowanie azacytydyny może stanowić istotną dodatkową opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową z $>30\%$ blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

Aneks 1 Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 12.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees	92
#2	azacitidine	365
#3	5-Azacitidine	38
#4	Vidaza	12
#5	NSC 102816	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	379
#7	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	322
#8	Myelodysplastic Syndrome	956
#9	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelomonocytic, Chronic] explode all trees	12
#10	Chronic Myelomonocytic Leukemia	123
#11	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	1000
#12	Acute myeloid leukemia	2732
#13	Acute myelogenous leukemia	484
#14	Acute myelocytic leukemia	105
#15	Acute myeloblastic leukemia	443
#16	Acute nonlymphoblastic leukemia	43
#17	Acute nonlymphocytic leukemia	143
#18	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	3974
#19	#6 AND #18	294

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE, 12.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'azacitidine'/syn AND [embase]/lim	10 966
#2	'myelodysplastic syndromes'/syn AND [embase]/lim	38 689
#3	'chronic myelomonocytic leukemia'/syn AND [embase]/lim	4470
#4	'acute nonlymphocytic leukemia'/syn AND [embase]/lim	86 075
#5	#2 OR #3 OR #4	108 718
#6	#1 AND #5	5 191
#7	('controlled clinical trial '/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial '/de)	5 637 968
#8	#6 AND #7	780

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 12.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	azacitidine [MeSH Terms]	5 925
#2	azacitidine [Text Word]	6 286
#3	azacytidine [Text Word]	3 081
#4	5-Azacitidine [Text Word]	2 813
#5	5 Azacytidine [Text Word]	2 813
#6	Vidaza [Text Word]	58
#7	NSC-102816 [Text Word]	19
#8	NSC 102816 [Text Word]	19
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	7 432
#10	Myelodysplastic Syndromes [MeSH Terms]	18 539
#11	Myelodysplastic Syndromes [Text Word]	14 463
#12	Myelodysplastic Syndrome [Text Word]	9 235
#13	Dysmyelopoietic Syndromes [Text Word]	26
#14	Dysmyelopoietic Syndrome [Text Word]	36
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	23 042
#16	Leukemia, Myelomonocytic, Chronic [MeSH Terms]	1 146
#17	Chronic Myelomonocytic Leukemia [Text Word]	1 405
#18	Chronic Myelomonocytic Leukemias [Text Word]	28
#19	#16 OR #17 OR #18	1 896
#20	Leukemia, Myeloid, Acute [MeSH Terms]	48 949
#21	ANLL [Text Word]	1 610
#22	Acute Nonlymphocytic Leukemia [Text Word]	1 418
#23	Acute Nonlymphocytic Leukemias [Text Word]	68

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#24	Acute Myeloblastic Leukemia [Text Word]	2 170
#25	Acute Myeloblastic Leukemias [Text Word]	66
#26	Acute Myelocytic Leukemia [Text Word]	973
#27	Acute Myelocytic Leukemias [Text Word]	32
#28	Acute Myelogenous Leukemia [Text Word]	5 589
#29	Acute Myelogenous Leukemias [Text Word]	133
#30	Acute Myeloid Leukemia [Text Word]	22 998
#31	Acute Myeloid Leukemias [Text Word]	843
#32	Acute Nonlymphoblastic Leukemia [Text Word]	422
#33	Acute Nonlymphoblastic Leukemias [Text Word]	34
#34	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	64 503
#35	#15 OR #19 OR #34	82 286
#36	#9 AND #35	1 635
#37	randomized controlled trial [pt]	44 2092
#38	controlled clinical trial [pt]	52 9030
#39	randomized [tiab]	41 9188
#40	placebo [tiab]	18 7333
#41	clinical trials as topic [mesh: noexp]	18 0627
#42	randomly [tiab]	27 6864
#43	trial [ti]	17 0811
#44	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	111 1608
#45	animals [mh] NOT humans [mh]	436 9192
#46	#44 NOT #45	102 3777
#47	#36 AND #46	264

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 43. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library, 12.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees	92
#2	azacitidine	365
#3	5-Azacytidine	38
#4	Vidaza	12
#5	NSC 102816	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	379
#7	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	322
#8	Myelodysplastic Syndrome	956
#9	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelomonocytic, Chronic] explode all trees	12
#10	Chronic Myelomonocytic Leukemia	123
#11	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	1000
#12	Acute myeloid leukemia	2732
#13	Acute myelogenous leukemia	484
#14	Acute myelocytic leukemia	105
#15	Acute myeloblastic leukemia	443
#16	Acute nonlymphoblastic leukemia	43
#17	Acute nonlymphocytic leukemia	143
#18	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	3974
#19	#6 AND #18	294

Tab. 44. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE, 12.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'azacitidine'/syn AND [embase]/lim	10 966
#2	'myelodysplastic syndromes'/syn AND [embase]/lim	38 689
#3	'chronic myelomonocytic leukemia'/syn AND [embase]/lim	4470
#4	'acute nonlymphocytic leukemia'/syn AND [embase]/lim	86 075
#5	#2 OR #3 OR #4	108 718
#6	#1 AND #5	5 191
#7	#6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	68

Tab. 45. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Medline (PubMed), 12.09.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	azacitidine [MeSH Terms]	5 925
#2	azacitidine [Text Word]	6 286
#3	azacytidine [Text Word]	3 081
#4	5-Azacitidine [Text Word]	2 813
#5	5 Azacitidine [Text Word]	2 813
#6	Vidaza [Text Word]	58
#7	NSC-102816 [Text Word]	19
#8	NSC 102816 [Text Word]	19
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	7 432
#10	Myelodysplastic Syndromes [MeSH Terms]	18 539
#11	Myelodysplastic Syndromes [Text Word]	14 463
#12	Myelodysplastic Syndrome [Text Word]	9 235
#13	Dysmyelopoietic Syndromes [Text Word]	26
#14	Dysmyelopoietic Syndrome [Text Word]	36
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	23 042
#16	Leukemia, Myelomonocytic, Chronic [MeSH Terms]	1 146
#17	Chronic Myelomonocytic Leukemia [Text Word]	1 405
#18	Chronic Myelomonocytic Leukemias [Text Word]	28
#19	#16 OR #17 OR #18	1 896
#20	Leukemia, Myeloid, Acute [MeSH Terms]	48 949
#21	ANLL [Text Word]	1 610
#22	Acute Nonlymphocytic Leukemia [Text Word]	1 418
#23	Acute Nonlymphocytic Leukemias [Text Word]	68
#24	Acute Myeloblastic Leukemia [Text Word]	2 170

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#25	Acute Myeloblastic Leukemias [Text Word]	66
#26	Acute Myelocytic Leukemia [Text Word]	973
#27	Acute Myelocytic Leukemias [Text Word]	32
#28	Acute Myelogenous Leukemia [Text Word]	5 589
#29	Acute Myelogenous Leukemias [Text Word]	133
#30	Acute Myeloid Leukemia [Text Word]	22 998
#31	Acute Myeloid Leukemias [Text Word]	843
#32	Acute Nonlymphoblastic Leukemia [Text Word]	422
#33	Acute Nonlymphoblastic Leukemia [Text Word]	34
#34	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	64 503
#35	#15 OR #19 OR #34	82 286
#36	#9 AND #35	1 635
#37	#36 Filters: Review , Systematic Review , Meta -Analysis	364

Aneks 2 Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

AZA-001

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):223-32.

Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LR. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):562-9.

Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, Sanz G, List AF, Gore SD, Seymour JF. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2011 Jun 15;117(12):2697-702.

AZA-AML-001

Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, Falantes J, Noppeney R, Stone RM, Minden MD, McIntyre H, Songer S, Lucy LM, Beach CL, Döhner H. International phase 3 study of azacytidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015 Jul 16;126(3):291-9.

Badania wtórne

Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg O. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2010 Feb;95(2):303-10.

Aneks 3 Prace wykluczone z opracowania

Tab. 46. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Seymour 2016	Seymour J.F., Döhner H., Minden M.D., Stone R., Gambini D., Dougherty D., Beach C.L., Weaver J., Dombret H. Incidence rates of treatment-emergent adverse events and related hospitalization are reduced with azacitidine compared with conventional care regimens in older patients with acute myeloid leukemia. <i>Leukemia and Lymphoma</i> (2016) (1-12).	Abstrakt konferencyjny
Pleyer 2015	Pleyer L., Burgstaller S., Stauder R., Girschikofsky M., Sill H., Schlick K., Thaler J., Halter B., Machhemdl-Spandl S., Zebisch A., Pichler A., Pfeilstöcker M., Autzinger E-M., Lang A., Geissler K., Voskova D., Geissler D., Sperr WR, Hojas S., Rogulj IM, Anđel J., Greil R. Azacitidine in acute myeloid leukemia with >30% bone marrow blasts and <15 g/l white blood cell count: Results from the austrian azacitidine registry of the AGMT study group versus randomized controlled phase III clinical trial data. <i>Blood</i> 2015, 126(23), 2515.	Abstrakt konferencyjny
Minden 2015	Minden MD, Dombret H, Seymour JF, Stone RM, Alibhai S, Nixon A, Kudlac A, Songer S, Beach C, Bartiromo C, Dohner H. The effect of azacitidine on health-related quality of life (HRQL) in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): Results from the AZA-AML-001 trial. <i>Haematologica</i> 2015, 100, 40-1.	Abstrakt konferencyjny
Seymour 2015	Seymour JF, Dohner H, Kumar R, Stone RM, Wierzbowska A, Bernal Del Castillo T, Falantes J, Delaunay J, Sabloff M, Voso MT, Kim I, Ram R, Gau JP, Songer S, Lucy LM, Beach C, Dombret H. Overall survival (OS) and clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukemia (AML) treated with azacitidine (AZA) or low-dose cytarabine (LDC) in the AZA-AML-001 study. <i>Haematologica</i> 2015, 100, 381.	Abstrakt konferencyjny
Dohner 2015	Dohner H, Selleslag D, Cavenagh J, Seymour JF, Minden M, Recher C, Martinelli G, Mayer J, Font Lopez P, Kim H-J, Chou W-C, Kew A, Min YH, Songer S, Lucy LM, Beach C, Dombret H. Overall survival (OS) and clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukemia (AML) treated with azacitidine (AZA) or intensive chemotherapy (IC) in the AZAAML-001 study. <i>Haematologica</i> 2015, 100, 215-6.	Abstrakt konferencyjny

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Gupta 2015	Gupta N, Miller A, Gandhi S, Ford LA, Vigil CE, Griffiths EA, Thompson JE, Wetzler M, Wang ES. Comparison of epigenetic versus standard induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia patients ≥ 60 years old. <i>Am J Hematol.</i> 2015 Jul ;90(7):639-46.	Badanie retrospektywne
Passweg 2014	Passweg JR, Pabst T, Blum S, Bargetzi M, Li Q, Heim D, Stussi G, Gregor M, Leoncini L, Meyer-Monard S, Brauchli P, Chalandon Y; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Azacitidine for acute myeloid leukemia in elderly or frail patients: a phase II trial (SAKK 30/07). <i>Leuk Lymphoma.</i> 2014 Jan ;55(1):87-91.	Badanie długiej fazy, bez grupy kontrolnej
Silverman 2002	Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. <i>J Clin Oncol.</i> 2002 May 15 ;20(10):2429-40.	Populacja włączona do badania obejmowała osoby z MDS także z niskim ryzykiem wg IPSS.

Aneks 4 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Tab. 47. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
AZA-001	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; pacjenci z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem (wg IPSS), RAEB, RAEB-t lub CMML z $\geq 10\%$ blastów w szpiku i WBC $< 13000 \times 10^6/l$ (wg FAB); oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące; klasyfikacja stanu ogólnego pacjenta w przedziale 0-2 (ECOG); pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> MDS wyindukowany leczeniem; wcześniej leczeni azacytydyną; planowany allogeniczny przeszczep komórek macie rzystych.
AZA-AML-001	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 5 lat; nowo rozpoznana, histologicznie potwierdzona AML <i>de novo</i> lub wtórna; $> 30\%$ blastów w szpiku kostnym; niekwalifikowanie się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macie rzystych; pośrednie lub wysokie ryzyko cytogenetyczne (wg kryteriów NCCN 2009); stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≤ 2; liczba białych krwinek $\leq 15 \times 10^9/L$. 	<ul style="list-style-type: none"> ostra białaczka promielocytowa z t(15;17)(q22;q12); AML z inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1q22), t(8;21)(q22;q22), lub t(9;22)(q34;q11.2); AML wskutek wcześniejszych zaburzeń hematologicznych innych niż MDS (np. nowotwory mieloproliferacyjne); inne nowotwory złośliwe; niekontrolowana infekcja ogólnoustrojowa; wcześniejsze przyjmowanie decytabiny, azacytydyny lub cytarabiny; wcześniejsze leczenie AML (z wyjątkiem hydroksymocznika, który był dopuszczalny do 2 tygodni przed pobraniem próbki hematologicznej do badania wstępnego); przyjmowanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem terapii w ramach badania.

Aneks 5 Wyjściowe dane demograficzne

Tab. 48. Wyjściowe dane demograficzne - zespoły mielodysplastyczne.

AZA-001	ITT łącznie		Przypisani do BSC		Przypisani do LDC		Przypisani do IC	
	Aza cytydyna	Standardowe leczenie	Azacytydyna	BSC	Azacytydyna	LDC	Azacytydyna	IC
Liczba randomizowanych pacjentów	179	179	117	105	45	49	17	25
Wiek, lata [średnia (SD)]	69 (42-83)	70 (38-88)	69 (52-83)	70 (50-88)	69 (42-82)	71 (56-85)	63 (45-78)	65 (38-76)
≤ 64. r.ż., n (%)	57 (32)	43 (24)	33 (28)	24 (23)	14 (31)	7 (14)	10 (59%)	12 (48)
≥ 65. r.ż., n (%)	122 (68)	136 (76)	84 (72)	81 (77)	31 (69)	42 (86)	7 (41%)	13 (52)
Płeć żeńska, n (%)	47 (26)	60 (34)	36 (31)	38 (36)	6 (13)	14 (29)	5 (29)	8 (32)
Klasyfikacja FAB n (%)								
RAEB	104 (58)	103 (58)	69 (59)	68 (65)	27 (60)	25 (51)	8 (47)	10 (40)
RAEB-T	61 (34)	62 (35)	38 (33)	30 (29)	15 (33)	19 (39)	8 (47)	13 (52)
CMML	6 (3)	5 (3)	5 (4)	4 (4)	1 (2)	1 (2)	0	0
AML	1 (1)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	0	1 (4)
Klasyfikacja IPSS n (%)								
Pośrednie-1	5 (3)	13 (7)	4 (3)	9 (9)	1 (2)	2 (4)	0	2 (8)
Pośrednie-2	76 (43)	70 (39)	48 (41)	46 (44)	22 (49)	21 (43)	6 (35)	3 (12)
Wysokie	82 (46)	85 (48)	57 (49)	46 (44)	19 (42)	21 (43)	6 (35)	18 (72)

AZA-001	ITT łącznie		Przypisani do BSC		Przypisani do LDC		Przypisani do IC	
	Aza cytydyna	Standardowe leczenie	Azacytydyna	BSC	Azacytydyna	LDC	Azacytydyna	IC
Klasyfikacja WHO [n (%)]								
RAEB-1	14 (8)	17 (10)	8 (7)	13 (12)	3 (7)	3 (6)	3 (18)	1 (4)
RAEB-2	98 (55)	95 (53)	63 (54)	60 (57)	27 (60)	24 (49)	8 (47)	11 (44)
CMML-1	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0	0	0	0	0
CMML-2	10 (6)	5 (3)	8 (7)	3 (3)	1 (2)	0	1 (6)	2 (8)
AML	55 (31)	58 (32)	36 (31)	27 (26)	14 (31)	20 (41)	5 (29)	11 (44)
Nieokreślony	1 (1)	4 (2)	1 (1)	2 (2)	0	2 (4)	0	0
Czas od pierwotnej diagnozy [ata (%)]								
<1	92 (51)	95 (53)	53 (45)	53 (51)	29 (64)	28 (57)	10 (59)	14 (56)
1-2	37 (21)	45 (25)	29 (25)	27 (26)	7 (16)	12 (25)	1 (6)	6 (24)
2-3	20 (11)	10 (6)	14 (12)	6 (6)	4 (9)	3 (6)	2 (12)	1 (4)
≥3	30 (17)	29 (16)	21 (18)	19 (18)	5 (11)	6 (12)	4 (24)	4 (16)

Tab. 49. Wyjściowe dane demograficzne - ostra białaczka szpikowa z >30% blastów w szpiku.

AZA-AML-001	Azacytydyna	Pojedyncze ramiona CCR			CCR łącznie
		BSC	LDC	IC	
Liczba randomizowanych pacjentów	241	45	158	44	247
Wiek, lata [mediana (zakres)]	75 (64-91)	78 (67-89)	75 (65-88)	70,5 (65-81)	75 (65-89)
≥ 75. r.ż., [n (%)]	138 (57,3)	32 (71,1)	83 (52,5)	12 (27,3)	127 (51,4)
Płeć męska, [n (%)]	139 (57,7)	29 (64,4)	94 (59,5)	26 (59,1)	149 (60,3)
Klasyfikacja AML [n (%)]					
inaczej niesklasyfikowana	153 (63,5)	22 (48,9)	95 (60,1)	26 (59,1)	143 (57,9)
ze zmianami zw. z mielodysplazją	75 (31,1)	20 (44,4)	50 (31,6)	13 (29,5)	83 (33,6)
z nowotworami szpiku zw. z leczeniem	8 (3,3)	2 (4,4)	9 (5,7)	1 (2,3)	12 (4,9)
z nawracającymi nieprawidłowościami genet.	5 (2,1)	1 (2,2)	4 (2,5)	4 (9,1)	9 (3,6)
Wcześniej szczy MDS [n (%)]					
Tak	49 (20,3)	11 (24,0)	23 (14,6)	4 (9,1)	38 (15,4)
Wtórny	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,2)
Nie	192 (79,7)	34 (75,6)	135 (85,4)	40 (90,9)	209 (84,6)
Blasty w szpiku [mediana (zakres)]	70 (2-100)	76 (9-100)	74 (4-100)	70 (6-100)	72 (2-100)
>50%	173 (71,8)	36 (80,0)	128 (81,0)	29 (65,9)	193 (78,1)
ECOG PS [n (%)]					
0-1	186 (77,2)	30 (66,6)	123 (77,9)	36 (81,8)	189 (76,8)
2	55 (22,8)	15 (33,3)	35 (22,2)	8 (18,2)	58 (23,2)
Grupa ryzyka cytogenetycznego [n (%)]					
Umiarkowane	155 (64,3)	29 (64,4)	104 (65,8)	27 (61,4)	160 (64,5)
Umiarkowane, cytogenetycznie normalny	113 (46,9)	23 (51,1)	65 (41,1)	17 (38,6)	105 (42,5)
Duże	85 (35,3)	16 (35,5)	54 (34,2)	15 (34,1)	85 (34,4)

Aneks 6 Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 50. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	AZA-001		AZA-AML-001			
	Faza leczenia		Faza leczenia		Faza obserwacji przeżycia (<i>follow-up</i>)*	
	Azacytydyna	CCR łącznie	Azacytydyna	CCR łącznie	Azacytydyna	CCR łącznie
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	179	179	241	247	140 [§]	163 [§]
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	175	165	236	235	b.d.	b.d.
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	179	179	236*	240*	b.d.	b.d.
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	175	165	236*	235*	b.d.	b.d.
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	8 (5)	4 (2)	241*	247*	124	136
Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
Progresja choroby lub nawrót choroby	-	-	16	21	-	-
Zamknięcie badania	-	-	24	13	1	3
Działania niepożądane	8 (5)	4 (2)	89	66	-	-
Zgon	-	-	53	58	116	124
Wycofanie zgody	-	-	27	48	5	8

Parametr	AZA-001		AZA-AML-001			
	Faza leczenia		Faza leczenia		Faza obserwacji przeżycia (<i>follow-up</i>)*	
	Azacytydyna	CCR łącznie	Azacytydyna	CCR łącznie	Azacytydyna	CCR łącznie
Utrata z obserwacji	-	-	0	1	2	1
Złamanie protokołu	-	-	0	1	-	-
Inne przyczyny (nieokreślone)	-	-	32	39	-	-

b.d. - brak danych.

* Opisano na podstawie danych przedstawionych na stronie clinicaltrials.gov.

‡ Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie.

Aneks 7 Punkty końcowe uwzględnione w analizie

Tab. 51. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
AZA-001	
Skuteczność	
Całkowity czas przeżycia, w tym wskaźnik 2-letni - pierwszy rzędowy punkt końcowy	<p>Dodatkowa analiza przeżycia całkowitego oceniała potencjalne efekty w zdefiniowanych podgrupach ze względu na wiek; podtyp FAB, grupę ryzyka (pośrednie-2 lub wysokie) i cytopenie (stopnia 0 lub 1, 2 lub 3); cytogenetykę (dobrą, pośrednią lub złą); nieprawidłowości cytogenetyczne -7/del(7q), klasyfikację WHO; i dehydrogenazę mleczanu w surowicy.</p> <p>Dodatkowa analiza przeżycia całkowitego, na podstawie preselekcji dokonanej przez badacza, miała na celu porównanie podgrupy azacytydyny z podgrupami poszczególnych metod leczenia konwencjonalnego.</p>
Czas do transformacji w AML	
<p>Odpowiedź hematologiczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie (CR) • częściowa odpowiedź na leczenie (PR) • stabilna postać choroby (SD) • poprawa hematologiczna (ogółem, w linii erytrocytarniej, w linii płytkowej, w linii leukocytovej) 	Wg kryteriów IWG 2000 (Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. Blood 2000; 96: 3671-74).
Bezpieczeństwo	

Punkt końcowy	Komentarz
<ul style="list-style-type: none"> • zgony ogółem • zgony podczas 3 pierwszych miesięcy leczenia • rezygnacja z leczenia ogółem • rezygnacja z leczenia z powodu hematologicznych działań niepożądanych • hematologiczne działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wg skali NCI-CTC • zwiększenie stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 	<p>Analiza bezpieczeństwa uzględniła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa.</p>
AZA-AML-001	
Skuteczność	
Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> , OS) - pierwszy rzędowy punkt końcowy	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Roczne przeżycie w podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie wyjściowych danych demograficznych i charakterystyki choroby	<ul style="list-style-type: none"> • wiek (<75. roku życia vs ≥75. roku życia), • płeć (męczyzna vs kobieta), • rasa (biała vs azjatycka), • region geograficzny (Ameryka Północna i Australia/Europa Zachodnia i Izrael/Europa Wschodnia/Azja), • ECOG PS (0-1 vs 2), • wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (umiarkowane vs wysokie), • klasyfikacja AML wg World Health Organization (AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi vs AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją [AML-MRC] vs AML z nowotworem szpiku związanym z leczeniem vs AML niesklasyfikowana), • liczba białych krwinek (<5 × 10⁹/L vs >5 × 10⁹/L), • liczba blastów w szpiku kostnym (≤50% vs >50%), • wcześniej jęze MDS w wywiadzie

Punkt końcowy	Komentarz
Przeżycie całkowite w podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie wyjściowych danych demograficznych i charakterystyki choroby	<ul style="list-style-type: none"> • wiek (<75. roku życia vs ≥75. roku życia), • płeć (mężczyzna vs kobieta), • rasa (biała vs azjatycka), • region geograficzny (Ameryka Północna i Australia/Europa Zachodnia i Izrael/Europa Wschodnia/Azja), • ECOG PS (0-1 vs 2), • wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (umiarkowane vs wysokie), • klasyfikacja AML wg World Health Organization (AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi vs AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją [AML-MRC] vs AML z nowotworem szpiku związanym z leczeniem vs AML niesklasyfikowana), • liczba białych krwinek (< $5 \times 10^9/L$ vs $> 5 \times 10^9/L$), • liczba blastów w szpiku kostnym ($\leq 50\%$ vs $> 50\%$), • wcześniejjsze MDS w wywiadzie

Punkt końcowy	Komentarz
<p>Odowiedź hematologiczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR+ CRi - całkowita odpowiedź <ul style="list-style-type: none"> ◦ CR - całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>) ◦ CRi - niekompletna remisja morfologiczna (ang. <i>incomplete blood count recovery</i>) • CRc-20 - cytogenetyczna całkowita remisja w co najmniej 20 metafazach (ang. <i>cytogenetic complete remission in at least 20 metaphases</i>) • PR - częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i>) • Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>) • Progresa choroby (ang. <i>progressive disease</i>) • Wczesny zgon (ang. <i>early death</i>) • Brak potwierdzonej AML (ang. <i>not confirmed AML</i>) • Niemożliwa ocena (ang. <i>not assessable</i>) 	<p>Odowiedź hematologiczna zdefiniowana na podstawie kryteriów International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia [Cheson 2003].</p>
<p>Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival, EFS</i>)</p>	<p>Zdarzenia obejmują: niepowodzenie leczenia, progresję choroby, nawrót po CR lub CRi lub zgon.</p>
<p>Przeżycie wolne od nawrotów (ang. <i>relapse-free survival, RFS</i>)</p>	
<p>Nawrót po CR lub CRi</p>	
<p>Czas trwania CR lub CRi</p>	
<p>Niezależność od transfuzji</p>	<p>Brak transfuzji w ciągu 56 kolejnych dni trwania badania w przypadku pacjentów, którzy byli zależni od transfuzji w momencie włączania do badania (≥1 transfuzja w ciągu 56 dni przed rozpoczęciem badania).</p>
<p>Jakość życia</p>	

Punkt końcowy	Komentarz
<p>Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana względem wartości wyjściowej w domenie <i>Zmęczenie</i> - pierwszorzędowy punkt końcowy pod względem oceny jakości życia • zmiana względem wartości wyjściowej w domenie <i>Funkcjonowanie fizyczne</i> • zmiana względem wartości wyjściowej w domenie <i>Globalny stan zdrowia</i> • zmiana względem wartości wyjściowej w domenie <i>Duszność</i> 	<p>Mierzona przy użyciu kwestionariusza European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30).</p> <p>Minimalna istotna różnica została predefiniowana jako zmiana o 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>Ocena HRQoL była możliwa u pacjentów z oceną wyjściową (<i>baseline</i>) oraz co najmniej jedną późniejszą oceną. HRQoL oceniano do 9. cyklu ze względu na fakt, iż późniejszoliczebności grup były zbyt małe, aby można było przeprowadzić ocenę.</p>
Bezpieczeństwo	
<p>Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>; TEAEs).</p> <p>Oceniano także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczbę pacjentów wymagających hospitalizacji w wyniku TEAE • odsetek hospitalizacji z powodu TEAE na pacjento-rok ekspozycji na leczenie • liczbę dni hospitalizacji z powodu TEAE na pacjento-rok ekspozycji na leczenie 	<p>TEAE zdefiniowano jako nowo występujące lub pogarszające się zdarzenia niepożądane w czasie pomiędzy pierwszą dawką leków (lub randomizacją do samego BSC) a zakończeniem okresu obserwacji pod względem bezpieczeństwa (<i>follow-up</i>). Aby uwzględnić różnice pod względem czasu ekspozycji na poszczególne terapie, oceniano występowanie TEAE na 100 pacjento-lat (tj., $100 \times [\text{liczba pacjentów z danym TEAE} / \text{suma pacjento-lat ekspozycji na leczenie}]$).</p>

Aneks 8 Podsumowanie metodyki badań

Tab. 52. Metodyka badań.

Badanie	AZA-001	AZA-AML-001
Metoda badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartej próby.	Randomizowane, międzyrodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III.
Typ badania	Równoległe.	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (79 ośrodków, 15 krajów).	Badanie wieloośrodkowe (98 ośrodków, 18 krajów).
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	358 /358 /340	488/476/471
Czas obserwacji	≥12 miesięcy (mediana czasu trwania obserwacji - 21,1 miesięcy).	Mediana czasu obserwacji - 24,4 miesiące.
Populacja	Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi.	Pacjenci w wieku ≥65 lat z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML) z >30% blastów w szpiku kostnym.
Porównywane interwencje	Azacetydyna s.c. w dawce 75mg/m ² /dobę przez 7 dni, co 28 dni, ≥6 cykli. Standardowe postępowanie terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> • BSC; • LDAC s.c. w dawce 20mg/m²/dobę przez 14 dni, co 28 dni, ≥4 cykle; • IC: indukcja cytarabiną 100-200mg/m²/dobę i.v. przez 7 dni i 3 dni i.v. daunorubicyna (45-60mg/m²/dobę), idarubicyna (9-12mg/m²/dobę) lub mitoksantron (8-12mg/m²/dobę), pacjenci z CR lub PR po indukcji otrzymywali 1 lub 2 konsolidacje z zredukowanych dawek leków cytotoksycznych. W razie potrzeby wszyscy pacjenci mogli otrzymywać BSC. 	Azacetydyna 75 mg/m ² na dobę podawane podskórną przez 7 kolejnych dni 28-dniowego cyklu terapeutycznego przez co najmniej 6 cykli. CCR (1 cykl indukujący, a następnie do 2 cykli konsolidacyjnych): <ul style="list-style-type: none"> • samo BSC (przetoczenia produktów krwi i antybiotyki; z czynnikiem stymulującym kolonie granulocytów na zakażenia neutropeniczne); • LDC (20 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 10 days 28-dniowego cyklu terapeutycznego przez co najmniej 4 cykle); • IC (cytarabina 100-200 mg/m² na dobę w ciągłym wlewie dożylnym przez 7 dni, plus 3 dni daunorubicyny 45-60 mg/m² na dobę lub idarubicyny 9-12 mg/m² na dobę).

Szczegółowy protokół leczenia	Opisany.	Opisany.
Metody statystyczne	Opisane.	Opisane.
Uzasadnienie liczebności próby	Tak. (W protokole podano, że planowana wielkość próby to około 354 chorych leczonych przez okres ponad 18 miesięcy, a następnie monitorowanych przez co najmniej 12 miesięcy. Przy tak zaprojektowanym badaniu spodziewane jest co najmniej 167 zgonów w całym 30-miesięcznym okresie badania).	Tak. (Planowana wielkość próby to 480 pacjentów [240 w każdym ramieniu leczenia], obliczone przy założeniu mediany OS 10,5 miesięcy w ramieniu azacytydyny i 7,5 miesięcy w grupie CCR [40% wzrost], z 1% współczynnikiem przerywania udziału [dropout] w każdym ramieniu leczenia. Taki projekt wymaga 374 zgonów, aby wykazać istotną statystycznie różnicę pod względem OS przy 1-jednostrobnym poziomie istotności wynoszącym 0,025 z co najmniej 90% mocą do wykrywania stałego współczynnika ryzyka (HR) wynoszącego 0,71.)
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez firmę Celgene.	Opisany. Badanie finansowane przez Celgene Corporation.
Analiza ITT	Tak.	Skuteczność: tak, wszyscy randomizowani pacjenci - N=488. Bezpieczeństwo: nie - analiza przeprowadzona w populacji leczonych (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i mieli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po wdrożeniu leczenia), N=471
Hipoteza	Superiority. Wykazanie poprawy przeżycia całkowitego w grupie azacytydyny w porównaniu z leczeniem standardowym (HR=0,60).	Non-inferiority.

Aneks 9 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
AZA-001	niskie ^o	niskie ^o	niskie**	niskie**	niskie	niskie	niskie
AZA-AML-001	niskie ^a	niskie ^a	niskie**	niskie**	niskie	niskie	niskie

^o Randomizację przeprowadzono centralnie, przy zastosowaniu alokacji telefonicznej; pacjentów w przydzielono do leczenia w blokach po cztery w każdej warstwie.

^a Centralna, stratyfikowana randomizacja metodą permutowanych bloków i interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych. Sekwencja randomizacji była wygenerowana komputerowo niezależnie przez Pharmaceutical Product Development (Wilmington, NC, USA).

** Ze względu na charakter badania i zastosowanych interwencji, niemożliwe było zaślepienie pacjentów w badaniu, jednak ze względu na obiektywny charakter ocenianych punktów końcowych (przeżycie ogólne, parametry laboratoryjne) nie powinno mieć to wpływu na wyniki badania; centralna ocena próbek krwi obwodowej, szpiku kostnego i cytogenetyki została przeprowadzona przez patologa i cytogenetyka zaślepionego względem terapii; odpowiedzi hematologiczne: CR, morfologiczna, CRi i PR zostały określone według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej i centralnie orzeczone przez niezależną komisję oceniającą, zaślepioną względem przydziału do poszczególnych grup leczenia.

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;

- o badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - o opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - o opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość⁹
 - o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
 - o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

⁹ Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

Aneks 10 Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 54. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT00071799	A Survival Study in Patients With High Risk Myelodysplastic Syndromes Comparing Azacitidine Versus Conventional Care	Azacytydyna	CCR	Tak	Fenaux 2009
NCT01074047	Study of Vidaza Versus Conventional Care Regimens for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML)	Azacytydyna	CCR	Tak	Dombret 2015

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 55. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie clinicaltrialsregister.eu
AZA PH GL 2003 CL 001	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Phase 3 Trial of Subcutaneous Azacitidine Plus Best Supportive Care Versus Conventional Care Regimens Plus Best Supportive Care for the Treatment of Myelodysplastic Syndromes (MDS)	Azacetydyna	CCR	Tak
AZA-AML-001	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Study Of Azacitidine (Vidaza®) Versus Conventional Care Regimens For The Treatment Of Older Subjects With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	Azacetydyna	CCR	Nie

Aneks 11 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa azacytydyny (Vidaza®) poszukiwano na stronach: EMA, URPL, FDA, Lareb, *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*. Data ostatniego wyszukiwania - 14.12.2016.

EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) znaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Vidaza® [EMA]:

Działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu leczniczego Vidaza® wystąpiły u 97% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj 3.-4. stopnia), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj 1.-2. stopnia) lub odczyny w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj 1.-2. stopnia). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (>2%), zaobserwowanymi w badaniu AZA-001 były: neutropenia z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%). Inne rzadziej zgłaszane ciężkie działania niepożądane (<2%) obejmowały posocznicę neutropeniczną, zapalenie płuc, trombocytopenię i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy).

Tab. 56. Działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną.

Działania niepożądane		
Bardzo częste (≥ 1/10)	Częste (≥ 1/100 < 1/10)	Niezbyt częste (≥ 1/1000 < 1/100)
zapalenie płuc, zapalenie nosogardzieli; neutropenia z gorączką, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość; anoreksja; bóle i zawroty głowy; duszność; biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha; wybroczyny punktowe, świąd, wysypka, podskórne wylewy krwawe; bóle stawów; zmęczenie, gorączka, bóle klatki piersiowej, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odczyn w miejscu podania (nieokreślony).	posocznica neutropeniczna, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita; niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia; hipokaliemia; stan splątania, lęk, bezsenność; krwotok śródczaszkowy, letarg; krwotok oczny, krwotok spojówkowy; nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, krwaki; duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani; krwotok żołądkowo-jelitowy, krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie dziąseł, dyspepsja; plamica, tęsknota, rumień, wybroczyny plamkowe; bóle mięśniowe, bóle mięśniowo-szkieletowe; krwiomocz; w miejscu podania: siniaki, krwaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok; złe samopoczucie; zmniejszenie masy ciała.	reakcje nadwrażliwości.

Informacje pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego. Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Food and Drug Administration (FDA)

W okresie styczeń - marzec 2010 r. w bazie AERS zidentyfikowano potencjalne sygnały ostrej dermatozy z gorączką obojętnochłonna (tzw. zespół Sweeta) związane ze stosowaniem produktu leczniczego Vidaza®.

Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA) poinformowała, że leczenie azacytydyną jest związane z anemią, neutropenią i trombocytopenią. Vidaza® może powodować uszkodzenie płodu, kiedy jest podawana kobietom w ciąży. Azacytydyna powoduje wady wrodzone u zwierząt. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być informowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas leczenia produktem Vidaza®. W badaniach na zwierzętach leczenie samców myszy i szczurów powodowało zwiększenie utraty płodów przez pokryte samice.

Lareb

W bazie Lareb zgłoszono 4 przypadki polineuropatii, 3 - pancytopenii, 3 - posocznicy, 2 - posocznicy wywołanej *Pseudomonas*, 2 - ostrej białaczki szpikowej oraz pojedyncze - ostrej dermatozy z gorączką obojętnochłonna, złuszczonego zapalenia skóry, neutropenii, posocznicy, przejściowego ataku niedokrwiennego. W bazie wskazuje się również na zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji podczas stosowania preparatu. Zarówno w przypadku mężczyzn, jak i kobiet, azacytydyna może negatywnie wpływać na płodność.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

W marcu 2009 r. produkt leczniczy Vidaza® dodano do leków znajdujących się pod intensywnym nadzorem MHRA.

DrugLib

Na stronie DrugLib.com poinformowano o działaniach niepożądanych produktu leczniczego Vidaza® opisanych w innych oznaczonych sekcjach, tj.: niedokrwistości, neutropenii, trombocytopenii, podwyższonym stężeniu kreatyniny w surowicy, uszkodzeniach nerek, kwasicy kanalików nerkowych, hipokaliemii, śpiączce wątrobowej. Najbardziej powszechnie występującymi działaniami niepożądanymi (s.c. lub i.v.) były: mdłości, anemia, trombocytopenia, wymioty, gorączka, leukopenia, biegunka, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, zaparcia, neutropenia, podskórne wylewy krwawe.

Aneks 12 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

W Tab. 57. przedstawiono przykładowy wygląd kwestionariusza QLQ-C30. Opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie <http://groups.eortc.be/qd/eortc-qlq-c30> [Dostęp: 13.12.2016] oraz tłumaczeń zawartych w rozprawie na stopień doktora nauk medycznych [Żmijewska-Tomczak 2011].

Tab. 57. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.

Pytanie	Odpowiedź			
	Nigdy	Czasami	Często	Bardzo często
1. Czy ma Pan/-i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/ -nią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu /-i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/-i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan /-i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/-a Pan /-i ograniczony/-a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/-a Pan /-i ograniczony/-a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/-a Pan/-i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/-a Pan /-i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/-a Pan/-i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Odczuwał/-a Pan/-i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/-a Pan /-i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/-a Pan /-i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/-a Pan /-i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/-a Pan /-i?	1	2	3	4
16. Miał/-a Pan /-i zaparcia?	1	2	3	4
17. Miał/-a Pan /-i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/-a Pan /-i zmęczony/-a?	1	2	3	4
19. Ból kolidował u Pana /-i z codziennymi czynnościami?	1	2	3	4
20. Miał/-a Pan /-i trudności z koncentracją, np. podczas czytania gazety, oglądania telewizji?	1	2	3	4
21. Odczuwał/-a Pan /-i napięcie?	1	2	3	4

Pytanie	Odpowiedź			
	Nigdy	Czasami	Często	Bardzo często
22. Martwił/-a się Pan/-i?	1	2	3	4
23. Odczuwał/-a Pan/-i rozdrażnienie?	1	2	3	4
24. Odczuwał/-a Pan/-i depresję?	1	2	3	4
25. Miał/-a Pan/-i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26. Pana/-i stan fizyczny lub stosowane leczenie ingerowało w Pana /-i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Pana/-i stan fizyczny lub stosowane leczenie ingerowało w Pana /-i działania społeczne?	1	2	3	4
28. Pana/-i stan fizyczny lub stosowane leczenie przyczyniło się do pogorszenia sytuacji finansowej?	1	2	3	4
29. Jak Pan/-i może ocenić swój ogólny stan zdrowia w ciągu ostatniego tygodnia (1 - bardzo zły do 7 - doskonały)				
30. Jak Pan/-i może ocenić jakość swojego życia w ciągu ostatniego tygodnia (1 - bardzo zła do 7 - doskonała)				

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) - diagram QUORUM [Moher 1999].	18
Rys. 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania (opracowania wtórne) - diagram QUORUM [Moher 1999].	19
Rys. 3. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.	23
Rys. 4. Schemat procesu preselekcji i randomizacji ze stratyfikacją w badaniu AZA-AML-001.	40
Rys. 5. Pierwotna oraz wcześniej zaplanowana analiza wrażliwości dla przeżycia całkowitego w przypadku terapii AML.	42
Rys. 6. Przeżycie całkowite w jednoczynnikowej analizie podgrup pacjentów.	44
Rys. 7. Przeżycie całkowite - grupa preselekcjonowanych do BSC.	45
Rys. 8. Przeżycie całkowite - grupa preselekcjonowanych do LDC.	46
Rys. 9. Przeżycie całkowite - grupa preselekcjonowanych do IC.	46
Rys. 10. Selekcja prac włączonych do opracowania - diagram QUORUM [Moher 1999].	80

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	12
Tab. 2. Przeżycie ogólne w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	24
Tab. 3. Przeżycie ogólne w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego - analiza pacjentów z AML.	25
Tab. 4. Czas do transformacji w AML w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	26
Tab. 5. Odpowiedź hematologiczna - całkowita remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	27
Tab. 6. Odpowiedź hematologiczna - częściowa remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	27
Tab. 7. Odpowiedź hematologiczna - jakakolwiek remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	28
Tab. 8. Odpowiedź hematologiczna - stabilna choroba w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	29
Tab. 9. Poprawa hematologiczna - jakakolwiek poprawa hematologiczna w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	30
Tab. 10. Poprawa hematologiczna - poprawa w linii erytrocytowej w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	31
Tab. 11. Poprawa hematologiczna - poprawa w linii płytkowej w grupie azacytydyny w porównaniu do standardowego leczenia.	32
Tab. 12. Poprawa hematologiczna - poprawa w linii neutrofilowej w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	32
Tab. 13. Rodzaj uzyskanej odpowiedzi oraz liczba cykli leczenia azacytydyną.	33
Tab. 14. Bezpieczeństwo terapii - przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych - grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.	34
Tab. 15. Bezpieczeństwo terapii - neutropenia 3. lub 4. stopnia - grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.	35
Tab. 16. Bezpieczeństwo terapii - neutropenia 3. lub 4. stopnia - subpopulacja pacjentów z AML.	36
Tab. 17. Bezpieczeństwo terapii - trombocytopenia 3. lub 4. stopnia - grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.	36
Tab. 18. Bezpieczeństwo terapii - trombocytopenia 3. lub 4. stopnia - subpopulacja pacjentów z AML.	37
Tab. 19. Bezpieczeństwo terapii - niedokrwistość 3. lub 4. stopnia - grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowych terapii łącznie.	38
Tab. 20. Bezpieczeństwo terapii - niedokrwistość 3. lub 4. stopnia - subpopulacja pacjentów z AML.	38

Tab. 21. Bezpieczeństwo terapii - infekcje - azacytydyna w porównaniu do standardowej terapii, najlepszego leczenia wspomagającego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.	39
Tab. 22. Oszacowane mediany przeżycia całkowitego i roczne przeżycia w ramach preselekcjonowanych grup terapeutycznych (Kaplan-Meier).....	45
Tab. 23. Hematologiczna odpowiedź na leczenie.	47
Tab. 24. Drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności - zmienne binarne.	48
Tab. 25. Drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.	49
Tab. 26. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem.	49
Tab. 27. Najczęściej występujące (u $\geq 10\%$ pacjentów) zdarzenia niepożądane pojawiające się w czasie leczenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem.	51
Tab. 28. Odsetki najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych pojawiających się w czasie leczenia na pacjento-rok ekspozycji na leczenie.	54
Tab. 29. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia występujące w czasie leczenia u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek grupie terapeutycznej.	55
Tab. 30. Hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (jakiegokolwiek stopnia) z podziałem na cykle terapii: azacytydyna i LDC.	57
Tab. 31. Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się w czasie leczenia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.	58
Tab. 32. Średnie (SD) zmiany w stosunku do wartości wyjściowych pod względem wyników w domenach QLQ-C30.	61
Tab. 33. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 23.02.2017) [adrreports.eu].	62
Tab. 34. Wyniki uzyskane w publikacji van der Helm 2013a; raportowane jako n (%) lub mediana (zakres).	67
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 21.02.2017.	77
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań w bazie EMBASE, 21.02.2017.	77
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 21.02.2017.	78
Tab. 38. Prace włączone do przeglądu.	81
Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu.	84
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 21.02.2017.	97
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE, 21.02.2017.	98
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 21.02.2017.	98
Tab. 43. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library, 21.02.2017.	100
Tab. 44. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE, 21.02.2017.	101

Tab. 45. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Medline (PubMed), 21.02.2017.....	101
Tab. 46. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania pierwotne.	104
Tab. 47. Kryteria włączenia i wykluczenia.	106
Tab. 48. Wyjściowe dane demograficzne - zespoły mielodysplastyczne.	107
Tab. 49. Wyjściowe dane demograficzne - ostra białaczka szpikowa z >30% blastów w szpiku.	109
Tab. 50. Przyczyny nieukończenia badania.	110
Tab. 51. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.	112
Tab. 52. Metodyka badań.	117
Tab. 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	119
Tab. 54. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.	121
Tab. 55. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.	122
Tab. 56. Działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną.	124
Tab. 57. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.	126

Bibliografia

- adrreports.eu** Dostęp online: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>, dostęp: 2017.02.23.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Vidaza** Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych. Analiza Problemu decyzyjnego. Warszawa 2017.
- Appelbaum 2006** Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006 ; 107 (9): 3481-3485.
- Burnett 2007** Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007 ;109(6): 1114-1124.
- Burnett 2013** Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. *Blood*. 2013 ;122 (8): 1384-1394.
- Cheson 2000** Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, Löwenberg B, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Wijemans PW, Gore S, Greenberg PL; World Health Organization (WHO) international working group. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000 Dec 1;96(12):3671-4.
- Cheson 2003** Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al; International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. 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. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (24):4642-4649.
- Cochrane Handbook** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Dostęp online: <http://handbook.cochrane.org>, dostęp: 2017.02.23.
- Dohner 2010** Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 ;115 (3):453-474.
- Dombret 2015** Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, Falantes J, Noppeneey R, Stone RM, Minden MD, McIntyre H, Songer S, Lucy LM, Beach CL, Döhner H. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015 Jul 16;126(3):291-9.
- EMA azacytydyna** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza®, dostęp online: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160629135374/anx_135374_pl.pdf, dostęp: 2017.02.23.
- FDA azacytydyna** Dostęp online: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=050794>, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2004/50794ltr.pdf, dostęp: 2017.02.23.

- Fenaux 2009** Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223-232.
- Fenaux 2010** Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LR. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):562-9.
- Gore 2013** Gore SD, Fenaux P, Santini V, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica.* 2013;98(7):1067-1072.
- Gurion 2010** Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg D. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2010 Feb;95(2):303-10.
- Kantarjian 2010** Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010;116(22):4422-4429.
- Kantarjian 2012** Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2670-2677.
- Korn 2011** Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2439-2442.
- Roboz 2016** Roboz GJ, Montesinos P, Selleslag D, Wei A, Jang JH, Falantes J, Voso MT, Sayar H, Porkka K, Maillon P, Almeida A, Mohan S, Ravandi F, Garcia-Manero G, Skikne B, Kantarjian H. Design of the randomized, Phase III, QUAZAR AML Maintenance trial of CC-486 (oral azacitidine) maintenance therapy in acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2016 Feb;12(3):293-302.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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
- Santini 2010** Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur J Haematol.* 2010; 85(2):130-138.
- Seymour 2010** Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;76(3):218-227.
- Silverman 2011** Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellstrom-Lindberg E, Gattermann N, Sanz G, List AF, Gore SD, Seymour JF. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2011 Jan 10.
- Ustawa refundacyjna 2011** 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)

**Żmijewska-
Tomczak
2011**

Żmijewska-Tomczak M. , Czynniki wpływające na jakość życia chorych poddanych radioterapii z powodu raka głowy i szyi - rozprawa na stopień doktora nauk medycznych . Poznań 2011.