

ANALIZA DANYCH



WENETOKLAKS Z AZACYTYDYNĄ (VEN+AZA) W PORÓWNANIU DO NISKICH DAWEK CYTARBINY (LDAC) W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Wersja 1.0

Magdalena Monica
Sylwia Urbańska
Przemysław Ryś

Spis treści

1. CEL OPRACOWANIA	3
2. EFEKTY KLINICZNE	4
2.1. Metodyka.....	4
2.2. Wyniki wyszukiwania.....	5
2.3. Wyniki skuteczności.....	7
2.3.1. Porównanie pośrednie przez azacytydynę.....	7
2.3.2. Zestawienie jakościowe.....	8
2.3.3. Porównanie pośrednie metodą PSW.....	10
2.4. Bezpieczeństwo.....	11
3. EFEKTYWNOŚĆ KOSZTOWA	12
3.1. Metodyka.....	12
3.2. Dane źródłowe.....	12
3.2.1. Efekty kliniczne.....	12
3.2.2. Koszty.....	14
3.3. Wyniki analizy z uwzględnieniem wyników porównania pośredniego metodą PSW.....	15
3.3.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	15
3.3.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS.....	16
3.3.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS.....	19
3.4. Wyniki analizy z uwzględnieniem takich samych efektów zdrowotnych dla grupy LDAC jak w grupie AZA.....	22
3.4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	22
3.4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS.....	23
3.4.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS.....	26
4. WNIOSKI	30
5. PIŚMIENNICTWO	31
ANEKS A. MATERIAŁY DODATKOWE	32
A.1. Strategie wyszukiwania.....	32
A.2. PRISMA.....	37
A.3. Charakterystyka badań włączonych.....	39
A.4. Badania wykluczone.....	43

1. Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania była ocena efektów klinicznych oraz efektywności kosztowej wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną (VEN+AZA) u pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myleoid leukemia*), niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, w porównaniu do wymienionych w piśmie OT.4231.55.2021.KD.15 potencjalnych komparatorów wnioskowanej interwencji, tj.:

- niskich dawek cytarabiny (LDAC, *low-dose cytosine arabinoside*),
- niskich dawek cytarabiny w skojarzeniu z kladrybiną.

2. Efekty kliniczne

2.1. Metodyka

Na potrzeby niniejszego opracowania, w bazach informacji medycznej (MEDLINE przez Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library) dokonano przeglądu systematycznego, mającego na celu identyfikację dowodów naukowych dla niskich dawek cytarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z kladrybiną, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z VEN+AZA w zakresie efektów klinicznych. Przeprowadzono dwa odrębne przeszukania baz w oparciu o poniższe kryteria (Tabela 1). Strategię wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Obszar	Przeszukanie 1	Przeszukanie 2
	LDAC	LDAC+kladrybina
Populacja	Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. <i>W pierwszej kolejności poszukiwano badań w populacji docelowej, a następnie w populacji zbliżonej do docelowej.</i>	
Interwencja	Dowolna	
Komparator	Niskie dawki cytarabiny	Niskie dawki cytarabiny w skojarzeniu z kladrybiną
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące przeżycia całkowitego pacjenta (OS), • przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), • punkty końcowe związane z uzyskaniem remisji, • punkty końcowe związane z transfuzją, • minimalna choroba resztkowa (MRD), • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii (w tym AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa). 	
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w innej formie niż publikacje pełnotekstowe (np. abstrakty, postery) • Badania opublikowane w języku innym niż angielski i polski • Badania, w których prezentacja punktów końcowych uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego 	

2.2. Wyniki wyszukiwania

LDAC

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 8 RCT dla LDAC (13 publikacji) w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną AML, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (Tabela 2).

- Spośród odnalezionych badań kryteria włączenia do badania VIALE-C były zasadniczo tożsame z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego dla VEN+AZA (VIALE-A) i do proponowanego programu lekowego, a charakterystyka pacjentów zbliżona pomiędzy badaniami (Rozdz. A.3).
- Pozostałe badania przeprowadzono w populacji osób z AML, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii/przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z powodu wieku i/lub innych czynników, przy czym kryteria kwalifikacji do badań były odmienne niż w badaniu VIALE-A. Różnice polegały m.in. na uwzględnianiu w badaniach wyłącznie pacjentów w podeszłym wieku (dolna granica: 55–65 lat), wykluczaniu pacjentów ze stanem sprawności ECOG = 3, a także mniej szczegółowych kryteriach dotyczących obecności chorób współistniejących (Tabela 3). Tym niemniej, w zestawieniu dotyczącym skuteczności terapii, zdecydowano o uwzględnieniu danych z ww. badań, celem oceny spójności efektu terapeutycznego u pacjentów otrzymujących LDAC.

Tabela 2.
Zestawienie badań włączonych dla LDAC

Badanie	Porównanie	Publikacja	Opis	Ref.
VIALE-C	VEN + LDAC vs LDAC	Wei 2020	Publikacja główna do badania VIALE-C	[1]
		Wei 2021	Publikacja dodatkowa do badania VIALE-C	[2]
		Yamauchi 2021	Publikacja dodatkowa do badania VIALE-C	[3]
BRIGHT AML 1003	Glasdegib+LDAC vs LDAC	Cortes 2019	Publikacja główna do badania BRIGHT AML 1003	[4]
		Heuser 2021	Publikacja dodatkowa do badania BRIGHT AML 1003	[5]
		Lin 2020	Publikacja dodatkowa do badania BRIGHT AML 1003	[6]
		Solem 2020	Publikacja dodatkowa do badania BRIGHT AML 1003	[7]
Dohner 2014	Wolasertyb+LDAC vs LDAC	Dohner 2014	Publikacja główna do badania Dohner 2014	[8]
Dohner 2021	Wolasertyb+LDAC vs LDAC	Dohner 2021	Publikacja główna do badania Dohner 2021	[9]
Dombret 2015	Azacytydyna vs LDAC	Dombret 2021	Publikacja główna do badania Dombret 2015	[10]
Kantarjian 2012	Decytabina vs LDAC	Kantarjian 2012	Publikacja główna do badania Kantarjian 2012	[11]
Kantarjian 2013	Barasertyb vs LDAC	Kantarjian 2013	Publikacja główna do badania Kantarjian 2013	[12]
Sekeres 2013	Lintuzumab+LDAC vs LDAC	Sekeres 2013	Publ kacja główna do badania Sekeres 2013	[13]

Tabela 3.
Porównanie najważniejszych kryteriów włączenia pomiędzy badaniem VIALE-A a badaniami dla LDAC

Badanie	Wiek	Stan sprawności WHO/ECOG	Brak kwalifikacji do intensywnej chemioterapii
VIALE-C	≥18 lat	0-3	Szczegółowe kryteria jak w VIALE-A
BRIGHT AML 1003	≥55 lat	0-2	Częściowa zgodność kryteriów z VIALE-A
Dohner 2014	bd	bd	Brak kwalifikacji w ocenie badacza ^a
Dohner 2021	≥65 lat	0-2	Brak kwalifikacji w ocenie badacza ^a
Dombret 2015	≥65 lat	0-2	Brak szczegółowych kryteriów

Badanie	Wiek	Stan sprawności WHO/ECOG	Brak kwalifikacji do intensywnej chemioterapii
Kantarjian 2012	≥65 lat	0-2	Brak szczegółowych kryteriów
Kantarjian 2013	≥60 lat	0-3	Brak kwalifikacji w ocenie badacza ^a
Sekeres 2013	≥60 lat	0-2	Brak szczegółowych kryteriów

Kolorem zielonym oznaczono kryteria kwalifikacji w pełni zgodne z kryteriami w badaniu VIALE-A.

a) W oparciu o różne czynniki, np. wiek, typ AML, stan sprawności, obecność chorób współistniejących.

KLADRYBINA+LDAC

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania randomizowanego, oceniającego skuteczność kladrybiny w skojarzeniu z LDAC w leczeniu nowo rozpoznanej AML u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Wobec powyższego terapię tę należy uznać za opcję o nieudowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu.

2.3. Wyniki skuteczności

Skuteczność VEN+AZA względem LDAC oceniono na podstawie: 1) porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne, 2) zestawienia jakościowego, 3) dostarczonego przez Zamawiającego porównania pośredniego z dostosowaniem populacji metodą ponownego ważenia (PSW, *propensity score weighting*). Za główną metodę analityczną uznano metodę PSW, ze względu na mniejsze ryzyko błędu systematycznego wskutek heterogeniczności populacji w porównaniu z pozostałymi metodami.

2.3.1. Porównanie pośrednie przez azacytydynę

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie (Dombret 2015), teoretycznie umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z VEN+AZA przez wspólne ramię referencyjne (AZA) w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Niemniej jednak, ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami VIALE-A i Dombret 2015 w zakresie kryteriów włączenia (wiek, odsetek blastów, stan sprawności oraz obecności i rodzaju chorób współistniejących) oraz charakterystyki populacji (brak informacji nt. typu AML i odsetka pacjentów z poszczególnymi mutacjami somatycznymi) odstąpiono od przeprowadzenia formalnego porównania pośredniego metodą Buchera. Powyższe badania wykorzystano natomiast do wnioskowania logicznego.

- W badaniu Dombret 2015 wykazano numeryczne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego u pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu do niskich dawek cytarabiny (11,2 mies. vs 6,4 mies.) oraz odsetka 12-mies. przeżyć (48,5% vs 34,0%).
- Oszacowany HR dla porównania median nie był wprawdzie istotny statystycznie (0,90 [0,70; 1,16]), natomiast średnia różnica w 12-mies. przeżyciu była znamienna statystycznie (14,5 [3,5; 25,5]).
- Powyższe dane wskazują, że azacytydyna jest opcją terapeutyczną o co najmniej porównywalnej skuteczności do niskich dawek cytarabiny, co sugerują wyniki dotyczące odsetka 12-mies. przeżyć.
- Ze względu na wykazaną w analizie klinicznej przewagę VEN+AZA nad AZA oraz w świetle omówionych powyżej wyników badania Dombret 2015 z całą pewnością można przyjąć, iż VEN+AZA jest również terapią skuteczniejszą od niskich dawek cytarabiny.

Tabela 4.
Zestawienie skuteczności VEN+AZA i LDAC w porównaniu do AZA

Punkt końcowy	VIALE-A			Dombret 2015		
	VEN+AZA	AZA	HR [95% CI]	AZA	LDAC	MD [95% CI]
Mediana OS w mies. [95% CI]	14,7 [11,9; 18,7]	9,6 [7,4; 12,7]	0,66 [0,52; 0,85]	11,2 [8,8; 13,4]	6,4 [4,8; 9,1]	0,90 [0,70; 1,16]
% 12-mies. OS [95% CI]	55,8 [49,7; 61,5]	43,8 [35,5; 51,8]	12,0 [1,9; 22,1]^a	48,5 [40,3; 56,2]	34,0 [26,6; 41,6]	14,5 [3,5; 25,5]

Pogrubieniem oznaczono istotną statystycznie różnicę.

a) Obliczenia własne na podstawie danych z analizy klinicznej.

2.3.2. Zestawienie jakościowe

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie oceniające schemat VEN+AZA względem AZA oraz kilka badań dla LDAC, w których LDAC najczęściej stanowił komparator dla innej terapii eksperymentalnej. Wyniki zidentyfikowanych prac jednoznacznie wskazują, że efekty zdrowotne uzyskiwane przez pacjentów otrzymujących LDAC były znacznie gorsze od efektów uzyskanych w ramieniu VEN+AZA i to pomimo, że populacja stosująca LDAC w tych badaniach była mniej obciążona niż populacja stosująca VEN+AZA w badaniu VIALE-A (Tabela 5). Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że:

- Mediana przeżycia całkowitego (OS) w przypadku VEN+AZA w badaniu VIALE-A wynosiła 14,7 mies., podczas gdy w badaniach dla LDAC wahała się w zakresie 4,1–6,5 mies. Prawdopodobieństwo przeżycia w poszczególnych punktach czasowych było co najmniej o 20 pp. niższe w przypadku terapii LDAC niż w przypadku schematu VEN+AZA.
- Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) u pacjentów leczonych VEN+AZA w badaniu VIALE-A wynosiła 9,8 mies., podczas gdy w badaniach dla LDAC nie przekraczała 3 mies.
- Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w przypadku VEN+AZA było co najmniej 3-krotnie wyższe (CR: 37%, CR+CRi: 66%) niż u pacjentów otrzymujących LDAC (CR: 3–12%, CR+CRi: 11–17%), a mediana czasu trwania remisji była znacznie dłuższa w grupie VEN+AZA niż w grupach stosujących LDAC (17,5 vs 3–6 mies.)
- Pacjenci leczeni VEN+AZA znacznie częściej uzyskiwali również niezależność od transfuzji w porównaniu do grupy leczonej LDAC (58–69% vs 5–32%).
- Prawdopodobieństwo uzyskiwania negatywizacji choroby resztkowej u pacjentów leczonych VEN+AZA była ponad 20-krotnie wyższa niż u chorych otrzymujących LDAC (23% vs 1%).

Tabela 5.
Zestawienie wyników skuteczności dla VEN+AZA (VIALE-C) oraz LDAC

Punkt końcowy	VEN+AZA		LDAC						
	VIALE-A	VIALE-C	BRIGHT AML 1003	Dohner 2014	Dohner 2021	Dombert 2015	Kantarjan 2012	Kantarjan 2013	Sekers 2013
Przeżycie całkowite (OS)									
Mediana w mies. [95% CI]	14,7 [11,9; 18,7]	4,1 [3,1; 8,1]	4,3 [1,9; 5,7]	5,2 [3,2; 9,1]	6,5 [4,9; 8,0]	6,4 [4,8; 9,1]	-	4,5 [bd]	5,1 [bd]
% [95% CI]	6-mies.	71,9 [66,3; 76,8]	46,4 [34,2; 57,8]	-	-	-	-	-	-
	12-mies.	55,8 [49,7; 61,5]	25,8 [15,8; 36,9]	8,4 [2,2; 20,1]	-	-	34,0 [26,6; 41,6]	-	26,0 [bd]
	24-mies.	36,5 [29,7; 43,4]	-	2,8 [0,2; 12,4]	-	-	-	-	-
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)									
Mediana w mies. [95% CI]	9,8 [8,4; 11,8]	2,1 [1,5; 3,2]	-	2,3 [1,1; 5,6]	2,8 [2,1; 4,9]	-	-	-	-
Remisje całkowite									
CR, n/N (%)	105/286 (37)	5/68 (7)	1/38 (3)	3/45 (7)	27 (12)	-	17 (8)	1/26 (4)	-
CR + CRi, n/N (%)	190/286 (66)	9/68 (13)	-	6/45 (13)	38 (17)	-	23 (11)	3/26 (12)	-
Mediana DOR dla CR+CRi w mies. [95% CI]	17,5 [13,6; NR]	6,2 [1,1; NR]	3,0 (nd)	-	-	-	-	bd (1,0–2,8)	-
Mediana TTFR dla CR+CRi w mies. (zakres)	1,3 (0,6–9,9)	3,7 (0,9–6,5)	-	2,1 (1,0–4,1)	-	-	-	-	-
Niezależność od transfuzji, n/N (%)									
Krwinki czerwone (RBC)	171/286 (60)	13/68 (19)	3/38 (8)	-	-	-	-	-	-
Płytki krwi (PT)	196/286 (69)	22/68 (32)	4/38 (11)	-	-	-	-	-	-
RBC i PT	166/286 (58)	12/68 (18)	2/38 (5)	-	-	-	-	-	-
Negatywizacja choroby resztkowej, n/N (%)									
MRD(-) z CR + CRi	67/286 (23)	1/68 (1)	-	-	-	-	-	-	-

Kolorem zielonym oznaczono numeryczną przewagę VEN+AZA nad LDAC.
CR – całkowita remisja; CRi – całkowita remisja z niekompletną odpowiedzią szpiku

2.3.3. Porównanie pośrednie metodą PSW

Ze względu na dostępność danych z poziomu pacjenta z badań VIALE-A oraz VIALE-C producent leku (Abbvie) przeprowadził porównanie pośrednie dla VEN+AZA vs LDAC metodą dostosowania populacji przez ponowne ważenie (PSW, *propensity score weighting*) w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od zdarzeń oraz częstości uzyskiwania remisji [14, 15]. Uzyskane wyniki porównania pośredniego metodą PSW wskazują, że u pacjentów leczonych schematem VEN+AZA w porównaniu z chorymi otrzymującymi LDAC obserwowano istotne statystycznie:

- wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (14,7 mies. vs 7,4 mies., HR = 0,50 [0,35; 0,73]),

Tabela 6. Porównanie OS i EFS metodą PSW dla VEN+AZA vs LDAC na podstawie badań VIALE-A i VIALE-C

Punkt końcowy	Analiza	VEN+AZA		LDAC		VEN+AZA vs LDAC	
		N	Mediana w mies. [95% CI]	N	Mediana w mies. [95% CI]	HR [95% CI]	p
OS	Przed ważeniem	285	14,69 [11,53; 18,69]	50	6,13 [2,23; 8,90]	0,47 [0,33; 0,67]	<0,001
	Po ważeniu		14,69 [12,12; 19,25]		7,43 [3,15; 10,18]	0,50 [0,35; 0,73]	<0,001

Pogrubieniem oznaczono istotną statystycznie przewagę VEN+AZA nad LDAC, natomiast kolorem niebieskim – wyniki po dostosowaniu populacji metodą PSW.

Tabela 7. Porównanie częstości remisji metodą PSW dla VEN+AZA vs LDAC na podstawie badań VIALE-A i VIALE-C

Punkt końcowy	Analiza	VEN+AZA		LDAC		VEN+AZA vs LDAC	
		N	Mediana w mies. [95% CI]	N	Mediana w mies. [95% CI]	HR [95% CI]	p
Remisja	Przed ważeniem	285	14,69 [11,53; 18,69]	50	6,13 [2,23; 8,90]	0,47 [0,33; 0,67]	<0,001
	Po ważeniu		14,69 [12,12; 19,25]		7,43 [3,15; 10,18]	0,50 [0,35; 0,73]	<0,001

Pogrubieniem oznaczono istotną statystycznie przewagę VEN+AZA nad LDAC, natomiast kolorem niebieskim – wyniki po dostosowaniu populacji metodą PSW.

2.4. Bezpieczeństwo

Przeprowadzone zestawienie dla bezpieczeństwa na podstawie badań VIALE-A i VIALE-C wskazuje na numerycznie nieco większą częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych VEN+AZA w porównaniu do LDAC, co wynika z większej intensywności schematu. Niemniej jednak profil bezpieczeństwa VEN+AZA należy uznać za akceptowalny.

Tabela 8.
Zdarzenia niepożądane dla porównania VEN + AZA vs LDAC na podstawie badań VIALE-A i VIALE-C

Punkt końcowy	VEN + AZA	LDAC
	n/N (%)	n/N (%)
Neutropenia	119/283 (42)	12/68 (18)
Trombocytopenia	130/283 (46)	27/68 (40)
Gorączka neutropeniczna	118/283 (42)	20/68 (29)
Anemia	78/283 (28)	15/68 (22)
Nudności	124/283 (44)	21/68 (31)
Biegunka	117/283 (41)	12/68 (18)
Wymioty	84/283 (30)	10/68 (15)
Zaparcie	121/283 (43)	22/68 (32)
Hipokaliemia	81/283 (29)	17/68 (25)
Zmniejszenie apetytu	72/283 (25)	13/68 (19)
Obrzęk obwodowy	69/283 (24)	14/68 (21)
Zapalenie płuc	65/283 (23)	11/68 (16)

3. Efektywność kosztowa

3.1. Metodyka

LDAC

Analizę efektywności kosztowej przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej, w ramach której nie odnaleziono wprawdzie badań randomizowanych oceniających VEN+AZA względem LDAC, natomiast przeprowadzono wielokierunkową ocenę względnej efektywności klinicznej obu interwencji. W porównaniu pośrednim metodą PSW wykazano przewagę VEN+AZA względem LDAC. Ponadto na podstawie badań RCT zgromadzonych w wyniku przeglądu systematycznego wykazano przewagę VEN+AZA względem AZA, a następnie potwierdzono przewagę AZA względem LDAC, co oznacza, że w świetle aktualnej wiedzy medycznej dowody te są wystarczające do potwierdzenia przewagi VEN + AZA nad LDAC (szczegóły zamieszczono w rozdz. 2.3).

W analizie klinicznej za główną metodę analityczną uznano metodę PSW, zatem analizę ekonomiczną VEN+AZA względem LDAC przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (oraz efektywności kosztów) korzystając z wyników porównania pośredniego z zastosowaniem tej metody. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia korzystając z wyników badania VIALE-A i zakładając konserwatywnie, że efekty zdrowotne w grupie LDAC są identyczne jak w grupie AZA, natomiast koszty LDAC są zgodne z kosztami uwzględnionymi w analizie.

KLADRYBINA+LDAC

W ramach analizy klinicznej terapia z zastosowaniem kladrybiny w skojarzeniu z LDAC nie została uznana jako opcja o udowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu i w związku z tym nie przeprowadzono porównania z VEN+AZA.

3.2. Dane źródłowe

3.2.1. Efekty kliniczne

PORÓWNANIE POSREDNIE METODĄ PSW



Szczegóły odnośnie wartości uwzględnionych w obliczeniach zaprezentowano poniżej (Tabela 9, Tabela 10).

Tabela 9.
Wyniki porównania pośredniego metodą PSW w zakresie OS i EFS

Punkt końcowy	VEN+AZA		LDAC		VEN+AZA vs LDAC	
	N	Mediana w mies. [95% CI]	N	Mediana w mies. [95% CI]	HR [95% CI]	p
OS						
EFS						

Tabela 10.
Porównanie częstości remisji metodą PSW dla VEN+AZA vs LDAC

Punkt końcowy	Analiza	VEN+AZA	LDAC	VEN+AZA vs LDAC	
		% [95% CI]	% [95% CI]	OR [95% CI]	p
CR+CRi	Po ważeniu				

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z wartościami raportowanymi w analizie klinicznej (szczegóły w Tabela 8).

PORÓWNANIE POŚREDNIE Z UWZGLĘDNIENIEM TAKICH SAMYCH EFEKTÓW ZDROWOTNYCH

(Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie skuteczności LDAC z badania VIALE-C oraz AZA z badania VIALE-A

Parametr	VEN+AZA (VIALE-A)	AZA (VIALE-A)	LDAC (VIALE-C)
OS (mediana w mies., 95% CI)			
EFS (mediana w mies., 95% CI)			
CR + CRi			

w ramce oznaczono skuteczność dla schematów uwzględnionych w obliczeniach

Zgodnie z przyjętą metodyką założono, że efekty zdrowotne w grupie LDAC są identyczne jak w grupie AZA w badaniu VALE-A. Mając na uwadze powyższe podejście to ma charakter konserwatywny, gdyż w grupie komparatora przypisano wyższe efekty zdrowotne.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniono jak dla grupy AZA.

3.2.2. Koszty

Zarówno w analizie przeprowadzonej w oparciu o wyniki porównania pośredniego metodą PSW jak i analizie przeprowadzonej przy założeniu, że efekty zdrowotne w grupie LDAC są identyczne jak w grupie AZA w ramach przeprowadzonych oszacowań w ramieniu komparatora uwzględniono koszt 1 mg cytarabiny na poziomie 0,09 zł. Dawkowanie dla schematu LDAC uwzględnione w obliczeniach zaprezentowano poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Dawkowanie oraz intensywność dawkowania LDAC uwzględnione w obliczeniach

Substancja czynna	Dawka	Intensywność dawki	Źródło
Cytarabina	20 mg/m ² p.c.w dniach 1–10 każdego 28-dniowego cyklu	██████	Badanie VIALE-C

p.c. – powierzchnia ciała

Mając na uwadze fakt, iż terapia LDAC jest terapią o niższej skuteczności niż terapia AZA (opinia prof. Wierzbowskiej, spotkanie w dniu 30.11.2021 r.) w obliczeniach dla ramienia LDAC nie uwzględniono kosztu transplantacji komórek hematopoetycznych. Powyższe założenie ma charakter konserwatywny – powoduje zaniżenie kosztów w ramieniu komparatora.

Pozostałe parametry uwzględnione w analizie przyjęto analogicznie jak dla AZA. Szczegółowy opis wraz z wartościami uwzględnionymi w obliczeniach zamieszczono w dokumencie *Analiza ekonomiczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej*, którego dotyczy niniejsze uzupełnienie.

W tabeli poniżej zestawiono koszty uwzględnione w analizie (Tabela 13).

Tabela 13.
Koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej

Schemat leczenia	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty podania leków (na jeden cykl leczenia)		
VEN + AZA		3 407,04 zł
LDAC		6 294,40 zł
Koszty monitorowania i diagnostyki (na rok leczenia)		
VEN + AZA – I rok		9 415,90 zł
VEN + AZA – II rok i kolejne		9 132,90 zł
LDAC		1 622,40 zł
Koszty leków wspomagających w trakcie I linii leczenia (na cykl leczenia)		
LDAC ^a	██████	██████
VEN+AZA	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (koszt naliczany jednorazowo)		
VEN+AZA		██████
LDAC ^b	██████████████████	

Schemat leczenia	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt transplantacji komórek hematopoetycznych (koszt naliczany jednorazowo)^e		
Przeszczenie allogeniczne	265 622,16 zł	
Przeszczenie haploidentyczne	312 386,99 zł	
Koszty monitorowania po HSTC (na rok leczenia)^c		
Leki immunosupresyjne – I rok	3 046,79 zł	3 469,50 zł
Leki immunosupresyjne – II rok	0,00 zł	0,00 zł
Wizyty ambulatoryjne – I rok	4 811,00 zł	4 811,00 zł
Wizyty ambulatoryjne – II rok	1 132,00 zł	1 132,00 zł
Hospitalizacje – I rok	39 982,06 zł	39 982,06 zł
Hospitalizacje – II rok	8 092,79 zł	8 092,79 zł
Koszty po progresji (koszt jednorazowy)		
Schemat leczenia w I linii		
LDAC ^d		
VEN+AZA		
Koszty leków wspomagających w trakcie II linii leczenia (koszt jednorazowy)		
LDAC		
VEN+AZA		
Pozostałe koszty (koszt naliczany jednorazowo)		
Opieka terminalna (jednorazowo przy zgonie)	5 892,67 zł	

a) wartość przyjęta jak dla AZA

b) koszt w analizie przeprowadzonej w oparciu o wyniki z badania pośredniego metodą PSW (częstość zdarzeń dla LDAC z badania VIALE-C) / koszt w analizie przeprowadzonej z uwzględnieniem efektów zdrowotnych dla grupy AZA (częstość występowania zdarzeń niepożądanych z badania VIALE-A dla ramienia AZA),

c) koszt nieuwzględniony w ramieniu LDAC,

d) koszt w analizie przeprowadzonej w oparciu o wyniki z badania pośredniego metodą PSW (schematy i ich udziały stosowane w kolejnej linii terapii określone analogicznie jak w przypadku VEN+AZA i AZA w oparciu o opinie ankietowanych ekspertów klinicznych [16]) / koszt w analizie przeprowadzonej z uwzględnieniem efektów zdrowotnych dla grupy AZA (przyjęto koszt jak dla AZA),

3.3. Wyniki analizy z uwzględnieniem wyników porównania pośredniego metodą PSW

3.3.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted content]

Tabela 14.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

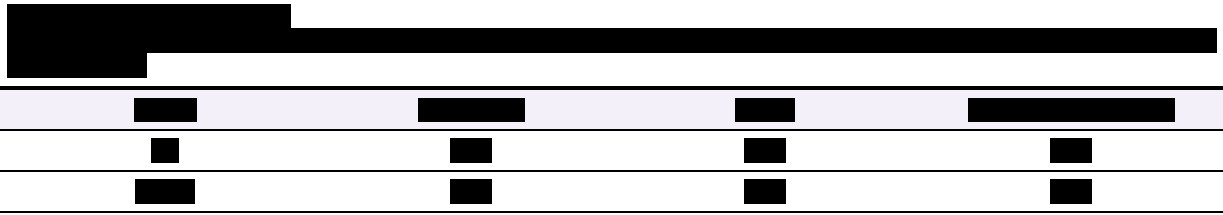
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

3.4. Wyniki analizy z uwzględnieniem takich samych efektów zdrowotnych dla grupy LDAC jak w grupie AZA

3.4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

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



The table contains redacted content. The header row is highlighted in light grey. Below the header, there are four columns of data, each containing a small black square representing a redacted value.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

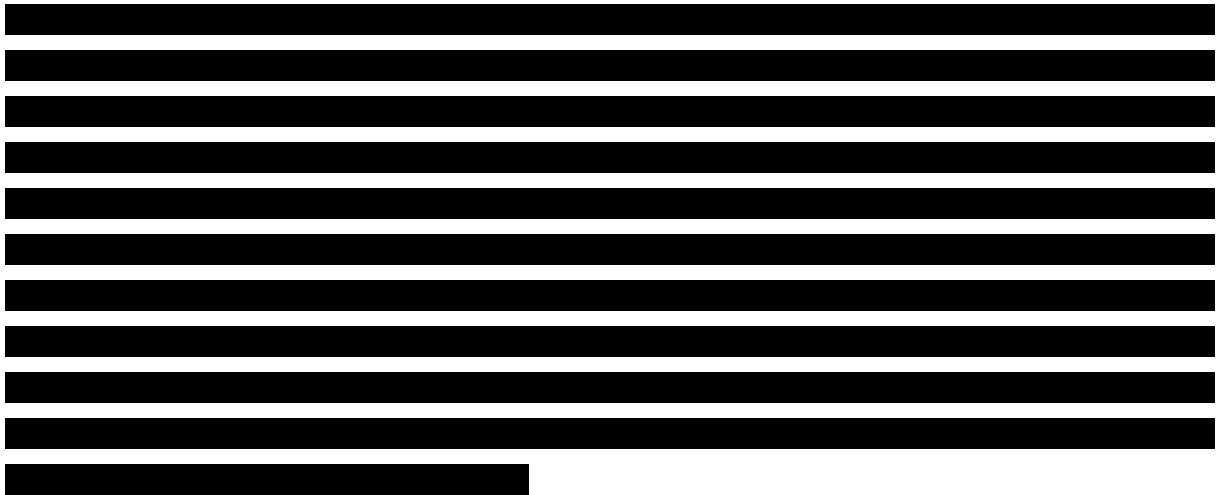
[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4. Wnioski

Wenetoklaks z azacytydyną jest terapią o wyższej skuteczności klinicznej niż LDAC w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń oraz prawdopodobieństwa uzyskania remisji, niezależności od transfuzji oraz negatywizacji choroby resztkowej.



5. Piśmiennictwo

1. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens DA, Fiedler W, Pagoni M, Samoilova O, Hu Y, Anagnostopoulos A, Bergeron J, Hou J-Z, i in. (2020) Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 135(24):2137–2145.
2. Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, Laribi K, Ivanov V, Kim I. (2021) 6-month follow-up of VIALE-C demonstrates improved and durable efficacy in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood Cancer J.* 11(10):163.
3. Yamauchi T, Yoshida C, Usuki K, Takada S, Matsumura I, Dobashi N. (2021) Venetoclax plus low-dose cytarabine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukaemia ineligible for intensive chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 51(9):1372–1382.
4. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, Ottmann O. (2019) Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 33(2):379–389.
5. Heuser M, Smith BD, Fiedler W, Sekeres MA, Montesinos P, Leber B. (2021) Clinical benefit of glasdegib plus low-dose cytarabine in patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia: long-term analysis of a phase II randomized trial. *Ann Hematol* 100(5):1181–1194.
6. Lin S, Shaik N, Chan G, Cortes JE, Ruiz-Garcia A. (2020) An evaluation of overall survival in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and the relationship with glasdegib treatment and exposure. *Cancer Chemother Pharmacol* 86(4):451–459.
7. Solem CT, Bell TJ, Kwon Y, Cappelleri JC, Johnson C, Bhattacharyya H. (2020) A quality-adjusted survival time without symptoms or toxicities analysis of glasdegib plus low-dose cytarabine versus low-dose cytarabine as initial therapy for acute myeloid leukemia in patients who are not considered candidates for intensive chemotherapy. *Cancer* 126(19):4315–4321.
8. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, Fouillard L, Haaland A, Brandwein JM. (2014) Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood* 124(9):1426–1433.
9. Döhner H, Symeonidis A, Deeren D, Demeter J, Sanz MA, Anagnostopoulos A, Teleanu V. (2021) Adjunctive Volasertib in Patients With Acute Myeloid Leukemia not Eligible for Standard Induction Therapy: A Randomized, Phase 3 Trial. *HemaSphere* 5(8):e617.
10. 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, i in. (2015) International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 126(3):291–299.
11. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau J-P, Chou W-C, Buckstein R, Cermak J, Kuo C-Y, Oriol A, Ravandi F, Faderl S, Delaunay J, i in. (2012) 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. *JCO* 30(21):2670–2677.
12. Kantarjian HM, Martinelli G, Jabbour EJ, Quintás-Cardama A, Ando K, Bay J-O. (2013) Stage I of a phase 2 study assessing the efficacy, safety, and tolerability of barasertib (AZD1152) versus low-dose cytosine arabinoside in elderly patients with acute myeloid leukemia: Barasertib vs LDAC in AML. *Cancer* 119(14):2611–2619.
13. Sekeres MA, Lancet JE, Wood BL, Grove LE, Sandalic L, Sievers EL. (2013) Randomized, phase IIb study of low-dose cytarabine and lintuzumab versus low-dose cytarabine and placebo in older adults with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica* 98(1):119–128.
14. EUnetHTA. (2021) PTJA16 – Venetoclax with a hypomethylating agent for treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy [dostarczone przez Zamawiającego]. Dostęp: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/07/PTJA16-Venetoclax-final-assessment-report-v1.0-2.pdf?x50316>.
15. Abbvie. (2020) Data on file: H20.DoF.057_v02 - H18.Oncology.38-SR1814_ITC Report [dane Abbvie].
16. Stanowisko polskich ekspertów klinicznych odnośnie do epidemiologii i aktualnej praktyki klinicznej u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML), u których nie ma możliwości zastosowania standardowej intensywnej chemioterapii [dane poufne].

	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■

KLADRYBINA+LDAC

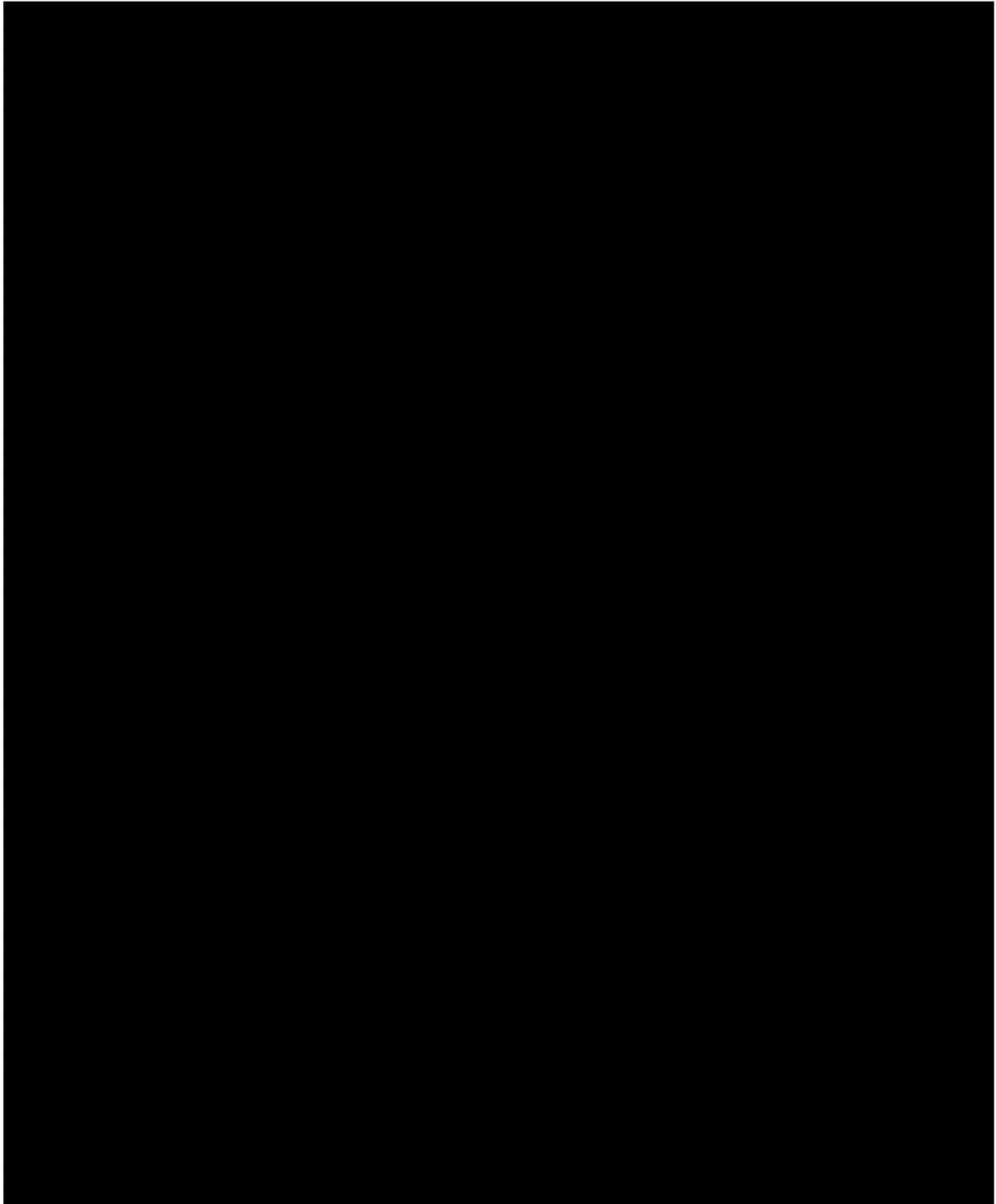
Tabela 35.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed) dla kladrybiny+LDAC

■	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■

■	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

A.2. PRISMA

LDAC



KLADRYBINA+LDAC

[Redacted text]

[Redacted content]

A.3. Charakterystyka badań włączonych

Tabela 38.
Metodyka badań dla LDAC

Badanie	Metodyka (podtyp wg AOTMiT)	Testowana hipoteza	Oceniane punkty końcowe	Dawkowanie LDAC	Utrata z badania	Sponsor
VIALE-C	RCT, F3, DB, W (IIA)	Superiority	OS, remisje, transfuzje, MRD(-), EFS, jakość życia, bezpieczeństwo	PLC: doustnie, raz na dobę; LDAC: podskórnym, 20 mg/m ² p.c. w dniach 1–10 każdego 28-dniowego cyklu aż do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	2 pacjentów	AbbVie
BRIGHT AML 1003	RCT, F2, OL, W (IIA)	Superiority	OS, remisje, farmakokinetyka, jakość życia, bezpieczeństwo	LDAC 20 mg/m ² 2x na dobę, podskórnym w dniach 1–10. każdego 28-dniowego cyklu	bd	Pfizer
Dohner 2014	RCT, F1/2, OL, W (IIA)	Superiority	OS, remisje, EFS, RFS, bezpieczeństwo	LDAC 20 mg/m ² 2x na dobę, podskórnym w dniach 1–10. każdego 28-dniowego cyklu	1 pacjent	Boehringer Ingelheim
Dohner 2021	RCT, F3, DB, W (IIA)	Superiority	OS, remisje, bezpieczeństwo	PLC: dożylnie w dniach 1. i 15. 28-cyklu; LDAC 20 mg/m ² 2x na dobę, podskórnym w dniach 1–10. każdego 28-dniowego cyklu	bd	Boehringer Ingelheim
Dombret 2015	RCT, F3, OL, W (IIA)	Superiority	OS, remisje, jakość życia, bezpieczeństwo	LDAC 20 mg/m ² 2x na dobę, podskórnym w dniach 1–10. każdego 28-dniowego cyklu przez co najmniej 4 cykle	1 pacjent	Celgene Corporation
Kantarjian 2012	RCT, F3, OL, W (IIA)	Superiority	OS, remisje, bezpieczeństwo	LDAC 20mg/m ² raz na dobę, podskórnym dniach 1–10. każdego 28-dniowego cyklu	2 pacjentów	Celgene, Eisai, Novartis
Kantarjian 2013	RCT, F2, OL, W (IIA)	Superiority	OS, remisje, DFS, bezpieczeństwo	LDAC 20 mg/m ² 2x na dobę, podskórnym w dniach 1–10. każdego 28-dniowego cyklu	bd	National Institutes of Health
Sekeres 2013	RCT, F2, DB, W (IIA)	Superiority	OS, remisje, jakość życia, transfuzje, bezpieczeństwo	PLC: dożylnie w dniach odpowiadających stosowaniu lintuzumabu; LDAC 20 mg/m ² 2x na dobę, podskórnym w dniach 1–10. każdego 28-dniowego cyklu	bd	Seattle Genetics, Inc.

DB – badanie zaślepienie (*double-blind*); DFS – przeżycie wolne od choroby (*disease-free survival*); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (*event-free survival*); F – faza; LDAC – nieskie dawki cytarabiny (*low-dose cytosine arbinoside*); OL – badanie niez zaślepienie (*open-label*); OS – przeżycie ca kowite (*overall survival*); PLC – placebo; RFS – przeżycie wolne od nawrotu (*relapse-free survival*); RCT – badanie randomizowane (*randomized controlled trial*); W – badanie wieloośrodkowe

Tabela 39.
Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badań dla VEN+AZA (VIALE-A) i LDAC

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
VIALE-A	<p>1) wiek ≥ 18 lat; 2) AML zdiagnozowana zgodnie z kryteriami WHO, uprzednio nieleczona; 3) pacjenci niekwalifikujący się do leczenia intensywną chemioterapią z któregośkolwiek z następujących powodów: wiek ≥ 75 lat, stan sprawności ogólnej wg ECOG 2–3, zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia w wywiadzie lub frakcja wyrzutowa serca $\leq 50\%$, przewlekła dławica piersiowa, dyfuzja gazów w płucach (DLCO) $\leq 65\%$ lub natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (FEV1) $\leq 65\%$, klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do < 45 ml/min, umiarkowane zaburzenia wątroby z bilirubiną całkowitą wynoszącą $> 1,5$ do $\leq 3,0$ x GGN lub jakkolwiek inna współistniejąca choroba, która w opinii lekarza wyklucza zastosowanie intensywnej chemioterapii; 4) oczekiwana długość życia pacjenta ≥ 12 tyg.; 5) stan sprawności 0–2 dla pacjentów ≥ 75 lat lub 0–3 dla pacjentów < 75 lat; 6) odpowiednie funkcjonowanie nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) i wątroby (AspAT $\leq 3,0$ x GGN, AIAT $\leq 3,0$ x GGN, bilirubina $\leq 1,5$ x GGN lub $\leq 3,0$ x GGN dla pacjentów < 75 lat)</p>	<p>1) uprzednie leczenie związkami hipometylującymi, wenetoklaksem i/lub chemioterapią z powodu zespołu mielodysplastycznego lub CAR-T lub eksperymentalną terapią w celu leczenia zespołu mielodysplastycznego lub obecne uczestnictwo w badaniu klinicznym lub obserwacyjnym; 2) nowotwory mieloproliferacyjne w wywiadzie, w tym mielofibroza, nadpłytkowość samoistna, czerwienica prawdziwa lub przewlekła białaczka szpikowa, z lub bez translokacji BCR-ABL-1 lub ostra białaczka szpikowa z translokacją BCR-ABL-1; 3) pacjenci z korzystnym ryzykiem cytogenetycznym zgodnie z wytycznymi NCCN, tj. t(8; 21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17); 4) ostra białaczka promielocytowa; 5) przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; 6) aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, lub zakażenie HIV; 7) stosowanie umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania; 8) spożycie grejpfrutów lub pomarańczy sewilskich w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia; 9) niepełnosprawność sercowo-naczyniowa według skali NYHA > 2; 10) przewlekła choroba układu oddechowego wymagająca ciągłego podania tlenu lub inna choroba istotnie uniemożliwiająca uczestnictwo w badaniu wg opinii lekarza; 11) znana nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków, w tym na substancje pomocnicze; 12) istotne kliniczne i niekontrolowane zakażenia układowe wymagające leczenia (wirusowe, bakteryjne lub grzybicze); 13) historia innych nowotworów złośliwych w ciągu ostatnich 2 lat, za wyjątkiem odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ lub raka piersi in situ, raka podstawnomórkowego skóry lub regionalnego raka kolczystokomórkowego skóry, innych nowotworów usuniętych chirurgicznie lub wyleczonych; 14) leukocyty $> 25 \times 10^9/l$ (dopuszczalne stosowanie hydroksymocznika lub leukaferazy w celu obniżenia leukocytozy); 15) zespół złego wchłaniania lub inny stan uniemożliwiający dojelitową drogę podania leków</p>
VIALE-C	<p>1) wiek ≥ 18 lat; 2) AML zdiagnozowana zgodnie z kryteriami WHO, uprzednio nieleczona; 3) pacjenci niekwalifikujący się do leczenia intensywną chemioterapią z któregośkolwiek z następujących powodów: wiek ≥ 75 lat, stan sprawności ogólnej wg ECOG 2–3, zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia w wywiadzie lub frakcja wyrzutowa serca $\leq 50\%$, przewlekła dławica piersiowa, dyfuzja gazów w płucach (DLCO) $\leq 65\%$ lub natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (FEV1) $\leq 65\%$, klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do < 45 ml/min, umiarkowane zaburzenia wątroby z bilirubiną całkowitą wynoszącą $> 1,5$ do $\leq 3,0$ x GGN lub jakkolwiek inna współistniejąca choroba, która w opinii lekarza wyklucza zastosowanie intensywnej chemioterapii; 4) stan sprawności 0–2 dla pacjentów ≥ 75 lat lub 0–3 dla pacjentów < 75 lat; 5) oczekiwana długość życia pacjenta wynosząca ≥ 12 tygodni; 6) odpowiednie funkcjonowanie nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) i wątroby (AspAT $\leq 3,0$ x GGN, AIAT $\leq 3,0$ x GGN, bilirubina $\leq 1,5$ x GGN lub $\leq 3,0$ x GGN dla pacjentów < 75 lat)</p>	<p>1) wcześniejsze leczenie AML, z wyjątkiem terapii hydroksymocznikiem dopuszczalne podczas pierwszego cyklu terapii; 2) nowotwory mieloproliferacyjne w wywiadzie, w tym mielofibroza, nadpłytkowość samoistna, czerwienica prawdziwa lub przewlekła białaczka szpikowa, z lub bez translokacji BCR-ABL-1 lub ostra białaczka szpikowa z translokacją BCR-ABL-1; 3) ostra białaczka promielocytowa; 4) aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C lub zakażenie HIV; 5) stosowanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania; 6) spożycie grejpfrutów lub pomarańczy sewilskich w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia; 7) niepełnosprawność sercowo-naczyniowa według skali NYHA > 2; 8) przewlekła choroba układu oddechowego wymagająca ciągłego podania tlenu lub inna choroba istotnie uniemożliwiająca uczestnictwo w badaniu wg opinii lekarza; 9) znana nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków, w tym na substancje pomocnicze; 10) istotne kliniczne i niekontrolowane zakażenia układowe wymagające leczenia (wirusowe, bakteryjne lub grzybicze); 11) historia innych nowotworów złośliwych, za wyjątkiem odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ lub raka piersi in situ, raka podstawnomórkowego skóry lub regionalnego raka kolczystokomórkowego skóry, innych nowotworów usuniętych chirurgicznie lub wyleczonych; 12) leukocyty $> 25 \times 10^9/l$ (dopuszczalne stosowanie hydroksymocznika lub leukaferazy w celu obniżenia leukocytozy); 13) zespół złego wchłaniania lub inny stan uniemożliwiający dojelitową drogę podania leków</p>
BRIGHT AML 1003	<p>1) wiek ≥ 55 lat; 2) nowo zdiagnozowana i nieleczona AML lub MDS wysokiego ryzyka; 3) znany profil cytogenetyczny; 4) brak kwalifikacji do intensywnej chemioterapii ze względu na co najmniej jedno z poniższych kryteriów: wiek ≥ 75 lat, kreatynina $\geq 1,3$ mg/dl, ciężka choroba serca, ECOG =2)</p>	<p>1) ostra białaczka promielocytowa; 2) translokacja t(9;22); 3) inne aktywne nowotwory; 4) niekontrolowana białaczka w ośrodkowym układzie nerwowym; 5) wcześniejsze leczenie inhibitorami Hedgehog lub stosowanie innych leków eksperymentalnych</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Dohner 2014	1) brak wcześniejszego leczenia (za wyjątkiem hydroksymocznika); 2) dorośli pacjenci z AML niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej (w oparciu o ocenę badacza z uwzględnieniem czynników takich jak czynniki genetyczne, typ AML, wiek, stan sprawności, choroby współistniejące, niewydolność narządów)	1) ostra białaczka promielocytowa z t(15;17)(q22;q12); 2) PMLRARA; 3) obecność wtórnych nowotworów; 4) obecność komórek nowotworowych w ośrodkowym układzie nerwowym; 5) klinicznie istotne wydłużenie odcinka QT; 6) nieodpowiednie funkcjonowanie narządów (bilirubina: >1.5 mg/dl, AspAT lub AIAT >2,5 x górnej granicy normy, kreatynina w surowicy >2,0 mg/dl), 7) choroby towarzyszące mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo i/lub skuteczność badanego (np. aktywne i ciężkie infekcje, niestabilna dławica piersiowa, ciężka niewydolność serca) i psychiczne lub status społeczny uniemożliwiający aktywne uczestnictwo w badaniu
Dohner 2021	1) wiek ≥ 65 lat; 2) brak wcześniejszego leczenia (za wyjątkiem hydroksymocznika); 3) potwierdzone rozpoznanie AML; 4) stan sprawności ECOG 0-2; 5) brak kwalifikacji do intensywnej chemioterapii indukującej (w oparciu o ocenę badacza z uwzględnieniem czynników takich jak czynniki genetyczne, typ AML, wiek, stan sprawności, choroby współistniejące, niewydolność narządów)	1) wcześniejsze lub trwające leczenie; 2) ostra białaczka promielocytowa; 3) obecność komórek nowotworowych w ośrodkowym układzie nerwowym; 4) klinicznie istotne wydłużenie odcinka QT; 5) nieodpowiednie funkcjonowanie narządów (bilirubina: >3x górnej granicy normy, klirens kreatyniny <30 mL/min.
Dombret 2015	1) wiek ≥ 65 lat; 2) histologicznie potwierdzona AML de novo lub wtórna z odsetkiem blastów >30%; 3) brak kwalifikacji do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) stan sprawności ECOG 0-2; 5) leukocyty $\leq 15 \times 10^9/l$	1) ostra białaczka promielocytowa z t(15;17)(q22;q12); 2) AML z inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22), t(8;21)(q22;q22), lub t(9;22)(q34;q11.2); 3) AML wynikająca z innych chorób hematologicznych niż MDS, 4) inne nowotwory lub niekontrolowane zakażenia układu; 5) wcześniejsze stosowanie decytabiny, azacytydyny, cytarabiny; 6) wcześniejsze stosowanie terapii przeciw AML (za wyjątkiem hydroksymocznika); 7) leczenie eksperymentalne w ciągu ostatnich 4 tyg.
Kantarjian 2012	1) wiek ≥ 65 lat; 2) nowo zdiagnozowana, histologicznie potwierdzona AML de novo lub wtórna ($\geq 20\%$ blastów); 3) niekorzystne lub pośrednie ryzyko cytogenetyczne; 4) stan sprawności ECOG 0-2; 5) leukocyty $\leq 40,000/mm$, bilirubina $\leq 1,5$ górnej granicy normy, AspAT i AIAT $\leq 2,5$ górnej granicy normy, klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min i oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.	1) ostra białaczka promielocytowa; 2) zaburzenia kariotypu t(8;21) lub inv(16); 3) obecność białaczki w ośrodkowym układzie nerwowym; 4) aktywne nowotwory układowe; 5) niestabilna dławica lub niewydolność serca NYHA 3/4; 6) brak możliwości aspiracji szpiku kostnego; 7) choroby współistniejące lub niewydolność narządów, niekontrolowane aktywne zakażenia, lub HIV; 8) wcześniejsza chemioterapia (z wyjątkiem hydroksymocznika) w leczeniu schorzeń szpiku; 9) leczenie eksperymentalne w ciągu ostatnich 4 tyg.; 10) kandydaci do przeszczepienia szpiku lub komórek krwiotwórczych w ciągu 12 tyg.; 11) radioterapia w ciągu 2 tyg.
Kantarjian 2013	1) wiek ≥ 60 lat; 2) nowo zdiagnozowana AML de novo lub wtórna (za wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej i przelomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej); 3) brak kwalifikacji do intensywnej chemioterapii z wykorzystaniem antracyklin (w oparciu o ocenę badacza w porozumieniu z pacjentem z uwzględnieniem czynników takich jak czynniki genetyczne, wiek ≥ 75 lat, stan sprawności >2, choroby współistniejące, niewydolność narządów); 4) stan sprawności WHO 0-3	1) bilirubina >1.5 górnej granicy normy, AspAT lub AIAT >2,5 x górnej granicy normy, kreatynina w surowicy >1,5 górnej granicy normy lub klirens kreatyniny $\leq 50/min$; 2) obecność białaczki w ośrodkowym układzie nerwowym; 3) wybrane, niekontrolowane i znaczące schorzenia; 4) QTc ≥ 470 ms; 4) stosowanie terapii przeciwnowotworowych w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania i klinicznie istotna toksyczność związana z leczeniem przeciwnowotworowym
Sekeres 2013	1) wiek ≥ 60 lat; 2) nowo zdiagnozowana i nieleczone AML de novo lub wtórna (za wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej i przewlekłej białaczki szpikowej); 3) stan sprawności ECOG 0-2; 4) leukocyty $< 30 \times 10^9/l$; 5) odsetek blastów $\geq 20\%$ i odsetek blastów z ekspresją CD33 $\geq 50\%$	bd

W zestawieniu pominięto nieistotne z punktu widzenia stanu zdrowotnego badanej populacji kryteria kwalifikacji, jak np. związane ze stosowaniem odpowiednich metod antykoncepcji czy wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.

Tabela 40.
Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach dla VEN+AZA (VIALE-A) oraz dla LDAC

POPULACJA		VEN + AZA				LDAC				
		VIALE-A	VIALE-C	BRIGHT AML 1003	Dohner 2014	Dohner 2021	Dombret 2015	Kantarjian 2012	Kantarjian 2013	Sekeres 2013
Liczebność grupy		286	68	38	45	222	158	215	26	104
Płeć męska [n (%)]		172 (60)	39 (57)	23 (61)	25 (56)	135 (61)	83 (53)	131 (61)	18 (69)	52 (50)
Wiek pacjentów w latach [n (%)]	Mediana (zakres)	76 (49–91)	76 (41–88)	76 (58–83)	76 (57–86)	76 (65–88)	75 (65–88)	73 (64–91)	72,5 (62–84)	71 (60–87)
	≥75	174 (61)	40 (59)	23 (61)	23 (51)	-	-	-	7 (27)	-
Stan sprawności ECOG/WHO [n (%)]	0–1	157 (55)	34 (50)	20 (53)	36 (80)	170 (77)	123 (78)	164 (76)	18 (70)	57 (53)
	2–3	129 (45)	34 (50)	18 (47)	9 (20)	52 (23)	35 (22)	51 (24)	8 (30)	47 (45)
Typ AML [n (%)]	De novo	214 (75)	45 (66)	18 (47)	16 (45)	114 (51)	-	140 (65)	11 (42)	-
	Wtórna	72 (25)	23 (34)	20 (53)	29 (64)	108 (49)	-	73 (34)	15 (58)	-
AML związana ze zmianami mielodysplastycznymi [n (%)]		92 (32)	27 (40)	15 (40)	16 (36)	77 (35)	50 (32)	-	14 (54)	31 (30)
Liczba blastów w szpiku kostnym [n (%)]	<30	85 (30)	18 (27)	10 (26)	-	-	-	53 (25)	-	36 (35)
	≥30–<50%	61 (21)	22 (32)	27 (71)	-	-	-	30 (74)	-	68 (65)
	≥50%	140 (49)	28 (41)	-	-	-	128 (81)	90 (42)	-	-
Kategoria ryzyka cytogenetycznego [n (%)] ^a	Niekorzystne	104 (36)	20 (29)	16 (42)	14 (33)	70 (32)	54 (32)	79 (37)	8 (36)	36 (35)
	Pośrednie	182 (64)	43 (63)	19 (51)	25 (60)	117 (53)	104 (66)	134 (63)	13 (59)	46 (44)
	Korzystne	0 (0)	3 (4)	3 (8)	3 (7)	21 (10)	-	-	1 (5)	1 (1)
Obecność mutacji somatycznych [n/N (%)]	IDH1/IDH2	61/245 (25)	12 (23)	6 (16)	-	-	-	-	-	-
	FLT3	29/206 (14)	9 (17)	0 (0)	6 (15)	8 (4)	-	-	-	-
	NPM1	27/163 (17)	7 (14)	1 (3)	7 (18)	29 (13)	-	-	-	-
	TP53	38/163 (23)	9 (17)	-	-	-	-	-	-	-

A.4. Badania wykluczone

Tabela 41.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
1.	Fredly 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (kwas walproinowy w skojarzeniu z kwasem all-trans-retinowym i LDAC)	The combination of valproic acid, all-trans retinoic acid and low-dose cytarabine as disease-stabilizing treatment in acute myeloid leukemia	Clinical Epigenetics 2013, 5:13
2.	Roboz 2008	Interwencja	Niezgodna interwencja (LDAC w skojarzeniu z trójtlenkiem arsenu)	Arsenic Trioxide and Low-dose Cytarabine in Older Patients With Untreated Acute Myeloid Leukemia, Excluding Acute Promyelocytic Leukemia	Cancer. 2008 Nov 1;113(9):2504-11
3.	Jacob 2015	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Decitabine Compared with Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Pilot Study of Safety, Efficacy, and Cost-Effectiveness	Advances in Hematology2015, Article ID 167029
4.	Burnett 2007	Populacja	Mieszana populacja (uwzględnia pacjentów z MDS wysokiego ryzyka)	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;109:1114–24
5.	Burnett 2011	Populacja	Mieszana populacja (uwzględnia pacjentów z MDS wysokiego ryzyka)	The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome	Leukemia (2011) 25, 1122–1127
6.	Burnett 2012	Populacja	Mieszana populacja (uwzględnia pacjentów z MDS wysokiego ryzyka)	The addition of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, to low dose cytarabine does not improve outcome for older patients with AML	British Journal of Haematology, 2012, 158, 519–522
7.	Burnett 2013	Populacja	Mieszana populacja (uwzględnia pacjentów z MDS wysokiego ryzyka)	The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison	Leukemia (2013) 27, 75–81
8.	Burnett 2015	Populacja	Mieszana populacja (uwzględnia pacjentów z MDS wysokiego ryzyka)	A randomised comparison of the novel nucleoside analogues apacitabine with low-dose cytarabine in older patients with acute myeloid leukaemia	Leukemia (2015) 29, 1312–1319
9.	Dennis 2015	Populacja	Mieszana populacja (uwzględnia pacjentów z MDS wysokiego ryzyka)	Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia	Blood. 2015;125(19):2923-2932
10.	Dennis 2021	Populacja	Mieszana populacja (uwzględnia pacjentów z MDS wysokiego ryzyka)	Randomized evaluation of quizartinib and low-dose ara-C vs low-dose ara-C in older acute myeloid leukemia patients	Blood Adv. 2021;5(24):5621-5625

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
11.	Dennis 2021	Populacja	Mieszana populacja (uwzględnia pacjentów z MDS wysokiego ryzyka)	A randomised evaluation of low-dose cytosine arabinoside (ara-C) plus tosedostat versus low-dose ara-C in older patients with acute myeloid leukaemia: results of the LI-1 trial	Br J Haematol. 2021 Jul;194(2):298-308
12.	Fenaux 2010	Populacja	Pacjenci o nieporównywalnej charakterystyce do pacjentów VIALE-A (wyłącznie pacjenci z oporną anemią z nadmiarową liczbą blastów w transformacji, co po zmianach klasyfikacji odpowiada to wyłącznie pacjentom z AML z liczbą blastów <30% o mniejszym obciążeniu chorobą)	Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia	J Clin Oncol; 2009 28:562-569
13.	Tilly 1990	Populacja	Pacjenci z ostrą białaczką nielimfocytową w wieku powyżej 65 lat (populacja może obejmować pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii wg obecnych standardów postępowania)	Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute non-lymphocytic leukemia in the elderly	J Clin Onc; 1990 8(2):272-279
14.	Mohammed 2021	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych, za wyjątkiem OS; zgodnie z danymi z badania nie osiągnięto mediany przeżycia w grupie LDAC, przy czym nie podano informacji o okresie obserwacji, co uniemożliwia interpretację wyników. Ponadto opis pod krzywą OS wskazuje, że krzywa dotyczyła pacjentek z rakiem piersi a nie AML	Low-Dose Cytarabine versus Best Supportive Care for Patients with Acute Myeloid Leukaemia Unfit for the Standard of Care: Egyptian Centre Experience	Middle East Journal of Cancer; 2015 6(3):415-421
15.	Cortes 2019	Typ publikacji	Protokół badania	Glasdegib plus intensive/nonintensive chemotherapy in untreated acute myeloid leukemia: BRIGHT AML 1019 Phase III trials	Future Oncol. (2019) 15(31), 3531–3545