

## ANALIZA KLINICZNA



# WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Wersja 2.00



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 24 maja 2021 r.

W dniu 6.12.2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem OT.4231.55.2021.MKS.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego w zakresie kryteriów kwalifikacji badań pierwotnych.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Abbvie Polska Sp. z o. o.**

ul. Postępu 21 B  
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	12
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>13</b>
<b>3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>14</b>
3.1. Schemat przeprowadzania analizy .....	14
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	14
3.2.1. Kryteria włączenia.....	14
3.2.2. Kryteria wykluczenia .....	15
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	15
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej .....	15
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań .....	16
3.5. Ekstrakcja danych .....	17
3.6. Analiza statystyczna.....	18
<b>4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ .....</b>	<b>19</b>
<b>5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>21</b>
5.1. Badania eksperymentalne .....	21
5.2. Badania obserwacyjne.....	23
<b>6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA VEN +AZA vs PLC + AZA .....</b>	<b>26</b>
6.1. Badania eksperymentalne .....	26
6.1.1. Przeżycie całkowite.....	26
6.1.2. Przeżycie wolne od zdarzeń .....	28
6.1.3. Całkowita remisja .....	29
6.1.4. Transfuzje .....	32
6.1.5. Minimalna choroba resztkowa.....	33
6.1.6. Jakość życia.....	33
6.1.7. Bezpieczeństwo .....	34
6.2. Badania obserwacyjne .....	37
<b>7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>38</b>

7.1. Alerty bezpieczeństwa .....	38
7.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych .....	40
<b>8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>41</b>
<b>9. ZNACZENIE KLINICZNE OCENIANEJ INTERWENCJI .....</b>	<b>44</b>
<b>10. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>46</b>
<b>11. OGRANICZENIA.....</b>	<b>48</b>
<b>12. DYSKUSJA .....</b>	<b>49</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>52</b>
<b>14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>54</b>
14.1. Spis tabel .....	54
14.2. Spis wykresów .....	55
14.3. Spis rysunków .....	55
<b>ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA .....</b>	<b>56</b>
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ.....</b>	<b>58</b>
B.1. Charakterystyka badań randomizowanych.....	58
B.2. Charakterystyka badań obserwacyjnych .....	60
B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2).....	63
B.4. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych wg NICE.....	66
B.5. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II.....	66
<b>ANEKS C. DODATKOWE WYNIKI DO ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>68</b>
C.1. Dodatkowe dane z badania VIALE-A.....	68
C.2. Dodatkowe dane z badania Morsia 2020.....	68
<b>ANEKS D. BADANIA WYKLUCZONE .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEKS E. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....</b>	<b>83</b>
<b>ANEKS F. FORMULARZE WYKORZYSTANE W ANALIZIE .....</b>	<b>85</b>
F.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....	85
F.2. Formularz do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych wg NICE .....	89
F.3. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II .....	89
F.4. Formularz do ekstrakcji danych z badania.....	92

## Indeks skrótów

<b>ADR</b>	Działanie niepożądane leku ( <i>Adverse drug reaction</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>Allo-HSCT</b>	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa ( <i>Acute myeloid leukemia</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>ASH</b>	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne ( <i>American Society of Hematology</i> )
<b>AZA</b>	Azacytydyna ( <i>Azacitidine</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CR</b>	Całkowita remisja ( <i>Complete remission</i> )
<b>CRi</b>	Całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku kostnego ( <i>Complete remission with incomplete hematologic recovery</i> )
<b>CRh</b>	Całkowita remisja z częściową regeneracją szpiku kostnego ( <i>Complete remission with partial hematologic recovery</i> )
<b>CTCAE</b>	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>DEC</b>	Decytabina ( <i>Decytabine</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania remisji/odpowiedzi ( <i>Duration of remission/response</i> )

<b>ECOG</b>	Skala sprawności chorego wg ECOG ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EFS</b>	Przeżycie wolne od zdarzeń ( <i>Event-free survival</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicine Agency</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society of Clinical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HMA</b>	Związek hipometylujący ( <i>Hypomethylating agent</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IRC</b>	Niezależna komisja ( <i>Independent Review Committee</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>i.v.</b>	Podanie dożylnie ( <i>fac. in venam</i> )
<b>IRT</b>	System interaktywnej odpowiedzi ( <i>Interactive Response System</i> )
<b>LDAC</b>	Niskodawkowa cytarabina ( <i>Low-dose cytosine arabinoside</i> )
<b>MCBS</b>	Skala do oceny korzyści klinicznej wg ESMO ( <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MRD</b>	Choroba resztkowa ( <i>Minimal Residual Disease</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy

<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NA</b>	Nie dotyczy ( <i>not applicable</i> )
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NE</b>	Nie do oszacowania ( <i>Not estimable</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NR</b>	Nie osiągnięto ( <i>Not reached</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomised controlled trial</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OBa</b>	Ocena badacza
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>p</b>	Istotność statystyczna
<b>p.c.</b>	Powierzchnia ciała
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression-free Survival</i> )
<b>PICO</b>	Akronim populacja, interwencja, komparator i punkty końcowe
<b>PLC</b>	Placebo
<b>p.o.</b>	Podanie doustne ( <i>fac. per os</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>RCT</b>	Badanie randomizowane ( <i>Randomised controlled trial</i> )

<b>RCTI</b>	Niezależność od transfuzji czerwonych krwinek ( <i>Red-cell transfusion independence</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RoB</b>	Ryzyko błędu systematycznego ( <i>Risk of bias</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RWD</b>	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej ( <i>Real World Data</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>s.c.</b>	Podanie podskórne ( <i>fac. sub cutam</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>TLS</b>	Zespół rozpadu guza ( <i>Tumor Lysis Syndrome</i> )
<b>TTBR</b>	Czas to najlepszej remisji/odpowiedzi ( <i>Time to best remission/response</i> )
<b>TTFR</b>	Czas do pierwszej remisji/odpowiedzi ( <i>Time to first remission/response</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	Skala wzrokowo-analogowa ( <i>Visual-analog scale</i> )
<b>VEN</b>	Wenetoklaks ( <i>Venetoclax</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )



# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto®) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w terapii dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

## ■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz innych źródeł.

## ■ Badania włączone do analizy klinicznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł zidentyfikowano 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w tym: 1 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA (VIALE-A) oraz 1 jednoośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Morsia 2020), w ramach którego porównywano terapię VEN w skojarzeniu ze związkiem hipometylującym (HMA, *hypomethylating agent*) względem monoterapii HMA, przy czym dostępne były wyniki w podgrupie leczonej AZA (tj. dla porównania VEN+AZA vs AZA). Ponadto w toku przeszukania systematycznego odnaleziono również 3 opracowania wtórne (Guo 2020, EUnetHTA 2021, Agarwal 2021) oceniające skuteczność wnioskowanej interwencji.

## ■ Wyniki analizy klinicznej dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA

### Wyniki badań eksperymentalnych (VIALE-A)

Wyniki badania VIALE-A wskazują na istotną statystycznie przewagę VEN + AZA nad PLC + AZA w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS): HR = 0,66 [0,52; 0,85], p < 0,001;
- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS):
  - w ocenie badacza: HR = 0,63 [0,50; 0,80], p < 0,001,
  - w ocenie niezależnej komisji: HR = 0,64 [0,51; 0,81], p < 0,001;
- odsetka pacjentów z remisją w ocenie badacza, w tym:
  - z całkowitą remisją (CR): RR = 2,05 [1,40; 2,99], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 6 [4; 10], p < 0,001,
  - z całkowitą remisją i całkowitą remisją z niekompletną regeneracją szpiku (CR + CRi): RR = 2,35 [1,79; 3,08], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 3 [3; 4], p < 0,001,
  - z całkowitą remisją i całkowitą remisją z częściową regeneracją szpiku (CR + CRh): RR = 2,84 [2,08; 3,88], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 3 [2; 4], p < 0,001,
  - z CR + CRi przed 2. cyklem: RR = 5,72 [3,19; 10,24], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 3 [3; 4], p < 0,001,
  - z CR + CRh przed 2. cyklem: RR = 7,22 [3,63; 14,38], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 3 [3; 4], p < 0,001;

- odsetka pacjentów z remisją w ocenie niezależnej komisji, w tym:
  - z CR + CRi: RR = 2,31 [1,74; 3,07], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 3 [3; 4], p < 0,001,
  - z CR + CRi przed 2. cyklem: RR = 5,63 [2,93; 10,81], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 4 [3; 5], p < 0,001;
- odsetka pacjentów niezależnych od transfuzji:
  - czerwonych krwinek: RR = 1,70 [1,34; 2,16], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 5 [3; 7], p < 0,001,
  - płytek krwi: RR = 1,38 [1,15; 1,66], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 6 [4; 11], p < 0,001,
  - czerwonych krwinek i płytek krwi: RR = 1,72 [1,34; 2,20], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 5 [3; 7], p < 0,001;
- odsetka pacjentów z negatywizacją choroby resztkowej (MRD(-)):
  - ogółem: RR = 2,50 [1,52; 4,12], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 7 [5; 11],
  - z jednoczesną CR + CRi: RR = 3,09 [1,69; 5,66], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 7 [5; 11], p < 0,001,
  - z jednoczesną CR + CRh: RR = 3,61 [1,85; 7,04], NNT<sub>20,5 mies.</sub> = 7 [5; 11], p < 0,001;
- wydłużenia mediany czasu do pogorszenia jakości życia:
  - w domenie funkcjonowania fizycznego mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30: HR = 0,63 [0,446; 0,882], p = 0,028,
  - w skali wzrokowo-analogowej kwestionariusza EQ-5D-5L VAS: HR = 0,55 [0,394; 0,768], p < 0,001.

W badaniu VIALE-A nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania AE ogółem oraz AE  $\geq 3$ . stopnia. Terapia VEN + AZA w porównaniu do PLC + AZA cechowała się zwiększonym ryzykiem AE związanych z leczeniem, przerwania terapii z powodu AE oraz SAE ogółem (w tym  $\geq 3$ . stopnia), niemniej jednak odsetki pacjentów, u których z powodu AE doszło do redukcji dawki, całkowitego zaprzestania terapii lub zgonu były porównywalne między grupami. Zastosowanie terapii VEN + AZA w porównaniu do PLC + AZA związane było z wyższym ryzykiem wystąpienia AE hematologicznych  $\geq 3$ . stopnia, w tym przede wszystkim neutropenii, gorączki neutropenicznej i leukopenii, a także infekcji  $\geq 3$ . stopnia oraz ciężkiej gorączki neutropenicznej.

#### ***Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (Morsia 2020)***

W uzupełniającej dane kliniczne pracy Morsia 2020 obserwowano zwiększanie odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą remisję i całkowitą remisję z niekompletną regeneracją szpiku (CR + CRi) wskutek terapii VEN + AZA w porównaniu z monoterapią AZA: RR = 3,00 [1,01; 8,95], NNT<sub>4 cykle</sub> = 3 [2, 13].

#### **■ Poszerzona analiza bezpieczeństwa**

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie odnaleziono żadnych alertów ani komunikatów na stronach najważniejszych agencji rejestracyjnych dotyczących toksyczności VEN. Odnaleziono natomiast 2 informacje nt. bezpieczeństwa AZA, dotyczące aktualizacji ulotki produktów leczniczych o ryzyko wystąpienia wysięku osierdziowego oraz konieczności oceny związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem AZA a ryzykiem występowania zespołu różnicowania.

#### **■ Wnioski końcowe**

**Przeprowadzona analiza kliniczna oparta o wysokiej wiarygodności badanie VIALE-A wykazała, że dodanie VEN do AZA związane jest z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od zdarzeń, a także zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby, negatywizacji choroby resztkowej oraz uzyskania niezależności od transfuzji czerwonych krwinek i/lub płytek krwi, bez pogorszenia jakości życia pacjentów. Terapia VEN + AZA posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa,**

zgodny z dotychczas poznanym profilem toksyczności obu substancji wchodzących w skład schematu. Dodanie VEN do AZA może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń hematologicznych  $\geq 3$  stopnia, takich jak neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia oraz infekcji  $\geq 3$  stopnia. Terapia VEN + AZA jest innowacyjną i wysoce skuteczną opcją terapeutyczną, stanowiącą odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne wymagającej populacji docelowej, tj. dorosłych pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto®) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w terapii dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych [1, 2].

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzania analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.  
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Szczegóły
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
<b>Oceniana interwencja</b>	Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z ChPL.
<b>Komparatory</b>	Azacytydyna w dawkowaniu zgodnym z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Analiza skuteczności</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe dotyczące przeżycia całkowitego (OS)</li> <li>• punkty końcowe dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS),</li> <li>• punkty końcowe związane z remisją,</li> <li>• punkty końcowe związane z transfuzjami,</li> <li>• minimalna choroba resztkowa (MRD),</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p> <p>AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa</p>

## 2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Venclyxto® [3].

## 3. Metodyka analizy klinicznej

### 3.1. Schemat przeprowadzania analizy

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

### 3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania, spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 3.2.1. Kryteria włączenia

##### Populacja

- Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

##### Interwencja

- Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

##### Komparator

- Azacytydyna w dawkowaniu zgodnym z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.

##### Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite pacjenta (OS),
- przeżycie wolne 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, szczególne zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa).

#### **Pozostałe kryteria włączenia**

- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej, raporty z badań klinicznych, abstrakty i postery,
- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

#### **3.2.2. Kryteria wykluczenia**

- Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery).

### **3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych**

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz metodykę przeprowadzania analizy i syntezy danych.

Przeszukanie w elektronicznych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji, które połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, wykorzystaną do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Nie zawężano również wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka [REDAKTOWANE]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została zweryfikowana przez drugiego analityka [REDAKTOWANE]. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

#### **3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej**

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,

- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- stron agencji regulatorowych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
  - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
  - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
  - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
  - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*),
  - ESMO (*The European Society for Medical Oncology*),
  - ASH (*American Society of Hematology*),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano [REDAKTOR] (Rozdz. Aneks A).

### 3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOR]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka [REDAKTOR]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

## 3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [4]. Pozwala ona określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego i ukrycie kodu alokacji,



- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach (i innych źródłach), ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od wyników uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Ocenę wiarygodności badań obserwacyjnych przeprowadzono w oparciu o skalę NICE [5]. Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wieloośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [6].

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED] a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod także względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność grup, płeć, wiek, obecność zaburzeń cytogenetycznych i rodzaj AML),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, dodatkowe terapie),
- okresu obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT, lokalizacja badania, sponsor).

Formularze dla oceny wiarygodności badań pierwotnych i wtórnych zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks F).

### 3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk [REDACTED] według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.2). Poprawność ekstrakcji

została sprawdzona przez drugiego analityka [REDAKTOWANE]. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka [REDAKTOWANE].

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów z rejestracji leku, doniesień konferencyjnych i abstraktów. W przypadku dostępności kilku źródeł (np. abstraktów) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

### 3.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ryzyka względnego (RR, *relative risk*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka, *risk difference*). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. OS, PFS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych. Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0)
- Curve Snap v. 1.1 (program do odczytywania danych z wykresów).

## 4. Wyniki wyszukiwania badań

Kryteria włączenia spełniły **1 randomizowane badania kliniczne (VIALE-A)**, opisane w 4 publikacjach oraz **1 badanie** dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej (**Morsia 2020**), opisane w 1 publikacji oraz 3 opracowania wtórne (Guo 2020, Agarwal 2021 oraz EUnetHTA 2021).

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 1) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 2). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks D).

**Tabela 2.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Publikacja	Opis	Ref.
<b>Badania randomizowane</b>				
<b>VIALE-A</b>	VEN + AZA vs PLC + AZA	DiNardo 2020	Publikacja główna do badania VIALE-A	[7]
		Potluri 2017	Abstrakt do badania VIALE-A	[8]
		Pratz 2020	Abstrakt do badania VIALE-A	[9]
		M15-656 CSR	Materiały dostarczone przez Zamawiającego	[10]
<b>Badania RWD</b>				
<b>Morsia 2020</b>	VEN + HMA vs HMA (dostępne wyniki w podgrupie VEN+AZA vs AZA)	Morsia 2020	Publikacja główna do badania Morsia 2020	[11]
<b>Opracowania wtórne</b>				
<b>Guo 2020</b>	-	Guo 2020	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[12]
<b>Agarwal 2021</b>	-	Agarwal 2021	Przegląd systematyczny	[13]
<b>EUnetHTA 2021</b>	-	EUnetHTA 2021	Przegląd systematyczny z metaanalizą [dostarczone przez Zamawiającego]	[14]

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań dla zgodnie z PRISMA**



## 5. Charakterystyka badań klinicznych

### 5.1. Badania eksperymentalne

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 randomizowane badanie (VIALE-A), opisane w 4 publikacjach, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa VEN względem PLC w terapii dodanej do AZA (VEN + AZA vs PLC + AZA) u uprzednio nieleczonych pacjentów z AML, niekwalifikujących się do leczenia standardową terapią indukującą. Badanie zaprojektowano jako randomizowaną (podtyp IIA wg AOTMIIT), podwójnie zaślepioną, wieloośrodkową próbę kliniczną fazy III w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono centralnie, w stosunku 2:1, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, *interactive response technology*) i ze stratyfikacją ze względu na wiek pacjentów (<75 lat; ≥75 lat) i region geograficzny (USA, Japonia, Europa, reszta świata). W badaniu zadbano o prawidłowe zaślepienie pacjentów i personelu dzięki zastosowaniu placebo, którego wygląd i schemat podawania były identyczne jak w przypadku VEN. Ryzyko błędu systematycznego (RoB2) oceniono jako niskie (Tabela 7), szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.3)

Badanie zostało zaprojektowane do wykazania przewagi (*superiority*) VEN nad PLC w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite (OS). Ponadto w ramach analizy wyników ocenie podlegały również przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), niezależność od transfuzji, a także odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję (CR), odsetek pacjentów z negatywną chorobą resztkową (MRD(-)), jakość życia oraz bezpieczeństwo wg klasyfikacji CTCAE v.4.03. Punkty końcowe związane z remisją oraz przeżycie wolne od zdarzeń były oceniane zarówno przez badacza (OBa), jak i przez niezależną komisję (IRC, *independent review committee*). Wyniki dotyczące skuteczności analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT, *intention-to-treat*), natomiast bezpieczeństwo – w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę VEN lub AZA (zmodyfikowana analiza ITT, mITT). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 20,5 mies. (data odcięcia: 4 stycznia 2020 r.). Sponsorami badania były firmy AbbVie i Genetech.

Do badania włączono 431 chorych, z czego 286 przydzielono do grupy VEN + AZA, natomiast 145 – do PLC + AZA. Zgodnie z kryteriami włączenia, badanie obejmowało pacjentów, u których zastosowanie intensywnej chemioterapii nie było możliwe z któregośkolwiek z następujących powodów: wiek ≥75 lat albo wiek 18–74 lat ze stanem sprawności ogólnej wg ECOG 2–3 lub obecnością istotnej klinicznie choroby współistniejącej (np. zastoinowa niewydolność serca, przewlekła dławica piersiowa, zaburzenia czynności nerek lub wątroby) lub z innej przyczyny. Mediana wieku badanej populacji wynosiła 76 (zakres: 49–91) lat, chorzy w wieku ≥75 lat stanowili ok. 61% uczestników badania, natomiast co najmniej 2 przeciwwskazania do zastosowania standardowej terapii indukującej stwierdzono u 48% chorych. Podłożem rozwoju AML u ok. 17% uczestników badania była progresja uprzednio zdiagnozowanego zespołu mielodysplastycznego lub przewlekłej białaczki mielomonocytovej, natomiast u ok. 8% AML stanowiła powikłanie po wcześniej zastosowanym leczeniu. U pozostałych pacjentów choroba miała

charakter rozpoznanej *de novo*. Odsetek zmienionych nowotworowo blastów w szpiku kostnym wynosił  $\geq 30\%$  u ok. 71% chorych. Pacjenci w stanie sprawności ogólnej ECOG 0–1 stanowili ok. 55% uczestników badania, natomiast z ECOG 2–3 – ok. 45%. Do badania nie włączano pacjentów z korzystnym ryzykiem cytogenetycznym, a ryzyko pośrednie i niekorzystne wg kryteriów NCCN występowało odpowiednio u ok. 63% i 37% chorych. Żaden z pacjentów nie otrzymywał uprzednio terapii środkami hipometylującymi, takimi jak azacytydyna lub decytabina, gdyż leczenie to stanowiło kryterium wykluczenia z badania VIALE-A. Podsumowanie charakterystyk wyjściowych pacjentów w obydwu ramionach badania VIALE-A zaprezentowano poniżej (Tabela 4).

W badaniu VIALE-A pacjenci z grupy interwencji otrzymywali VEN doustnie, raz na dobę, w dawce 100 mg w dniu 1. cyklu 1., 200 mg w dniu 2. cyklu 1. oraz 400 mg od dnia 3. cyklu 1. i w każdym dniu następnym 28-dniowych cykli, oraz AZA podskórnie lub dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> p. c. w dniach 1–7 każdego 28-dniowego cyklu. Schemat dawkowania PLC i AZA w grupie komparatora był identyczny jak w grupie interwencji (Rysunek 2). Leczenie kontynuowano do stwierdzenia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, lub spełnienia innych zdefiniowanych protokołem kryteriów zaprzestania terapii. Pacjenci z grupy VEN + AZA otrzymali średnio 8,8 cykli, natomiast z grupy PLC + AZA – 6,9 cykli. Mediana okresu leczenia w ramieniu VEN + AZA wynosiła 7,6 mies. (zakres: 0–30,7 mies.), a w PLC + AZA – 4,3 mies. (zakres: 0,1–24,0 mies.). U wszystkich pacjentów stosowano profilaktykę przeciw zespołowi rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*), w tym odpowiednie nawodnienie oraz środki zmniejszające produkcję kwasu moczowego, a u ok. 82% również profilaktykę przeciwko zakażeniom, w tym antybiotykoterapię. Szczegółowe informacje nt. metodyki badania i charakterystyki populacji przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.1).

Podsumowując, badanie VIALE-A to randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna, spełniająca **najwyższe standardy wiarygodności, cechująca się niskim ryzykiem błędu systematycznego**, która została zaplanowana i przeprowadzona do wykazania przewagi schematu VEN + AZA nad monoterapią AZA u pacjentów z nowo rozpoznaną AML, u których ze względu na stan ogólny, wiek, lub obecność chorób współistniejących nie można zastosować standardowej chemioterapii indukującej. **Badanie VIALE-A stanowi najlepsze i w pełni wiarygodne źródło informacji na temat korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem schematu VEN + AZA w populacji docelowej.**

Tabela 3.  
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu VIALE-A na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Domena	Obszar	VIALE-A
1	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
3	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Niskie

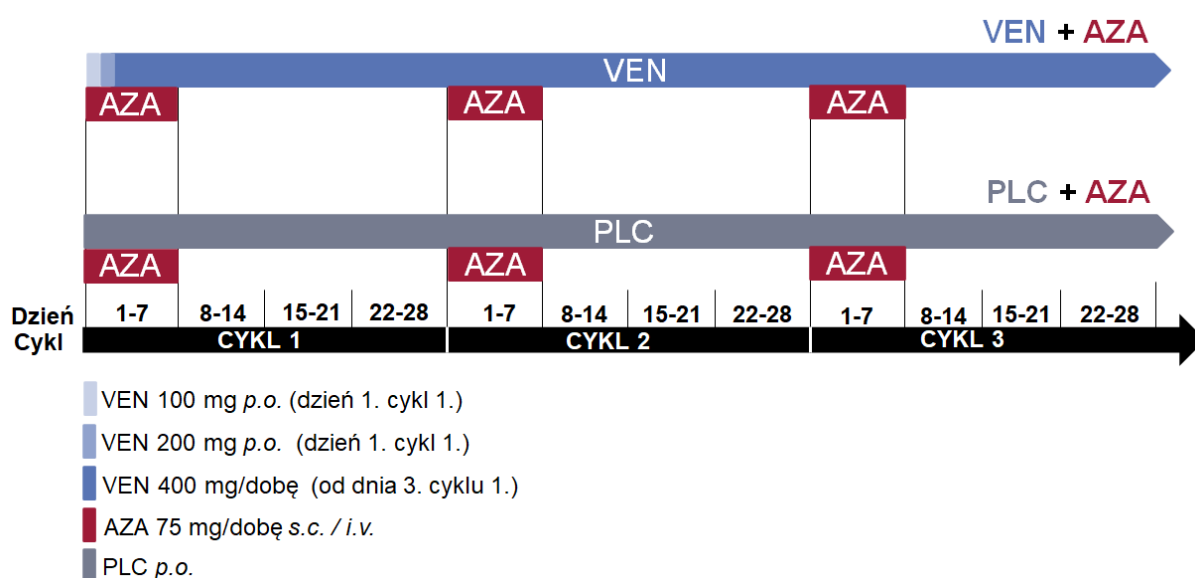
**Tabela 4.**  
**Skrócona charakterystyka pacjentów w badaniu VIALE-A**

Ramię	N	Wiek		ECOG [%]		AML [%]		≥30% blastów w szpiku [%]	Ryzyko cytogenetyczne <sup>a</sup> [%]			≥2 powody terapii [%]	Upřednie HMA [%]
		Mediana w latach	≥75 lat [%]	0-1	2-3	De novo	Wtórna		Korz.	Pośr.	Niekorz.		
<b>VEN+AZA</b>	286	76 <sup>a</sup>	61	55	45	75	25	70	0	64	36	49	0
<b>PLC+AZA</b>	145	76 <sup>a</sup>	60	56	44	76	24	72	0	61	39	45	0

HMA – związki hipometylujące (*hypomethylating agents*)

a) Według kryteriów NCCN 2016 (ver. 2).

**Rysunek 2.**  
**Schemat dawkowania leków w badaniu VIALE-A**



i.v. – dożylnie (*fac. in venam*); p.o. – doustnie (*fac. per os*); s.c. – podskórnym (*fac. sub cutem*)

## 5.2. Badania obserwacyjne

W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono 1 jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne (podtyp IVC wg AOTMiT) przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Morsia 2020), w ramach którego dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEN stosowanego w terapii skojarzonej z HMA. Badanie przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa, nie tylko z powodu rodzaju stosowanej interwencji (VEN w skojarzeniu z AZA lub DEC), ale również ze względu na fakt, iż kryteria włączenia obejmowały chorych z zarówno upřednio nieleczoną, jak i z oporną/nawrotową AML. W badaniu nie podano informacji czy pacjenci kwalifikowali się do standardowej terapii indukującej, jednak można przypuszczać, że terapia VEN + HMA była stosowana zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym VEN, który od 2017 r. w USA dopuszczony jest do stosowania w skojarzeniu z AZA, DEC lub LDAC u pacjentów z nowo rozpoznaną AML w wieku ≥75 lat lub posiadających choroby współistniejące, wykluczające możliwość zastosowania intensywnej chemioterapii [15]. W dostępnej publikacji (Morsia 2020) oprócz analizy łącznej obejmującej wszystkich pacjentów (niezależnie od rodzaju HMA), dla wybranych punktów końcowych przedstawiono również wyniki dla podgrupy pacjentów leczonych VEN + AZA. Z uwagi na zakres niniejszej analizy, w poniższym

opisie przedstawiono wyłącznie charakterystykę pacjentów z uprzednio nieleczoną AML, natomiast w wynikach zaprezentowano dostępne dane dla porównania VEN + AZA vs AZA. Dane dla porównania VEN + HMA vs HMA przedstawiono natomiast w celach poglądowych w Aneksie (Rodz. Aneks C).

Do badania Morsia 2020 zakwalifikowano 44 pacjentów z nowo rozpoznaną AML, leczonych VEN + HMA. Mediana wieku pacjentów w grupie VEN + HMA wynosiła 73,5 lat (zakres: 37–91 lat), nie podano jednak informacji o odsetku chorych w wieku  $\geq 75$  lat. Większość zakwalifikowanych do badania pacjentów posiadała wtórną postać AML, w tym u 45% wynikała ona z progresji zespołów mielodysplastycznych lub mieloproliferacyjnych, natomiast u 16% była związana z uprzednio stosowaną terapią. AML *de novo* stwierdzono u 39% uczestników badania. Kategorię ryzyka cytogenetycznego oceniano na podstawie kryteriów WHO, zgodnie z którymi ryzyko pośrednie występowało u 59% chorych, natomiast niekorzystne – u 41%<sup>1</sup>. Dobrym stanem sprawności ogólnej (ECOG 0–1) cechowało się 73% pacjentów, natomiast u pozostałych stan sprawności ogólnej oceniono jako umiarkowany lub zły (ECOG 2–3 = 23%, ECOG 4 = 5%). Nie podano szczegółowych informacji nt. liczby pacjentów z odsetkiem zmienionych nowotworowo blastów w szpiku kostnym wynoszącym  $\geq 30\%$ . Uprzednie leczenie HMA zastosowano u 11% uczestników badania (Tabela 5).

W ramach badania Morsia 2020, wyniki dla podgrupy uprzednio nieleczonych pacjentów z AML poddanych terapii VEN + HMA zestawiono z wynikami uzyskanymi dla historycznej grupy kontrolnej z tego samego ośrodka, która obejmowała 56 pacjentów poddanych terapii HMA, z medianą wieku wynoszącą 76 lat (zakres: 59–91 lat). Nie podano natomiast szczegółowych informacji nt. odsetka pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, odsetka blastów w szpiku kostnym, powodów rozpoczęcia terapii oraz ewentualnego wcześniejszego leczenia HMA. Rozkład ryzyka cytogenetycznego wśród pacjentów był zbliżony do rozkładu ryzyka pacjentów leczonych VEN + HMA – ryzyko korzystne odnotowano u 2%, pośrednie – u 62%, a niekorzystne – u 36%. W porównaniu z grupą interwencji, u pacjentów leczonych HMA odnotowano niższy odsetek pacjentów z wtórną AML (61% vs 31%) (Tabela 5). W żadnym z ramion badania nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk wyjściowych w zależności od rodzaju stosowanego HMA.

W grupie badanej, terapię VEN + AZA otrzymało 15 pacjentów (34%), natomiast VEN + DEC – 41 chorych (66%). Dawkowanie VEN dostosowywano do otrzymywanej przez pacjentów profilaktyki przeciwwgrzybiczej, a mediana dawki wynosiła 150 mg (zakres: 50–400 mg). AZA była podawana w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> p. c. w dniach 1–7 każdego cyklu terapii, a DEC – w dawce 20 mg mg/m<sup>2</sup> p. c. w dniach 1-5 każdego cyklu. Mediana liczby otrzymanych cykli VEN + HMA wynosiła 4 (zakres: 1–13). W ramieniu kontrolnym nie podano szczegółowych informacji nt. dawkowania HMA, zaznaczono natomiast, że AZA stosowało 15 chorych (27%), natomiast DEC – 41 pacjentów (73%). Mediana liczby cykli w grupie HMA wynosiła 4 (zakres: 1–62). W ramach kointerwencji w grupie VEN + HMA wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę przeciw TLS, a 83% chorych otrzymywało również profilaktykę przeciwwgrzybiczą z wykorzystaniem posokonazolu i/lub worykonazolu i/lub flukonazolu. Dla ramienia HMA nie podano

<sup>1</sup> W badaniu Morsia 2020 ryzyko cytogenetyczne u pacjentów leczonych HMA oceniano również w oparciu o kryteria ELN (*European Leukemia Net*), jednak ze względu na brak analogicznej oceny dla grupy kontrolnej, odstąpiono od prezentacji danych w opisie charakterystyk (dane dostępne w Aneksie, Rozdz. B.2).



informacji o stosowaniu kointerwencji. W badaniu oceniano m.in. przeżycie całkowite, częstość remisji, negatywizację MRD oraz bezpieczeństwo. Mediana okresu obserwacji w grupie VEN + HMA wynosiła 7 mies. (zakres: 1–23 mies.), natomiast w grupie HMA nie podano danych dotyczących okresu obserwacji. Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki badania oraz oceny wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.2, Rozdz. B.4).

Podsumowując, praca Morsia 2020 jest retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, cechującym się ograniczoną wiarygodnością, a wśród głównych przyczyn należy wymienić: małą liczebność próby, porównanie z historyczną grupą kontrolną oraz brak informacji na temat charakterystyki pacjentów w analizowanej podgrupie, przez co nie można jednoznacznie ocenić, czy wyjściowe ryzyko w grupach otrzymujących VEN + AZA i AZA było porównywalne. Wobec powyższych ograniczeń, na podstawie badania Morsia 2020 nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie o skuteczności klinicznej wnioskowanej interwencji, a przedstawione wyniki mają charakter dodatkowy, uzupełniający dane z głównego badania rejestracyjnego – VIALE-A.

**Tabela 5.**  
**Skrócona charakterystyka pacjentów w badaniu Morsia 2020**

Ramię	N	Wiek		ECOG [%]		AML [%]		≥30% blastów w szpiku [%]	Ryzyko cytogenetyczne <sup>a</sup> [%]			≥2 powody terapii [%]	Uprzednie HMA [%]
		Mediana w latach	≥75 lat [%]	0–1	2–3	De novo	Wtórna		Korz.	Pośr.	Niekorz.		
<b>VEN+HMA</b>	44	73,5	bd	73	23	39	61	bd	0	59	41	bd	11
<b>HMA<sup>b</sup></b>	56	76	bd	bd	bd	61	39	bd	2	62	36	bd	bd

HMA – związki hipometylujące (*hypomethylating agents*)

a) Według kryteriów WHO.

a) Historyczna grupa kontrolna.

## 6. Wyniki analizy klinicznej dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA

### 6.1. Badania eksperymentalne

#### 6.1.1. Przeżycie całkowite

W badaniu VIALE-A obserwowano istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie VEN + AZA w porównaniu do PLC + AZA (Tabela 6, Wykres 1). W grupie leczonej schematem VEN + AZA stwierdzono również numerycznie wyższy odsetek przeżyć całkowitych, a co najważniejsze w kolejnych punktach czasowych różnica na korzyść schematu VEN + AZA ulegała zwiększeniu i wynosiła 8 pp. po 6 mies. oraz ok. 18 pp. po 24 mies. (Tabela 7).

Analiza w podgrupach wskazuje, że różnica w wielkości efektu zdrowotnego na korzyść VEN + AZA utrzymywała się niezależnie od wieku, płci, typu AML, regionu geograficznego, czy ryzyka cytogenetycznego. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnotowano wyłącznie dla pojedynczych podgrup, przy czym wynikał on najpewniej z ich niewystarczającej liczebności dla wnioskowania statystycznego (Wykres 2).

**Tabela 6.**  
Przeżycie całkowite dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A

Analiza cząstkowa / mediana OB w mies.	VEN + AZA		PLC + AZA		Porównanie	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Analiza I / OB: 20,5</b>	286	14,7 [11,9; 18,7]	145	9,6 [7,4; 12,7]	<b>0,66 [0,52; 0,85]</b>	<0,001

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

**Tabela 7.**  
Odsetek przeżyć całkowitych dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A

OB (mies.)	VEN + AZA	PLC + AZA	p <sup>a</sup>
	% [95% CI]	% [95% CI]	
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

a) Wartości raportowane przez autorów badania.



### 6.1.2. Przeżycie wolne od zdarzeń

W badaniu VIALE-A wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie VEN + AZA w porównaniu z PLC + AZA, zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji (Tabela 8, Wykres 3). Ponadto obserwowano również numerycznie wyższy odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w grupie VEN + AZA względem PLC + AZA w kolejnych punktach czasowych (Tabela 9).

**Tabela 8.**  
Przeżycie wolne od zdarzeń dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A

Analiza cząstkowa / mediana OB w mies.	VEN + AZA		PLC + AZA		Porównanie HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
<b>Ocena badacza (OBa)</b>						
<b>Analiza I / OB: 20,5</b>	286	9,8 [8,4; 11,8]	145	7,0 [5,6; 9,5]	<b>0,63 [0,50; 0,80]</b>	<0,001
<b>Ocena niezależnej komisji (IRC)</b>						

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

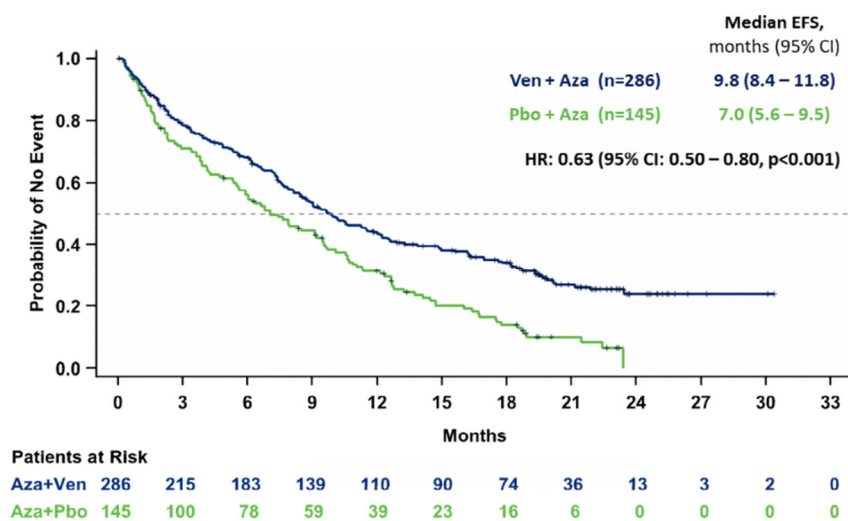
**Tabela 9.**  
Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A

OB (mies.)	VEN + AZA		PLC + AZA		p <sup>a</sup>
	% [95% CI]		% [95% CI]		
<b>Ocena badacza (OBa)</b>					
<b>Ocena niezależnej komisji (IRC)</b>					

NA – nie dotyczy (*not applicable*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

**Wykres 3.**  
Przeżycie wolne od zdarzeń dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A (Analiza I / OB (mediana): 20,5 mies.)



### 6.1.3. Całkowita remisja

W ocenie wyników przeprowadzonej przez badaczy, stosowanie VEN + AZA w porównaniu z PLC + AZA związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka pacjentów z całkowitą remisją (CR), całkowitą remisją lub całkowitą remisją z niekompletną regeneracją szpiku (CR + CRi) oraz całkowitą remisją lub całkowitą remisją z częściową regeneracją szpiku (CR + CRh). Przewagę stosowania VEN + AZA nad PLC + AZA w zwiększaniu odsetka pacjentów z CR + CRi oraz CR + CRh odnotowywano już przed 2. cyklem terapii. Także w ocenie przeprowadzonej przez niezależną komisję wykazano, że w grupie VEN + AZA istotnie statystycznie częściej niż w ramieniu kontrolnym uzyskiwano CR + CRi, w tym również przed 2. cyklem leczenia. W grupie VEN + AZA numerycznie wyższy był również odsetek pacjentów z CR w ocenie niezależnej komisji, przy czym różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tabela 10). Szczegółowa analiza wskazuje, że prawdopodobieństwo uzyskania poszczególnych rodzajów remisji było numerycznie wyższe w grupie VEN + AZA niż w grupie PLC + AZA, a ponadto różnica pomiędzy grupami ulegała zwiększeniu w kolejnych punktach czasowych. Przykładowo, o ile po 6 mies. odsetki pacjentów z CR były porównywalne, to po 12 mies. różnica wynosiła 13 pp., a po 18 mies. – 33,5 pp. (Tabela 11). W ocenie przeprowadzonej przez badaczy w grupie VEN + AZA w porównaniu z PLC + AZA dłuższy był czas utrzymywania się remisji, natomiast krótszy czas do uzyskania pierwszej remisji oraz czas do uzyskania najlepszej remisji (Tabela 13).

Przeprowadzona analiza w podgrupach wskazuje na wyraźną, istotną statystycznie przewagę VEN + AZA nad PLC + AZA w odniesieniu do uzyskiwania CR + CRi, niezależnie od czynników prognostycznych takich jak wiek, płeć, typ AML, region geograficzny i ryzyko cytogenetyczne (Wykres 4).

**Tabela 10.**  
Całkowita remisja dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A

Punkt końcowy	VEN + AZA	PLC+ AZA	Porównanie		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>Ocena badacza (OBa)</b>					
CR	105/286 (37)	26/145 (18)	<b>2,05 [1,40; 2,99]</b>	<b>NNT = 6 [4; 10]</b>	<0,001
CR + CRi	190/286 (66)	41/145 (28)	<b>2,35 [1,79; 3,08]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	<0,001
CR + CRh	185/286 (65)	33/145 (23)	<b>2,84 [2,08; 3,88]</b>	<b>NNT = 3 [2; 4]</b>	<0,001
CR + CRi przed 2. cyklem	124/286 (43)	11/145 (8)	<b>5,72 [3,19; 10,24]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	<0,001
CR + CRh przed 2. cyklem	114/286 (40)	8/145 (6)	<b>7,22 [3,63; 14,38]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	<0,001
<b>Ocena niezależnej komisji (IRC)</b>					

CR – całkowita remisja (*complete response*); CRi – całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku (*complete response with incomplete hematologic recovery*); CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją szpiku (*complete response with partial hematologic recovery*)  
OKRES OBSERWACJI: Analiza 1 / OB: mediana 20,5 mies.  
a) Wartości raportowane przez autorów badania.

**Tabela 11.**  
Odsetek pacjentów z remisją dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A

OB (mies.)	Punkt końcowy	VEN + AZA	VEN + PLC	p <sup>a</sup>
		% [95% CI]	% [95% CI]	
<b>Ocena badacza (OBa)</b>				
■	■			■
	■			■
	■			■
■	■			■
	■			■
	■			■
■	■			■
	■			■
	■			■
<b>Ocena niezależnej komisji (IRC)</b>				
■	■			■
	■			■
	■			■
■	■			■
	■			■
	■			■

CR – całkowita remisja (*complete response*); CRi – całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku (*complete response with incomplete hematologic recovery*); CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją szpiku (*complete response with partial hematologic recovery*)  
OKRES OBSERWACJI: Analiza 1 / OB: mediana 20,5 mies.  
a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 12.

Mediana czasu do uzyskania remisji oraz czasu trwania remisji dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A

Punkt końcowy	Analiza cząstkowa / mediana OB. w mies.	VEN + AZA		PLC + AZA		Porównanie HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
<b>Ocena badacza (OBa)</b>								
DOR [mies.]	CR	Analiza I / OB: 20,5	105	17,5 [15,3; NR]	26	13,3 [8,5; 17,6]	bd	bd
	CR+CRi	Analiza I / OB: 20,5	190	17,5 [13,6; NR]	41	13,4 [5,8; 15,5]	bd	bd
	CR+CRh	Analiza I / OB: 20,5	185	17,8 [15,3; NR]	33	13,9 [10,4; 15,7]	bd	bd
TTFR [mies.]	CR+CRi	Analiza I / OB: 20,5	190	1,3 (0,6–9,9) <sup>b</sup>	41	2,8 (0,8–13,2) <sup>b</sup>	bd	bd
	CR+CRh	Analiza I / OB: 20,5	185	1,0 (0,6–14,3) <sup>b</sup>	33	2,6 (0,8–13,2) <sup>b</sup>	bd	bd
<b>Ocena niezależnej komisji (IRC)</b>								
DOR [mies.]	CR	Analiza I / OB: 20,5	105	17,5 [15,3; NR]	26	13,3 [8,5; 17,6]	bd	bd
	CR+CRi	Analiza I / OB: 20,5	190	17,5 [13,6; NR]	41	13,4 [5,8; 15,5]	bd	bd
	CR+CRh	Analiza I / OB: 20,5	185	17,8 [15,3; NR]	33	13,9 [10,4; 15,7]	bd	bd
TTFR [mies.]	CR+CRi	Analiza I / OB: 20,5	190	1,3 (0,6–9,9) <sup>b</sup>	41	2,8 (0,8–13,2) <sup>b</sup>	bd	bd
	CR+CRh	Analiza I / OB: 20,5	185	1,0 (0,6–14,3) <sup>b</sup>	33	2,6 (0,8–13,2) <sup>b</sup>	bd	bd

CR – ca kowita remisja (*complete response*); CRi – ca kowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku (*complete response with incomplete blood count recovery*); CRh – ca kowita remisja z częściową regeneracją szpiku (*complete response with partial hematologic recovery*); DOR – czas trwania remisji (*duration of remission*); TTBR – czas do najlepszej remisji (*time to best remission*); TTFR – czas do pierwszej remisji (*time to first remission*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Mediana (zakres).

Tabela 13.

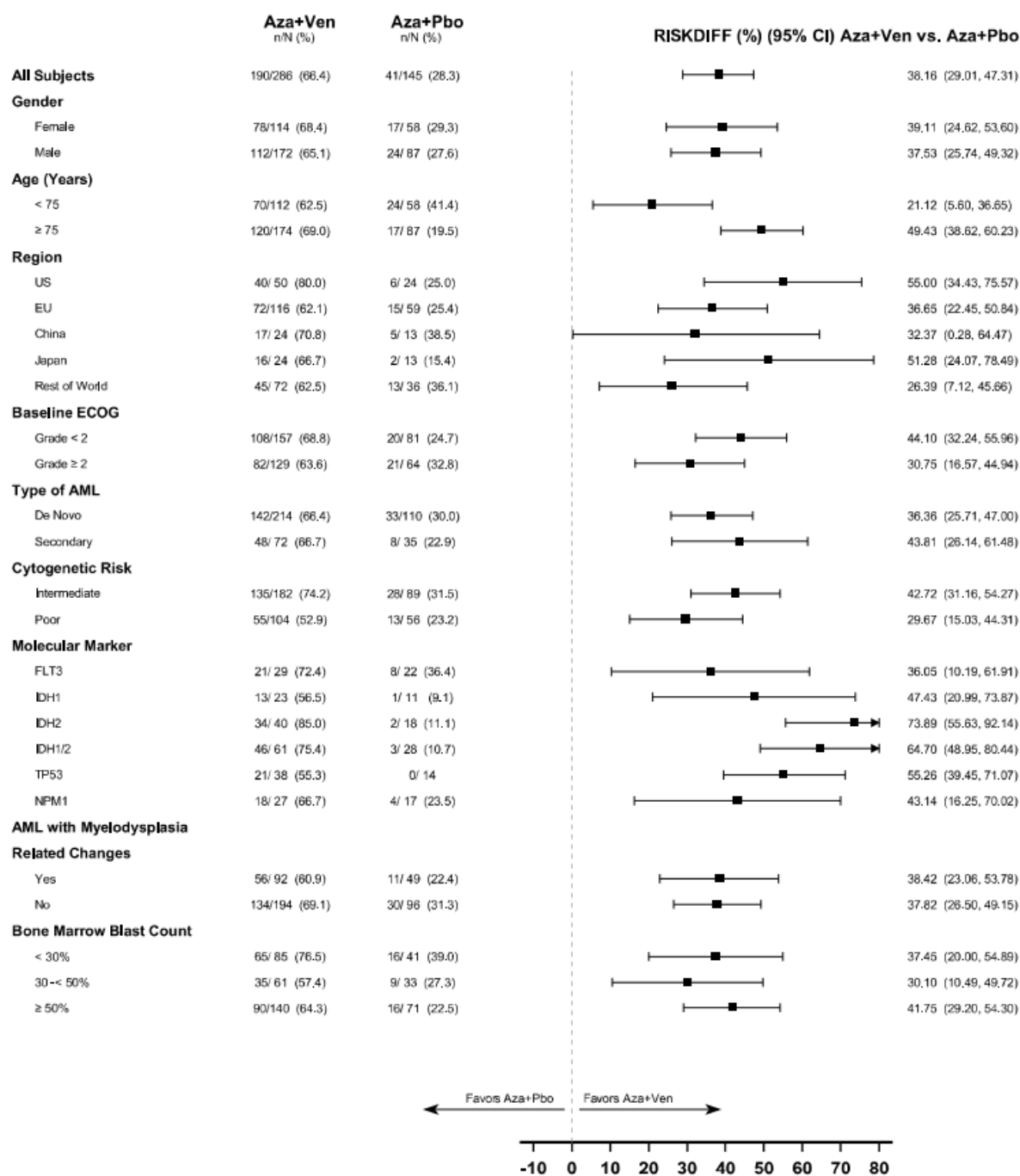
Średni czas do uzyskania remisji dla porównania VEN +AZA vs PLC +AZA w badaniu VIALE-A

Punkt końcowy	Analiza cząstkowa / mediana OB w mies.	VEN +AZA		PLC +AZA		Porównanie MD [95% CI]	p <sup>a</sup>
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
<b>Ocena badacza (OBa)</b>							
DOR [mies.]	CR	105	17,5 (15,3; NR)	26	13,3 (8,5; 17,6)	bd	bd
	CR+CRi	190	17,5 (13,6; NR)	41	13,4 (5,8; 15,5)	bd	bd
	CR+CRh	185	17,8 (15,3; NR)	33	13,9 (10,4; 15,7)	bd	bd
TTFR [mies.]	CR+CRi	190	1,3 (0,6–9,9) <sup>b</sup>	41	2,8 (0,8–13,2) <sup>b</sup>	bd	bd
	CR+CRh	185	1,0 (0,6–14,3) <sup>b</sup>	33	2,6 (0,8–13,2) <sup>b</sup>	bd	bd
<b>Ocena niezależnej komisji (IRC)</b>							
DOR [mies.]	CR	105	17,5 (15,3; NR)	26	13,3 (8,5; 17,6)	bd	bd
	CR+CRi	190	17,5 (13,6; NR)	41	13,4 (5,8; 15,5)	bd	bd
	CR+CRh	185	17,8 (15,3; NR)	33	13,9 (10,4; 15,7)	bd	bd
TTFR [mies.]	CR+CRi	190	1,3 (0,6–9,9) <sup>b</sup>	41	2,8 (0,8–13,2) <sup>b</sup>	bd	bd
	CR+CRh	185	1,0 (0,6–14,3) <sup>b</sup>	33	2,6 (0,8–13,2) <sup>b</sup>	bd	bd

CR – ca kowita remisja (*complete response*); CRi – całkowita remisja z regeneracją szpiku (*complete response with incomplete hematologic recovery*); CRh – ca kowita remisja z częściową regeneracją szpiku (*complete response with partial hematologic recovery*); DOR – czas trwania remisji (*duration of remission*); TTBR – czas do najlepszej remisji (*time to best remission*); TTFR – czas do pierwszej remisji (*time to first remission*);

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

**Wykres 4.**  
**Wyniki CR + CRi w podgrupach w badaniu VIALE-A**



OKRES OBSERWACJI: Analiza I / OB: mediana 20,5 mies.

### 6.1.4. Transfuzje

Stosowanie VEN + AZA w porównaniu z PLC + AZA wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka pacjentów uzyskujących niezależność od transfuzji czerwonych krwinek (RCTI), płytek krwi (PTI) lub obu tych elementów morfotycznych (Tabela 14).



**Tabela 14.**  
**Niezależność od transfuzji dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A**

Punkt końcowy	VEN + AZA	PLC+ AZA	Porównanie		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
RCTI	171/286 (60)	51/145 (35)	<b>1,70 [1,34; 2,16]</b>	<b>NNT = 5 [3; 7]</b>	<0,001
PTI	196/286 (69)	72/145 (50)	<b>1,38 [1,15; 1,66]</b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>	<0,001

OKRES OBSERWACJI: Analiza I / OB: mediana 20,5 mies.

RCTI / PTI – niezależność od transfuzji czerwonych krwinek (*red-cell transfusion independence*) / płytek krwi, (*platelet transfusion independence*) definiowana jako brak transfuzji krwinek przez co najmniej 56 dni w okresie pomiędzy rozpoczęciem a zakończeniem leczenia.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

### 6.1.5. Minimalna choroba resztkowa

W grupie pacjentów stosujących VEN + AZA odnotowano istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów z negatywną minimalnej choroby resztkowej (MRD (-)) oraz pacjentów z jednoczesną remisją (CR + CRi lub CR CRh) i negatywną choroby resztkowej w porównaniu z grupą stosującą PLC + AZA (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
**Negatywna choroba resztkowej (MRD(-)) dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A**

Punkt końcowy	Analiza cząstkowa / mediana OB w mies.	VEN + AZA	PLC + AZA	Porównanie		p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
MRD(-) z CR + CRi	Analiza I / OB: 20,5	67/286 (23)	11/145 (8)	<b>3,09 [1,69; 5,66]</b>	<b>NNT = 7 [5;11]</b>	<0,001

CR – całkowita remisja (*complete response*); CRi – całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku (*complete response with incomplete hematologic recovery*); CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją szpiku (*complete response with partial hematologic recovery*); MRD(-) – negatywna choroba resztkowej (*minimal residual disease*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

### 6.1.6. Jakość życia

W badaniu VIALE-A zasadniczo nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz PROMIS, natomiast w grupie VEN + AZA w porównaniu z grupą PLC + AZA znamienne dłuższa była mediana czasu do pogorszenia jakości życia w zakresie domeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz w skali wzrokowo-analogowej kwestionariusza EQ-5D-5L (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Czas do pogorszenia jakości życia dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A**

Kwestionariusz	VEN + AZA		PLC + AZA		Porównanie	p <sup>a</sup>
	N	Mediana [95% CL]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
EORTC QLQ-C30 GHS/QoL	286	16,5 [9,76; NE]	145	9,3 [4,67;16,60]	0,81 [0,553; 1,183]	0,066
EORTC QLQ-C30 PF	286	9,7 [6,71; 16,01]	145	6,2 [4,67; 9,47]	<b>0,63 [0,446; 0,882]</b>	0,028
PROMIS Fatigue	286	9,3 [7,17; 16,64]	145	8,6 [4,18; 16,60]	0,72 [0,509; 1,011]	0,189

Kwestionariusz	VEN + AZA		PLC + AZA		Porównanie	p <sup>a</sup>
	N	Mediana [95% CL]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>EQ-5D-5L VAS</b>	286	10,7 [7,53;18,64]	145	3,9 [2,37; 7,40]	<b>0,55 [0,394; 0,768]</b>	<0,001

GHS – ogólny stan zdrowia (*global health status*); PF – domena funkcjonowania fizycznego (*physical functioning*); NE – nie do oszacowania (*not estimable*); VAS – skala wzrokowo-analogowa (*visual-analog scale*)

OKRES OBSERWACJI: Analiza I / OB: mediana 20,5 mies.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

### 6.1.7. Bezpieczeństwo

W grupie VEN + AZA istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów doświadczających AE związanych z leczeniem (VEN/PLC oraz AZA) oraz SAE ogółem i SAE  $\geq 3$ . stopnia. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka AE, AE  $\geq 3$ . stopnia, a także ryzyka zaprzestania terapii lub redukcji dawki z powodu AE. W obu grupach porównywalny był również odsetek zgonów z powodu AE, natomiast ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w grupie VEN + AZA było znamienne niższe niż w przypadku stosowania monoterapii AZA (Tabela 17).

Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że w grupie VEN + AZA istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń hematologicznych (tj. neutropenii i gorączki neutropenicznej) oraz infekcji. W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 18).

Zespół rozpadu guza wystąpił tylko u 3 pacjentów z grupy VEN + AZA, przy czym u wszystkich miał postać przemijających zmian biochemicznych, które ustąpiły po zastosowaniu leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego oraz suplementów wapnia, bez konieczności przerwania terapii (Tabela 19).

Tabela 17.  
Zdarzenia niepożądane dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A

Punkt końcowy	VEN + AZA	PLC + AZA	Porównanie		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
<b>AE</b>					
<b>AE ogółem</b>	283/283 (100)	144/144 (100)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
<b>AE <math>\geq 3</math>. stopnia</b>	279/283 (99)	139/144 (97)	1,02 [0,99; 1,06]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
<b>Zaprzestanie VEN / PLC z powodu AE</b>	68/283 (24)	29/144 (20)	1,19 [0,81; 1,75]	0,04 [-0,04; 0,12]	bd
<b>Przerwanie VEN / PLC z powodu AE</b>	204/283 (72)	82/144 (57)	<b>1,27 [1,08; 1,48]</b>	<b>NNH = 6 [4; 18]</b>	bd
<b>Redukcja dawki VEN / PLC z powodu AE</b>	7/283 (3)	6/144 (4)	0,59 [0,20; 1,73]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
<b>SAE</b>					
<b>SAE ogółem</b>	235/283 (83)	105/144 (73)	<b>1,14 [1,02; 1,27]</b>	<b>NNH = 9 [5; 60]</b>	bd

Punkt końcowy	VEN + AZA	PLC + AZA	Porównanie		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
<b>Zgony</b>					

OKRES OBSERWACJI: Analiza I / OB: mediana 20,5 mies;

a) W populacji ITT w grupie VEN +AZA odnotowano 161/286 (56) zgonów, a w grupie PLC + AZA 109/145 (75) (RR = 0,75 [0,65; 0,86]; NNT = 6 [4; 11]).

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 18.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A

AE szczegółowe	VEN + AZA	PLC + AZA	Porównanie		p <sup>a</sup>	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]		
<b>AE raportowane przez ≥20% pacjentów z którejkolwiek z grup</b>						
AE hematologiczne	Ogółem	236/283 (83)	100/144 (69)	<b>1,20 [1,06; 1,35]</b>	<b>NNH = 7 [4; 18]</b>	bd
	Trombocytopenia	130/283 (46)	58/144 (40)	1,14 [0,90; 1,44]	0,06 [-0,04; 0,16]	bd
	Neutropenia	119/283 (42)	42/144 (29)	<b>1,44 [1,08; 1,92]</b>	<b>NNH = 7 [4; 28]</b>	bd
	Gorączka neutropeniczna	118/283 (42)	27/144 (19)	<b>2,22 [1,54; 3,21]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>	bd
	Anemia	78/283 (28)	30/144 (21)	1,32 [0,91; 1,92]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
	Leukopenia	58/283 (21)	20/144 (14)	1,48 [0,93; 2,35]	0,07 [-0,01; 0,14]	bd
AE niehematologiczne	Nudności	124/283 (44)	50/144 (35)	1,26 [0,97; 1,64]	0,09 [-0,01; 0,19]	bd
	Zaparcie	121/283 (43)	56/144 (39)	1,10 [0,86; 1,40]	0,04 [-0,06; 0,14]	bd
	Biegunka	117/283 (41)	48/144 (33)	1,24 [0,95; 1,62]	0,08 [-0,02; 0,18]	bd
	Wymioty	84/283 (30)	33/144 (23)	1,30 [0,91; 1,84]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
	Hipokaliemia	81/283 (29)	41/144 (28)	1,01 [0,73; 1,38]	0,001 [-0,09; 0,09]	bd
	Obrzęk obwodowy	69/283 (24)	26/144 (18)	1,35 [0,90; 2,02]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
	Gorączka	66/283 (23)	32/144 (22)	1,05 [0,72; 1,52]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
	Zmęczenie	59/283 (21)	24/144 (17)	1,25 [0,81; 1,92]	0,04 [-0,04; 0,12]	bd
	Zmniejszenie apetytu	72/283 (25)	25/144 (17)	1,47 [0,97; 2,20]	<b>NNH = 12 [6; 1262]</b>	bd
	Infekcje ogółem	239/283 (84)	97/144 (67)	<b>1,25 [1,11; 1,42]</b>	<b>NNH = 5 [3; 11]</b>	bd
Zapalenie płuc	65/283 (23)	39/144 (27)	0,85 [0,60; 1,19]	-0,04 [-0,13; 0,05]	bd	
<b>AE ≥3. stopnia raportowane przez ≥5% pacjentów z którejkolwiek z grup</b>						
AE hematologiczne	Ogółem	233/283 (82)	98/144 (68)	<b>1,21 [1,07; 1,37]</b>	<b>NNH = 7 [4; 18]</b>	bd
	Trombocytopenia	126/283 (45)	55/144 (38)	1,17 [0,91; 1,49]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd
	Neutropenia	119/283 (42)	41/144 (28)	<b>1,48 [1,10; 1,98]</b>	<b>NNH = 7 [4; 23]</b>	bd
	Gorączka neutropeniczna	118/283 (42)	27/144 (19)	<b>2,22 [1,54; 3,21]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>	bd
	Anemia	74/283 (26)	29/144 (20)	1,30 [0,89; 1,90]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
	Leukopenia	58/283 (21)	17/144 (12)	<b>1,74 [1,05; 2,87]</b>	<b>NNH = 11 [6; 61]</b>	bd
AE niehematologiczne	Hipokaliemia	30/283 (11)	15/144 (10)	1,02 [0,57; 1,83]	0,002 [-0,06; 0,06]	bd
	Infekcje ogółem	180/283 (64)	74/144 (51)	<b>1,24 [1,03; 1,48]</b>	<b>NNH = 8 [4; 43]</b>	bd
	Zapalenie płuc	56/283 (20)	36/144 (25)	0,79 [0,55; 1,14]	-0,05 [-0,14; 0,03]	bd

AE szczegółowe	VEN + AZA	PLC + AZA	Porównanie		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
<b>SAE raportowane przez ≥5% pacjentów z którejkolwiek z grup</b>					
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	84/283 (30)	15/144 (10)	<b>2,85 [1,71; 4,75]</b>	<b>NNH = 5 [3; 8]</b>	bd
<b>Anemia</b>	14/283 (5)	6/144 (4)	1,19 [0,47; 3,02]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
<b>Neutropenia</b>	13/283 (5)	3/144 (2)	2,20 [0,64; 7,61]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
<b>Migotanie przedsionków</b>	13/283 (5)	2/144 (1)	3,31 [0,76; 14,46]	<b>NNH = 31 [15; 943]</b>	bd
<b>Zapalenie płuc</b>	47/283 (17)	32/144 (22)	0,75 [0,50; 1,12]	-0,06 [-0,14; 0,02]	bd
<b>Sepsa</b>	16/283 (6)	12/144 (8)	0,68 [0,33; 1,40]	-0,03 [-0,08; 0,03]	bd
<b>SAE ≥3. stopnia raportowane przez ≥5% pacjentów z którejkolwiek z grup</b>					
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	84/283 (30)	15/144 (10)	<b>2,85 [1,71; 4,75]</b>	<b>NNH = 5 [3; 8]</b>	bd
<b>Anemia</b>	14/283 (5)	6/144 (4)	1,19 [0,47; 3,02]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
<b>Neutropenia</b>	13/283 (5)	3/144 (2)	2,20 [0,64; 7,61]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
<b>Zapalenie płuc</b>	46/283 (16)	31/144 (22)	0,76 [0,50; 1,14]	-0,05 [-0,13; 0,03]	bd
<b>Sepsa</b>	16/283 (6)	12/144 (8)	0,68 [0,33; 1,40]	-0,03 [-0,08; 0,03]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I / OB: mediana 20,5 mies.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

**Tabela 19.**

**Zespół rozpadu guza (TLS) dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A**

TLS	VEN + AZA	PLC + AZA	Porównanie		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>TLS ogółem</b>	3/283 (1) <sup>a</sup>	0/144 (0)	3,57 [0,19; 68,72]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I / OB: mediana 20,5 mies.

a) U pacjentów wystąpiły przemijające zmiany biochemiczne, które ustąpiły po zastosowaniu leków urykozurycznych oraz suplementów wapnia i nie skutkowały koniecznością przerwania terapii.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

## 6.2. Badania obserwacyjne

W badaniu Morsia 2020 w grupie VEN + AZA w porównaniu z AZA wyższy był odsetek pacjentów uzyskujących CR + CRi, aczkolwiek ze względu na niewielką liczebność próby uzyskane wyniki obarczone są niepewnością (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Całkowita remisja dla porównania VEN + AZA vs AZA w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj HMA w badaniu Morsia 2020

Punkt końcowy	VEN + AZA	AZA	Porównanie		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>CR</b>	3/15 (20)	3/15 (20)	1,00 [0,24; 4,18]	0,00 [-0,29; 0,29]	bd
<b>CR+CRi</b>	9/15 (60)	3/15 (20)	<b>3,00 [1,01; 8,95]</b>	<b>NNT = 3 [2; 13]</b>	bd

OKRES INTERWENCJI: bd

CR – całkowita remisja (*complete response*); CRi – całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku (*complete response with incomplete blood count recovery*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

## 7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu oraz azacytydyny. Celem przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano również ostrzeżenia i środków ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych.

Ostatniego przeszukania alertów dokonano: 24 maja 2021 r.

### 7.1. Alerty bezpieczeństwa

#### Wenetoklaks

Na stronie agencji EMA, FDA oraz URPL nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania wenetoklaksu.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2011–2020 zgłoszono łącznie 15 439 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wenetoklaksu (ADR, *adverse drug reactions*). Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, a także zakażenia i zarażenia (Tabela 21).

#### Azacytydyna

Na stronie agencji EMA oraz URPL odnaleziono 1 komunikat dotyczący aktualizacji ulotki produktów leczniczych zawierających azacytydnę o często występujące działanie niepożądane, jakim jest gromadzenie się płynu wokół serca (wysięk osierdziowy) wskutek stosowania leku [16]. Z kolei na stronie FDA odnaleziono informację z 2019 r. o toczących się pracach w FDA nad oceną związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem azacytydyny a ryzykiem wystąpienia zespołu różnicowania (*differentiation syndrome*) [17].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1978–2020 zgłoszono łącznie 11 816 ADR związanych ze stosowaniem azacytydyny. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia krwi i układu limfatycznego, zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania, a także zakażenia i zarażenia (Tabela 21).

Tabela 21.

Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 24.05.2021 r.)

Kategoria	Wenetoklaks (2011-2021)	Azacytydyna (1978-2021)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 538	3 548
Zaburzenia sercowe	699	767
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	33	34
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	108	55
Choroby endokrynologiczne	20	28
Choroby oczu	182	89
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 106	1 677
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	6 364	3 099
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	221	270
Zaburzenia układu immunologicznego	250	199
Zakażenia i zarażenia	3 027	3 304
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	3 944	536
Badania laboratoryjne	2 853	1 840
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	1 215	605
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	756	390
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 020	1 437
Zaburzenia układu nerwowego	1 174	786
Ciąża, połóg i okołoporodowe	4	5
Zaburzenia psychiczne	472	210
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	565	552
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	72	39
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 240	1 274
Choroby skóry i tkanki podskórnej	735	951
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 561	47
Choroby naczyniowe	530	479

Wyniki przedstawiono bez względu na wskazanie, dawkę i postać farmaceutyczną.

## 7.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatów zawarte w aktualnych ChPL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.  
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<b>Wenetoklaks</b>
Venclyxto® [18]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza</u>: zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek i stosujących silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A. Należy zastosować profilaktykę opisaną w ChPL, a w razie potrzeby przerwać podawanie VEN.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia</u>: należy wykonywać badania krwi w czasie leczenia VEN, a w przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii zaleca się czasowo przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę leku.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu</u>: należy monitorować pacjentów pod kątem objawów zakażenia, a w przypadku jego wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie oraz w zależności od przypadku zmniejszyć lub czasowo przerwać terapię VEN.</li> <li>• <u>Nie należy podawać żywych szczepionek podczas leczenia VEN i po jego zakończeniu aż do czasu odbudowy komórek B.</u></li> <li>• <u>Ryzyko zmniejszenia skuteczności</u> podczas stosowania z induktorami CYP3A4.</li> <li>• <u>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas leczenia VEN.</u></li> </ul>
	<b>Azacetydina</b>
Azacitidine Accord®, Azacitidine Mylan®, Vidaza® [19–21]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej, w tym niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii, zwłaszcza w ciągu pierwszych 2. cykli</u>: należy wykonać pełną morfologię krwi aż do momentu zaobserwowania odpowiedzi lub toksyczności, co najmniej przed każdym cyklem leczenia. Po podaniu zalecanej dawki dla pierwszego cyklu należy obniżyć dawkę dla następnego cyklu lub opóźnić jej podanie w oparciu o wartość nadiru i odpowiedź hematologiczną. Należy zgłaszać każdy epizod gorączkowy oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia śpiączki wątrobowej i śmierci podczas leczenia AZA</u> u pacjentów z rozległymi przerzutami, zwłaszcza z początkowym stężeniem albuminy &lt;30 g/l; AZA jest przeciwwskazana u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny aż po niewydolność nerek i zgon</u>, zwłaszcza u pacjentów leczonych dożylnie AZA w terapii skojarzonej: należy poinstruować pacjentów o konieczności zgłaszania wystąpienia skąpomoczu i bezmoczu oraz ściśle obserwować pacjentów z niewydolnością nerek.</li> <li>• <u>Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby oraz oznaczyć stężenie kreatyniny i dwuwęglanów w surowicy</u>; pełną morfologię krwi należy wykonywać nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia.</li> <li>• <u>Zaleca się zachowanie ostrożności w stosowaniu AZA u pacjentów z chorobami serca i płuc w wywiadzie</u>, a w trakcie leczenia rozważyć przeprowadzenie oceny wydolności krążeniowo-oddechowej.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończonego zgonem</u>: w przypadku wystąpienia należy przerwać podawanie AZA oraz bezzwłocznie wdrożyć właściwe leczenie.</li> <li>• <u>Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza</u>: należy starannie monitorować pacjentów z dużym rozmiarem guza oraz podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.</li> </ul>



## 8. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł informacji naukowej odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych wraz z wnioskami autorów przedstawiono poniżej (Tabela 23), natomiast szczegółową ocenę wiarygodności wg skali AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.5).

**Tabela 23.**  
**Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych**

Akronim	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu / ograniczenia przeglądu	AMSTAR II
Guo 2020	Przegląd systematyczny z meta-analizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEN + HMA w leczeniu AML i MDS	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z AML lub MDS leczeni VEN + HMA</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, nRCT, badania kohortowe prospektywne i retrospektywne</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, ręczne przeszukanie czasopism Blood i Leukemia, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych</p> <p>Data ostatniego przeszukania: sierpień 2020 r.</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VEN +HMA (AZA lub DEC)</li> </ul>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> 13 (1059<sup>a</sup>)</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> Dodanie VEN do HMA może przynieść znaczące korzyści kliniczne pacjentom z AML i MDS, w tym w szczególności pacjentom z nowo rozpoznaną AML i MDS, dla których odsetki odpowiedzi na leczenie były wyższe niż w przypadku chorych z oporną/nawrotową AML. W zakresie bezpieczeństwa należy jednak zwrócić uwagę na potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wskutek stosowania terapii skojarzonej.</p>	Niska

Akronim	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu / ograniczenia przeglądu	AMSTAR II
<p><b>Agarwal 2021</b></p>	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz identyfikacji mechanizmów oporności na terapię opartą o VEN w leczeniu AML</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z AML <b>Metodyka:</b> bd <b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE (przez PubMed), Ovid EMBASE, ClinicalTrials.gov Data ostatniego przeszukania: bd <b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VEN+AZA</li> <li>• Inne terapie skojarzone z VEN</li> </ul>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> bd (bd) <b>Wyniki przeglądu:</b> Terapia skojarzona VEN+HMA oferuje korzyści starszym pacjentom z uprzednio nieleczoną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukującej. W badaniu rejestracyjnym fazy III (VIALE-A) uzyskano wyniki zbliżone do obserwowanych we wcześniejszych fazach, potwierdzając ogólną skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa VEN+AZA. Pytania dotyczące możliwości stosowania terapii opartej o VEN u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii z wykorzystaniem leków celowanych, takich jak inhibitory IDH i FLT pozostają nierozstrzygnięte. Obecnie toczy się również wiele badań klinicznych mających na celu poprawę wyników leczenia VEN+HMA ze zidentyfikowaną pierwotną i wtórną opornością na VEN.</p>	<p>Krytycznie niska</p>

DEC – decytabina; LDAC – niskodawkowa cytarabina (*low-dose cytarabine*)

a) W tym 934 pacjentów z AML (nowo rozpoznana i oporna/nawrotowa) i 125 z MDS.

b) W opracowaniu rozważano przeprowadzenie metaanalizy sieciowej (NMA, *network meta-analysis*), jednak ze względu na heterogeniczność badań przeprowadzenie wiarygodnego NMA uznano za niemożliwe.

c) Najlepsza terapia podtrzymująca, różna w zależności od kraju i może obejmować: hydroksymocznik, 6-merkaptopurynę, 6-tioguaninę, niskie dawki melfalanu, przetoczenia krwi, terapie przeciw zakażeniom.

d) W tym 2 dodatkowo włączone randomizowane lub nierandomizowane badania dodatkowe (wspierające dane dla VIALE-A).

## 9. Znaczenie kliniczne ocenianej interwencji

**Narzędzie:** Algorytm do oceny korzyści klinicznej wg ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, v. 1.1 [22]

**Metoda oceny:** Formularz nr 2a – ocena interwencji, których celem nie jest wyleczenie pacjenta i dla której pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu jest OS, a mediana OS w przypadku standardowego leczenia wynosi  $\leq 12$  mies.

**Zasady oceny:** Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. W przypadku progów HR dla poszczególnych GRADE, brany jest pod uwagę dolny przedział ufności, a nie wartość estymowana.

Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2a to 5/5, przy czym **zgodnie z wytycznymi ESMO, do rozważania szybkiej refundacji terapii wystarczające może być uzyskanie 4/5 punktów.**

**Wyniki:** W badaniu VIALE-A uzyskano wynik 4/5 punktów w skali ESMO-MCBS. Świadczy on o wysokiej korzyści klinicznej ze stosowania wenetoklaksu w terapii skojarzonej z azacytydyną i stanowi argument wspierający szybką refundację wenetoklaksu w populacji docelowej (Tabela 24).

Tabela 24.  
Ocena korzyści klinicznej dla terapii VEN + AZA na podstawie badania VIALE-A [7, 22]

Kryterium	VEN + AZA (VIALE-A)	
	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>GRADE 4</b>		
HR $\leq 0,65$ <u>O</u> RAZ zysk $\geq 3$ mies.	✓	HR = 0,66 [0,52; 0,85], zysk w przeżyciu = 5,1 mies.
Wzrost w 2-letnim przeżyciu $\geq 10\%$	-	Spełniono założenia GRADE 4
<b>GRADE 3</b>		
HR $\leq 0,65$ <u>O</u> RAZ zysk $\geq 2$ , $< 3$ mies.	-	Spełniono założenia GRADE 4
<b>GRADE 2</b>		
HR $\leq 0,65$ <u>O</u> RAZ zysk $\geq 1,5$ , $< 2$ mies.	-	Spełniono założenia GRADE 4
HR $> 0,65-0,70$ <u>O</u> RAZ zysk $\geq 1,5$ mies.	-	Spełniono założenia GRADE 4
<b>GRADE 1</b>		
HR $> 0,70$ <u>L</u> UB zysk $< 1,5$ mies.	-	Spełniono założenia GRADE 4
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej</b>	<b>4</b>	
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4<sup>a</sup></b>		
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	-	Brak różnic w jakości życia pomiędzy VEN + AZA a PLC + AZA
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie? <sup>a</sup>	-	Brak różnic w odniesieniu do toksyczności stopnia 3–4 pomiędzy VEN + AZA a PLC + AZA

Kryterium	VEN + AZA (VIALE-A)	
	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>Dodatkowe punkty<sup>b</sup></b>		<b>+0</b>
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej<sup>c</sup></b>		<b>4/5 (ISTOTNA KLINICZNIE)</b>

a) Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

b) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.

c) Należy przyznać jeszcze jeden dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (*plateau*) krzywej przeżycia oraz korzystny wpływ na OS w ciągu 5 lat.

## 10. Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że VEN + AZA jest terapią o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i spełniają kryteria proponowanego programu lekowego. Wyniki badania VIALE-A wskazują, że stosowanie VEN + AZA w porównaniu do PLC + AZA przyczynia się nie tylko do znamiennego statystycznie, ale również istotnego klinicznie wydłużenia przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń oraz zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących remisję choroby zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji. Ponadto zastosowanie terapii VEN + AZA pozwala na osiągnięcie pierwszej remisji (CR + CRi) znamienne statystycznie wcześniej niż w przypadku PLC + AZA. Przewaga schematu VEN + AZA nad PLC + AZA odzwierciedlała się również w głębokości uzyskiwanej remisji, o czym świadczą istotne statystycznie różnice na korzyść VEN + AZA w zakresie odsetka pacjentów z negatywizacją choroby resztkowej (MRD(-)). Dodatkowe istotne korzyści z leczenia VEN + AZA odnotowywane są również w zakresie uzyskiwania przez pacjentów niezależności od transfuzji czerwonych krwinek i/lub płytek krwi.

Dodanie VEN do schematu terapeutycznego zawierającego AZA nie powoduje pogorszenia jakości życia pacjentów, a co więcej pozwala na wydłużenie czasu do pogorszenia funkcjonowania fizycznego mierzonego kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 oraz wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia w skali wzrokowo-analogowej w porównaniu do PLC + AZA.

Profil bezpieczeństwa VEN + AZA jest zgodny z poznanym dotąd profilem dla pojedynczych substancji wchodzących w skład schematu, a częstość zdarzeń niepożądanych zgodna z oczekiwaniami dla osób w podeszłym wieku. Mimo iż w badaniu VIALE-A w grupie VEN + AZA odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia AE związanych z leczeniem, SAE ogółem i  $\geq 3$ . stopnia oraz przerwania terapii z powodu AE w porównaniu z PLC + AZA, nie przekładało się to na zwiększenie częstości zaprzestania przez pacjentów terapii z powodu AE oraz zgonów z powodu AE. W odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych, zastosowanie terapii VEN + AZA w porównaniu do PLC + AZA zwiększa jedynie ryzyko wystąpienia AE hematologicznych, tj. neutropenii, gorączki neutropenicznej i leukopenii oraz infekcji, w tym o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia oraz ciężkiej gorączki neutropenicznej, przy czym u większości pacjentów zdarzenia te były możliwe do opanowania, a obserwacje te były spójne z wcześniejszymi badaniami nad wenetoklaksem.

**Podsumowując, przeprowadzona analiza kliniczna oparta o wysokiej wiarygodności badanie VIALE-A wykazała, że dodanie VEN do AZA związane jest z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od zdarzeń, a także zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby, negatywizacji choroby resztkowej oraz uzyskania niezależności od transfuzji czerwonych krwinek i/lub płytek krwi, bez pogorszenia**

**jakości życia pacjentów i przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Tym samym terapię VEN + AZA należy uznać za innowacyjną i wysoce skuteczną opcję terapeutyczną, stanowiącą odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne dorosłych pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii, a powyższe wyniki przemawiają za jej szybką refundacją w populacji docelowej.**

## 11. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowania analizy klinicznej:

1. Do niniejszej analizy klinicznej włączono 1 badanie obserwacyjne (Morsia 2020), które przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa. Rozbieżności pomiędzy populacją docelową a populacją badania dotyczyły przede wszystkim rodzaju stosowanej interwencji (VEN w skojarzeniu z AZA lub DEC) oraz braku stwierdzenia czy i z jakich powodów pacjenci nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii. Dodatkowo badanie to cechowało się szeregiem ograniczeń metodologicznych, w tym małą liczebnością próby, porównaniem z historyczną grupą kontrolną oraz brakiem przedstawienia szczegółowych charakterystyk. Niemniej jednak, ze względu na fakt, iż jest to jedyne badanie opisujące skuteczność VEN + AZA w rzeczywistej praktyce klinicznej postanowiono go uwzględnić w niniejszej analizie klinicznej, przy czym przedstawione wyniki mają charakter jedynie uzupełniający.
2. W trakcie ekstrakcji danych z badań napotymano na rozbieżności w prezentacji wyników pomiędzy różnymi źródłami danych. W takiej sytuacji w analizie klinicznej prezentowano wynik o większej precyzji.



## 12. Dyskusja

Ostra białaczka szpikowa należy do grona chorób rzadkich (zapadalność <5 na 100 000 tys. osób), mimo to jest najczęściej diagnozowaną postacią ostrej białaczki i stanowi około 40% wszystkich zachorowań na białaczki [23]. Cechuje się agresywnym przebiegiem i nieleczona prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 mies. od momentu rozpoznania [24]. Pomimo obserwowanego w ostatnich latach postępu terapeutycznego AML, polegającego na opracowaniu nowoczesnych terapii celowanych i immunoterapii, a także poprawie w zakresie opieki paliatywnej, ogólne rokowanie pacjentów z AML pozostaje złe [25]. W szczególności dotyczy to osób w podeszłym wieku, o obniżonej sprawności ogólnej oraz z obecnością chorób współtowarzyszących, dla których z uwagi na stan zdrowia, jedyną możliwą opcją terapeutyczną jest zredukowana chemioterapia o ograniczonej skuteczności (azacytydyna, niskodawkowa cytarabina) lub leczenie wspomagające [24]. Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba zdrowotna (*clinical unmet need*) udostępnienia dla tej grupy chorych skutecznej terapii o umiarkowanej toksyczności, zwiększającej szansę na uzyskanie remisji oraz wydłużającej przeżycie całkowite.

Odpowiedź na ww. niezaspokojoną potrzebę stanowi wenetoklaks (Venclyxto®), dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2016 r., który w maju 2021 r. uzyskał rejestrację w leczeniu skojarzonym ze związkiem hipometylującym (azacytydana, decytabina) u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną z AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii [18]. Wenetoklaks jest inhibitorem antyapoptotycznego białka Bcl-2, którego mechanizm działania polega na ukierunkowywaniu zmienionych nowotworowo komórek na proces programowanej śmierci (apoptozy). O dużym potencjale klinicznym wnioskowanej terapii stanowi fakt, iż amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) w styczniu 2016 r. oraz lipcu 2017 r. przyznała wenetoklaksowi status terapii przełomowej w leczeniu AML (*breakthrough therapy*), natomiast w listopadzie 2018 r. dokonała przyspieszonej rejestracji wnioskowanej interwencji (*accelarated approval*) w leczeniu dorosłych z nowo zdiagnozowaną AML w wieku 75 lat i więcej lub niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, wyłącznie w oparciu nierandomizowane badania kliniczne fazy I/II [26–28]. Co istotne, status terapii przełomowej przyznawany jest interwencjom charakteryzującym się znacznymi korzyściami klinicznymi (pomimo dostępności jedynie wstępnych danych) w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych dedykowanych poważnym lub zagrażającym życiu schorzeniom. O wysokiej skuteczności terapii z wykorzystaniem wenetoklaksu świadczy również pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT z maja 2020 r. w sprawie finansowania wenetoklaksu we wskazaniu obejmującym ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowej, którą uzasadniono korzystnymi wynikami dostępnych dowodów naukowych, istotną statystycznie i klinicznie zwiększoną częstością uzyskiwania całkowitej remisji i wydłużeniem przeżycia całkowitego, a także zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej oraz obecnością niezaspokojonej potrzeby medycznej w zdefiniowanej zleceniem populacji [29].

W ramach niniejszej analizy klinicznej poddano ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną (VEN + AZA) w terapii uprzednio nieleczonych, dorosłych pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego. W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w tym 1 podwójne zaślepienie, randomizowane badanie fazy III porównujące schemat VEN + AZA względem PLC + AZA (VIALE-A) oraz 1 retrospektywną pracę ukierunkowaną na ocenę skuteczności VEN + HMA względem HMA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Morsia 2020). Badanie VIALE-A odzwierciedla warunki proponowanego programu lekowego, natomiast badanie Morsia 2020 uwzględnia populację szerszą, tj. obejmuje porównanie VEN w terapii dodanej do HMA, czyli AZA lub DEC, a ponadto nie podano informacji czy wszyscy pacjenci posiadali przeciwwskazania do standardowej chemioterapii indukującej. Tym niemniej, wyniki opisane w pracy Morsia 2020 na chwilę obecną stanowią jedyną dostępną informację o korzyściach ze stosowania VEN + AZA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że terapia VEN + AZA jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną AML, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii i cechującą się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Zgodnie z wynikami badania VIALE-A, stosowanie VEN + AZA w porównaniu do PLC + AZA prowadziło do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od zdarzeń oraz zwiększenia odsetka pacjentów z remisją choroby, co potwierdzono nie tylko w ocenie badacza, ale również w ocenie niezależnej komisji. Co więcej zastosowanie terapii VEN + AZA pozwoliło na osiągnięcie pierwszej remisji (CR + CRi) znamienne wcześniej niż w przypadku PLC + AZA, a na częstość uzyskiwanej remisji nie miały wpływu czynniki takie jak wiek, stan sprawności ogólnej, typ AML, ryzyko cytogenetyczne czy liczba blastów w szpiku. Również w badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej (Morsia 2020) obserwowano zwiększenie częstości uzyskiwania remisji u pacjentów leczonych VEN + AZA w porównaniu z historyczną grupą kontrolną otrzymującą monoterapię AZA. Dodatkowe istotne korzyści z leczenia VEN + AZA odnotowywane były w badaniu VIALE-A również w zakresie uzyskiwania przez pacjentów niezależności od transfuzji czerwonych krwinek i/lub płytek krwi oraz osiągania stanu negatywizacji choroby resztkowej, będącego niezależnym, korzystnym czynnikiem prognostycznym w AML. Opracowana w 2018 r. meta-analiza uwzględniająca 81 badań wykazała, że 5-letnie przeżycie całkowite pacjentów z negatywizacją MRD jest znacząco dłuższe niż u pacjentów ze stwierdzoną obecnością choroby resztkowej (68% vs 34%), podobnie jak 5-letnie przeżycie wolne od choroby (64% vs 25%) [30].

Wpływ terapii VEN + AZA w badaniu VIALE-A na poprawę przeżycia całkowitego i uzyskanie remisji był niezależny od charakterystyki wyjściowej, a zatem można uznać, że korzyści z terapii VEN + AZA dotyczą całej analizowanej populacji. Co istotne opisywane powyżej korzyści związane z intensyfikacją leczenia poprzez dodanie VEN do AZA nie były związane z pogorszeniem jakości życia, lecz nawet obserwowano wydłużenie czasu do pogorszenia funkcjonowania fizycznego mierzonego kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 oraz czasu do pogorszenia jakości życia w skali wzrokowo-analogowej wg kwestionariusza EQ-5D-5L u pacjentów leczonych VEN + AZA w porównaniu do

PLC + AZA w badaniu VIALE-A. Mając na uwadze istotne korzyści odnoszone przez pacjentów w zakresie wydłużania przeżycia przy braku negatywnego wpływu na jego jakość, schemat VEN + AZA spełnia kryteria terapii o wysokiej wartości klinicznej w ocenie przeprowadzonej z wykorzystaniem uznanej skali ESMO-MCBS, co przemawia za szybkim objęciem refundacją tej terapii [22].

Profil bezpieczeństwa schematu VEN + AZA był zgodny z poznanym dotąd profilem pojedynczych substancji wchodzących w skład schematu, a częstość zdarzeń niepożądanych zgodna z oczekiwaniami dla osób w podeszłym wieku. Mimo że w grupie VEN + AZA częściej niż w przypadku PLC + AZA obserwowano AE związane z leczeniem, AE  $\geq 3$ . stopnia oraz SAE ogółem, nie przekładało się to na zwiększenie częstości zgonów z powodu AE, a czas trwania terapii VEN + AZA był znacznie dłuższy niż PLC + AZA. Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu AE był również wyższy w grupie VEN + AZA, przy czym wg autorów badania było to spowodowane koniecznością zapewnienia odpowiedniego czasu na regenerację szpiku pacjentom uzyskującym CR, a odsetek chorych zaprzestających całkowicie terapii z powodu AE był porównywalny pomiędzy grupami. W odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych, terapia VEN + AZA w porównaniu do PLC + AZA zwiększała jedynie ryzyko zdarzeń hematologicznych i infekcji, w tym również  $\geq 3$ . stopnia, w szczególności neutropenii, gorączki neutropenicznej i leukopenii, co jest spójne z obserwacjami z wcześniejszych badań nad wenetoklaksem w PBL i AML [31, 32]. W ramach przeprowadzonej poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie odnaleziono żadnych alertów związanych z bezpieczeństwem terapii złożonej VEN + AZA.

**Podsumowując, terapia VEN + AZA jest wysoce innowacyjną i skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu AML. Dodanie VEN do standardu postępowania (AZA) u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii istotnie wydłuża przeżycie pacjentów oraz zwiększa prawdopodobieństwo remisji, w tym również głębokich remisji z potwierdzoną negatywnizacją choroby resztkowej, bez pogorszenia jakości życia oraz przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapii złożonej. Poprawa stanu zdrowia pacjentów ma charakter istotny klinicznie, co przemawia za szybką refundacją preparatu, będącego odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne populacji docelowej.**

## 13. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (2.2.2021).
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
3. [REDACTED]
4. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial.* 2019.
5. NICE. Quality assessment for case series. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
6. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:j4008.
7. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, i in. (2020) Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 383(7):617–629.
8. Potluri J, Xu T, Hong W-J, Mabry MH. (2017) Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of venetoclax combined with azacitidine versus azacitidine in treatment-naïve patients with acute myeloid leukemia. *JCO* 35(15\_suppl):TPS7069–TPS7069.
9. Pratz K, Panayiotidis P, Recher C. (2020) Delays in time to deterioration of health-related quality of life were observed in patients with acute myeloid leukemia receiving venetoclax in combination with azacitidine or in combination with low-dose cytarabine. *Blood* 136(1):33–35.
10. [REDACTED]
11. Morsia E, McCullough K, Joshi M, Cook J, Alkhateeb HB, Al-Kali A, Begna K, Elliott M, Hogan W, Litzow M, Shah M, Pardanani A, Patnaik M, Tefferi A, Gangat N. (2020) Venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia: Mayo Clinic series on 86 patients. *Am J Hematol* 95(12):1511–1521.
12. Guo Y, Liu B, Deng L, Qiao Y, Jian J. (2020) The efficacy and adverse events of venetoclax in combination with hypomethylating agents treatment for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hematology* 25(1):414–423.
13. Agarwal S, Kowalski A, Schiffer M, Zhao J, Bewersdorf JP, Zeidan AM. (2021) Venetoclax for the treatment of elderly or chemotherapy-ineligible patients with acute myeloid leukemia: a step in the right direction or a game changer? *Expert Review of Hematology* 14(2):199–210.
14. [REDACTED]
15. VENCLEXTA® (venetoclax tablets), for oral use Initial U.S. Approval: 2016. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/208573s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208573s023lbl.pdf) (15.2.2021).
16. EMA. Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 9-12 stycznia 2017 r.
17. FDA. (2019) Alert FDA. January - march 2019 | Potential signals of serious risks/new safety information identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
18. ChPL Venclyxto (Wenetoklaks). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf).
19. ChPL Azacitidine Accord (Azacytydyna). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-accord-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-accord-epar-product-information_pl.pdf) (28.8.2020).
20. ChPL Vidaza (Azacytydyna). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_pl.pdf) (28.8.2020).

21. ChPL Azacitidine Mylan (Azacytydyna). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-mylan-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-mylan-epar-product-information_pl.pdf) (28.8.2020).
22. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, Vries EGE de. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology* 28(10):2340–2366.
23. Seferyńska I, Warzocha K. (2014) Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 5(2):162–172.
24. Wierzbowska A. (2020) Wytyczne PTOK. Ostra białaczka szpikowa. PTOK Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_1.10.Ostra\\_bialaczka\\_szpikowa\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf).
25. Wiese M, Daver N. (2018) Unmet clinical needs and economic burden of disease in the treatment landscape of acute myeloid leukemia. *Am J Manag Care* 24(16 Suppl):S347–S355.
26. FDA approves venetoclax in combination for AML in adults. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults> (22.9.2020).
27. (2016) Venetoclax Receives 3rd Breakthrough Therapy Designation from the FDA for the Combination Treatment of Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia not Eligible for Standard Induction Chemotherapy. Dostęp: <https://news.abbvie.com/news/venetoclax-receives-3rd-breakthrough-therapy-designation-from-fda-for-combination-treatment-patients-with-untreated-acute-myeloid-leukemia-not-eligible-for-standard-induction-chemotherapy.htm> (22.9.2020).
28. (2017) FDA Grants Venetoclax Breakthrough Therapy Designation for Geriatric Patients With Acute Myeloid Leukemia. Dostęp: <https://ascopost.com/News/57879> (22.9.2020).
29. (2020) Rekomendacja AOTMiT. Opinia nr 48/2020 z dnia 7 maja 2020 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/082/REK/Rdtl\\_48\\_2020\\_Venclyxto\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/082/REK/Rdtl_48_2020_Venclyxto_MKP.pdf) (28.9.2020).
30. Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD, Hourigan CS, Huang X, Nogueras Gonzalez G, Hwang H, Qi X, Kantarjian H, Ravandi F. (2020) Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 6(12):1890.
31. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, Frankfurt O, Konopleva M, Wei AH, Kantarjian HM, Xu T, Hong W-J, Chyla B, Potluri J, Pollyea DA, i in. (2019) Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 133(1):7–17.
32. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J. (2018) Venetoclax-Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 378(12):1107–1120.

## 14. Spis tabel, wykresów i rysunków

### 14.1. Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO .....	12
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej .....	19
Tabela 3.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu VIALE-A na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	22
Tabela 4.	Skrócona charakterystyka pacjentów w badaniu VIALE-A .....	23
Tabela 5.	Skrócona charakterystyka pacjentów w badaniu Morsia 2020 .....	25
Tabela 6.	Przeżycie całkowite dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	26
Tabela 7.	Odsetek przeżyć całkowitych dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	26
Tabela 8.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	28
Tabela 9.	Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	28
Tabela 10.	Całkowita remisja dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	30
Tabela 11.	Odsetek pacjentów z remisją dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	30
Tabela 12.	Mediana czasu do uzyskania remisji oraz czasu trwania remisji dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	31
Tabela 13.	Średni czas do uzyskania remisji dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	31
Tabela 14.	Niezależność od transfuzji dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	33
Tabela 15.	Negatywizacja choroby resztkowej (MRD(-)) dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	33
Tabela 16.	Czas do pogorszenia jakości życia dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	33
Tabela 17.	Zdarzenia niepożądane dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	34
Tabela 18.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	35
Tabela 19.	Zespół rozpadu guza (TLS) dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	36
Tabela 20.	Całkowita remisja dla porównania VEN + AZA vs AZA w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj HMA w badaniu Morsia 2020 .....	37
Tabela 21.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 24.05.2021 r.) .....	39
Tabela 22.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów .....	40
Tabela 23.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych .....	42
Tabela 24.	Ocena korzyści klinicznej dla terapii VEN + AZA na podstawie badania VIALE-A [7, 22] .....	44
Tabela 25.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed) .....	56
Tabela 26.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Embase) .....	56
Tabela 27.	Wyniki wyszukiwania w The Cochrane Library .....	57
Tabela 28.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej naukowych dla VEN .....	57
Tabela 29.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu VIALE-A .....	63
Tabela 30.	Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych wg NICE .....	66
Tabela 31.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych .....	66
Tabela 32.	Średnia liczba transfuzji dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A .....	68
Tabela 33.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania VEN + HMA vs HMA w badaniu Morsia 2020 .....	68



Tabela 34.	Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach dla porównania VEN + HMA vs HMA w badaniu Morsia 2020 .....	68
Tabela 35.	Całkowita remisja dla porównania VEN + HMA vs HMA w populacji ogólnej badania Morsia 2020 .....	69
Tabela 36.	Czas do uzyskania remisji oraz czas trwania remisji dla porównania VEN + HMA vs HMA w badaniu Morsia 2020.....	69
Tabela 37.	Całkowita remisja dla porównania VEN + HMA vs HMA w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj HMA w badaniu Morsia 2020 .....	69
Tabela 38.	Odsetek pacjentów z MRD(-) u pacjentów CR + CRi dla porównania VEN + HMA vs HMA w badaniu Morsia 2020 .....	70
Tabela 39.	Ocena bezpieczeństwa dla porównania VEN + HMA w badaniu Morsia 2020.....	70
Tabela 40.	Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	71
Tabela 41.	Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	83
Tabela 42.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration .....	85
Tabela 43.	Formularz do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych wg NICE.....	89
Tabela 44.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne .....	89
Tabela 45.	Formularz do opisu charakterystyki badania .....	92
Tabela 46.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	93
Tabela 47.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	94

## 14.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Przeżycie całkowite dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A (analiza I / OB (mediana): 20,5 mies.).....	27
Wykres 2.	Przeżycie całkowite dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA – analiza w podgrupach z badania VIALE-A.....	27
Wykres 3.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A (Analiza I / OB (mediana): 20,5 mies.).....	29
Wykres 4.	Wyniki CR + CRi w podgrupach w badaniu VIALE-A .....	32
Wykres 5.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania VEN + HMA vs HMA w badaniu Morsia 2020..	69

## 14.3. Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań dla zgodnie z PRISMA.....	20
Rysunek 2.	Schemat dawkowania leków w badaniu VIALE-A .....	23







## Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

### B.1. Charakterystyka badań randomizowanych

VIALE-A				
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z azacytydyną u nieleczonych uprzednio pacjentów z ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do leczenia standardową terapią indukcyjną				
KRYTERIA WŁĄCZENIA				
1) wiek $\geq 18$ lat; 2) AML zdiagnozowana zgodnie z kryteriami WHO, uprzednio nieleczona; 3) pacjenci niekwalifikujący się do leczenia intensywną chemioterapią z któregośkolwiek z następujących powodów: wiek $\geq 75$ 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 wydechu pierwszosekundowa (FEV1) $\leq 65\%$ , klirens kreatyniny $\geq 30$ ml/min do $< 45$ ml/min, umiarkowane zaburzenia wątroby z bilirubiną całkowitą wynoszącą $> 1,5$ do $\leq 3,0$ x GGN lub jakakolwiek inna współistniejąca choroba, która w opinii lekarza wyklucza zastosowanie intensywnej chemioterapii; 4) oczekiwana długość życia pacjenta $\geq 12$ tyg.; 5) stan sprawności 0–2 dla pacjentów $\geq 75$ lat lub 0–3 dla pacjentów $< 75$ lat; 6) odpowiednie funkcjonowanie nerek (klirens kreatyniny $\geq 30$ ml/min) i wątroby (AspAT $\leq 3,0$ x GGN, AlAT $\leq 3,0$ x GGN, bilirubina $\leq 1,5$ x GGN lub $\leq 3,0$ x GGN dla pacjentów $< 75$ lat); 7) kobiety w wieku post-menopauzalnym (tj. $> 55$ lat z brakiem miesiączek przez co najmniej 12 mies. z wykluczeniem innych przyczyn medycznych lub $\leq 55$ i dodatkowo poziomem FSH $> 40$ IU/l) lub poddane trwałej sterylizacji lub stosujące uznane protokołem metody antykoncepcji w trakcie trwania badania i do 90 dni po zaprzestaniu leczenia; 8) mężczyźni aktywni seksualnie stosujący uznane protokołem metody antykoncepcji w trakcie trwania badania i do 90 dni po zaprzestaniu leczenia i zgoda na brak donacji spermy w tym okresie; 9) negatywny test ciążowy u kobiet w okresie skriningu i dniu rozpoczęcia badania; 10) wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu				
KRYTERIA WYKLUCZENIA				
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, czerwieńca 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 grejfrutów 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 <i>in situ</i> lub raka piersi <i>in situ</i> , 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				
POPULACJA		VEN + AZA	PLC + AZA	
Liczebność grupy		286	145	
Płeć męska [n (%)]		172 (60)	87 (60)	
Mediana (zakres)		76 (49–91)	76 (60–90)	
Wiek pacjentów w latach: [n (%)]	<75	112 (39)	58 (40)	
	$\geq 75$	174 (61)	87 (60)	
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG [n (%)]	0–1	157 (55)	81 (56)	
	2–3	129 (45)	64 (44)	
De novo		214 (75)	110 (76)	
Typ AML [n (%)]	Ogółem	72 (25)	35 (24)	
	Wtórna	MDS/CMML	46 (16)	26 (18)
	AML zw. z leczeniem	26 (9)	9 (6)	

VIALE-A		
AML związana ze zmianami mielodysplastycznymi [n (%)]		92 (32) 49 (34)
Liczba blastów w szpiku kostnym [n (%)]	<30%	85 (30) 41 (28)
	≥30–<50%	61 (21) 33 (23)
	≥50%	140 (49) 71 (49)
Ogółem		104 (36) 56 (39)
Kategoria ryzyka cytogenetycznego [n (%)] <sup>a</sup>	Niekorzystne	Del7 lub del7q 20 (7) 11 (8)
		Del5 lub del5q 46 (16) 22 (15)
		Złożony kariotyp <sup>b</sup> 75 (26) 36 (25)
Ogółem		182 (64) 89 (61)
Pośrednie	Normalny kariotyp	128 (45) 62 (43)
	Trisomia 8 <sup>c</sup>	13 (5) 10 (7)
Korzystne		0 (0) 0 (0)
Obecność mutacji somatycznych (n/N (%))	IDH1/IDH2	61/245 (25) 28/127 (22)
	FLT3 ITD/TKD	29/206 (14) 22/108 (20)
	NPM1	27/163 (17) 17/86 (20)
	TP53	38/163 (23) 14/86 (16)
Wyjściowa cytopenia stopnia ≥3	Anemia [n (%)]	88 (31) 52 (36)
	Neutropenia [n/N (%)]	206/286 (72) 90/144 (62)
	Trombocytopenia [n (%)]	145 (51) 73 (50)
Wyjściowa zależność od transfuzji <sup>d</sup> [n (%)]	Erytrocytów	144 (50) 76 (52)
	Trombocytów	68 (24) 32 (22)
≥2 powody braku kwalifikacji do intensywnej terapii [n (%)]		141 (49) 65 (45)
Uprzednie leczenie HMA w MDS [n (%)]		0 (0) 0 (0)
SCHEMAT BADANIA		
Układ badania	Równoległy; randomizacja 2:1	
Schemat leczenia w grupie badanej	<p><b>VEN:</b> doustnie, raz na dobę, 100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2. cyklu 1., a następnie 400 mg w kolejnych dniach 28-dniowego cyklu począwszy od dnia 4. oraz w każdym dniu następnego cyklu aż do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności<sup>d</sup></p> <p><b>AZA:</b> podskórnym lub dożylnie, 75 mg/m<sup>2</sup> p. c. w dniach 1–7 każdego 28-dniowego cyklu aż do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności<sup>e</sup></p>	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<p><b>PLC:</b> doustnie, raz na dobę, schemat podawania identyczny z VEN</p> <p><b>AZA:</b> podskórnym lub dożylnie, 75 mg/m<sup>2</sup> p. c. w dniach 1–7 każdego 28-dniowego cyklu aż do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności<sup>e</sup></p>	
Kointerwencje	Profilaktyka TLS (środek zmniejszający produkcję kwasu moczowego, odpowiednie nawodnienie), antybiotykoterapia lub inna profilaktyka przeciw zakażeniom (VEN + AZA: 83%, PLC + AZA: 81%)	
Okres interwencji	<p><b>VEN+AZA:</b> <u>czas trwania leczenia:</u> średnia (SD): 9,9 (8,25) mies., mediana (zakres): 7,6 (0,0–30,7) mies.</p> <p><u>liczba cykli:</u> średnia (SD): 8,8 (7,32); mediana (zakres): 7,0 (1,0–30,0)</p> <p><b>PLC + AZA:</b> <u>czas trwania leczenia:</u> średnia (SD): 6,7 (6,55) mies., mediana (zakres): 4,3 (0,1–24,0) mies.</p> <p><u>liczba cykli:</u> średnia (SD): 6,9 (6,53); mediana (zakres): 4,5 (1,0–26,0)</p>	
Okres obserwacji	<p><b>Analiza I:</b> mediana OB 20,5 (zakres: &lt;0,1–30,7) mies., data odcięcia (<i>cut off</i>): 04.01.2020 r.</p> <p>VEN + AZA: 20,7 (0,0–30,7) mies.</p> <p>PLC + AZA: 20,2 (0,2–28,8) mies.</p>	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	

VIALE-A	
<b>Randomizacja</b>	TAK, prawidłowa metoda, przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT), ze stratyfikacją ze względu na wiek (<75; ≥75) i region geograficzny (USA, Europa, Japonia, reszta świata)
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	TAK, prawidłowe (IRT)
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne zaślepienie
<b>Analiza wyników</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skuteczność: analiza ITT,</li> <li>Bezpieczeństwo: analiza mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę VEN lub AZA)</li> </ul>
<b>Utrata z badania (n(%))</b>	<p>Przerwanie badania: 173 (60%) vs 112 (77%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon: 161 (56%) vs 109 (75%),</li> <li>utrata z badania (<i>lost to follow-up</i>): 5 (2%) vs 2 (1%),</li> <li>wycofanie zgody: 7 (2%) vs 1 (1%)</li> </ul>
<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.3)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Kanada, Chiny, Europa, Izrael, Japonia, Korea Płd., RPA, Tajwan, Stany Zjednoczone)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie, Genentech
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<p>I-rzędowy PK: OS                      Pozostałe PK: remisje (CR, CR + CRi, CR + CRh), transfuzje, EFS, MRD(-), jakość życia, bezpieczeństwo</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.03.</p>

#### KOMENTARZ

-

CMML – przewlekła białaczka mielomonocytoza (*chronic myelomonocytic leukemia*); MDS – zespół mielodysplastyczny (*myelodysplastic syndrome*)

a) Zgodnie z wytycznymi NCCN 2016 (ver. 2)

a) Złożony kariotyp definiowany jako obecność ≥3 zaburzeń klonalności.

b) Lub dodatkowy chromosom 8.

c) Wyjściową zależność od transfuzji definiowano jako przeprowadzenie transfuzji w ciągu 8 tyg. przed pierwszą dawką VEN + AZA lub PLC +AZA.

d) Lub wycofania zgody na udział w badaniu lub spełnienie któregośkolwiek kryterium zaprzestania terapii zdefiniowanego protokołem.

## B.2. Charakterystyka badań obserwacyjnych

Morsia 2020			
Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyk klinicznej (RWD, <i>real world data</i> ), mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i przeżycia pacjentów z nowo rozpoznaną lub oporną/nawrotową AML leczonych VEN w skojarzeniu z HMA (azacytydyna, decytabina) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną poddaną monoterapii HMA.			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
1) pacjenci z nowo zdiagnozowaną lub oporną/nawrotową AML (klasyfikacja zgodnie z WHO 2016) leczeni terapią skojarzoną VEN i HMA (azacytydyna lub decytabina) w Mayo Clinic w okresie I 2017 – I 2020			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
1) leczenie nawrotów po allogenicznym przeszczepie szpiku			
POPULACJA <sup>a</sup>	VEN + HMA	HMA	
<b>Liczebność grupy</b>	44	56	
<b>Płeć męska [n (%)]</b>	27 (61)	38 (68)	
	<b>Mediana (zakres)</b>	73,5 (37–91)	76 (59–91)
<b>Wiek pacjentów</b>	<75 [n (%)]	bd	bd
	≥75 [n (%)]	bd	bd
<b>Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG [n (%)]</b>	0–1	32 (73)	bd
	2–3	10 (23)	bd

Morsia 2020			
		4	2 (5)      bd
Typ AML [n (%)]		<b>De novo</b>	17 (39)      34 (61)
	Wtórna	<b>Ogółem</b>	27 (61)      22 (39)
		<b>MDS/CMML</b>	20 (45)      21 (37)
		<b>AML zw. z leczeniem</b>	7 (16)      1 (2)
Liczba blastów w szpiku kostnym [n (%)]		<30%	bd      bd
		≥30–<50%	bd      bd
		≥50%	bd      bd
Kategoria ryzyka cytogenetycznego [n (%)] <sup>p</sup>		<b>Korzystne</b>	0 (0)      1 (2)
	Pośrednie	<b>Ogółem</b>	26 (59)      35 (62)
		<b>Normalny kariotyp</b>	18 (41)      bd
		<b>Trisomia 8</b>	bd      bd
	Niekorzystne	<b>Ogółem</b>	18 (41)      20 (36)
		<b>Del7 lub del7q</b>	bd      bd
		<b>Del5 lub del5q</b>	bd      bd
<b>Złożony kariotyp</b>		15 (34)      bd	
Obecność mutacji somatycznych [n/N (%)]		<b>IDH1/IDH2</b>	9 (21)      bd
		<b>FLT3</b>	10 (23)      bd
		<b>TP53</b>	9 (21)      bd
		<b>NPM1</b>	6 (14)      bd
Wyjściowa cytopenia stopnia ≥3 [n (%)]		<b>Anemia</b>	bd      bd
		<b>Neutropenia</b>	bd      bd
		<b>Trombocytopenia</b>	bd      bd
Wyjściowa zależność od transfuzji [n (%)]		<b>Erytrocytów</b>	bd      bd
		<b>Trombocytów</b>	bd      bd
		≥2 powody do braku kwalifikacji do intensywnej terapii [n (%)]	bd      bd
		Uprzednie leczenie HMA w MDS [n (%)]	5 (11)      bd
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	<b>VEN+HMA:</b>		
	1) <b>VEN + AZA</b> 15/44 (34%): dawka VEN dostosowana do profilaktyki przeciwgrzybiczej, końcowa dawka [mediana (zakres)]: 150 (50–400) mg <sup>c</sup> ; AZA: 75 mg/m <sup>2</sup> p.c. w dniach 1–7 każdego cyklu 2) <b>VEN + DEC</b> 29/44 (66%): dawka VEN dostosowana do profilaktyki przeciwgrzybiczej, końcowa dawka [mediana (zakres)]: 150 (50–400) mg <sup>c</sup> ; DEC: 20 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–5 każdego cyklu		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<b>HMA:</b>		
	1) <b>AZA</b> 15/56 (27): bd 2) <b>DEC</b> 41/56 (73): bd		
Kointerwencje [n (%)]	<b>VEN + HMA:</b> profilaktyka TLS (100%), profilaktyka przeciwgrzybiczna (86%), w tym posokonazol (34%), flukonazol (48%), worykonazol (5%) <b>HMA:</b> bd		
Okres interwencji	Liczba cykli [mediana (zakres)]: <b>VEN + HMA:</b> 4 (1–13) <b>HMA:</b> 4 (1–62)		
Okres obserwacji [mediana (zakres)]	<b>VEN + HMA:</b> 7 (1–23) mies. <b>HMA:</b> bd		
Data zbierania danych	<b>VEN + HMA:</b> I 2017 – I 2020 <b>HMA:</b> bd		
OCENA WIARYGODNOŚCI			

Morsia 2020	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IVC <sup>d</sup>
<b>Kierunek obserwacji</b>	Retrospektywny
<b>Testowana hipoteza</b>	nd
<b>Utrata z badania [n (%)]</b>	0 (0)
<b>Ocena wiarygodności wg NICE</b>	6/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednoośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	bd
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<p>I-rzędowy PK: bd                      Pozostałe PK: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie i remisje (CR, CR + CRh, CR + CRi), MRD(-), bezpieczeństwo</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd</p>
<b>KOMENTARZ</b>	
-	

a) Charakterystykę populacji przedstawiono tylko dla podgrupy pacjentów uprzednio nieleczonych.

b) Według kryteriów WHO. Dla grupy VEN + HMA przedstawiono również rozkład kategorii ryzyka cytogenetycznego wg kryteriów European Leukemia Net: rokowanie korzystne (11%), pośrednie (27%), niekorzystne (61%).

c) Dane łączne dla VEN + HMA.

d) Pracę Morsia 2020 zaprojektowano jako jednoramienne, retrospektywne dla VEN + HMA, w ramach którego w omówieniu wyników dla nowo zdiagnozowanych pacjentów przedstawiono również dane dla historycznej grupy kontrolnej leczonej HMA w tym samym ośrodku (Nanah 2017).

### B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2)

Tabela 29.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu VIALE-A

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	VIALE-A
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	VEN + AZA
Komparator:	PLC + AZA
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Pierwszorzędowy punkt końcowy: Przeżycie całkowite (OS)
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95% CI] = 0,66 [0,52; 0,85]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem		
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT), ze stratyfikacją ze względu na wiek (<75, ≥75) i region geograficzny (USA, Europa, Japonia, reszta świata).	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak różnic pomiędzy grupami	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. Stosowano PLC identycznie z interwencją.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT).	I
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane dostępne dla wszystkich uczestników badania (analiza ITT).	I
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite definiowano jako liczbę dni od randomizacji do momentu zgonu.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepiena.	<u>N</u>
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	Ocenę OS dokonano zgodnie z protokołem, przed odślepieniem.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pomiar I-rzędowego punktu końcowego odbywał się zgodnie z techniką i w czasie zdefiniowanym w protokole.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	-	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

## B.4. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych wg NICE

Tabela 30.  
Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Morsia 2020
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
<b>SUMA</b>		<b>6</b>

## B.5. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 31.  
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych

Domena	Guo 2020	Agarwal 2021	EUnetHTA 2020
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	NIE	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	NIE	NIE
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	TAK	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	Częściowo TAK	NIE	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE

Domena	Guo 2020	Agarwal 2021	EUnetHTA 2020
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizi	Nie przeprowadzono meta-analizi
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizi lub innej kumulacji wyników?	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizi	Nie przeprowadzono meta-analizi
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	TAK	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizi	Nie przeprowadzono meta-analizi
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	NIE
<b>DOMENY KRYTYCZNE:</b>	<b>1 x NIE</b>	<b>4 x NIE</b>	<b>1 x NIE</b>
<b>DOMENY NIEKRYTYCZNE:</b>	<b>2 x NIE</b>	<b>6 x NIE</b>	<b>3 x NIE</b>
<b>JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:</b>	<b>Niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Niska</b>

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

## Aneks C. Dodatkowe wyniki do analizy klinicznej

### C.1. Dodatkowe dane z badania VIALE-A

Tabela 32.  
Średnia liczba transfuzji dla porównania VEN + AZA vs PLC + AZA w badaniu VIALE-A

Rodzaj transfuzji	Analiza cząstkowa / mediana OB w mies.	VEN + AZA		PLC + AZA		p <sup>a</sup>
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

### C.2. Dodatkowe dane z badania Morsia 2020

Tabela 33.  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania VEN + HMA vs HMA w badaniu Morsia 2020

Punkt końcowy	VEN + HMA		HMA		Porównanie HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
OS	44	11 [8; 23]	56	9,5 [5; 13]	bd	0,56

OKRES INTERWENCJI: mediana (zakres) liczby cykli: VEN + HMA: 4 (1–13), HMA: 4 (1–62)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 34.  
Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach dla porównania VEN + HMA vs HMA w badaniu Morsia 2020

Punkt końcowy	Podgrupa	VEN + HMA		HMA		Porównanie HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
OS	CR + CRi(+)	22	17 [9; NR]	13	17 [4; 28]	bd	0,82
	CR + CRi(-)	22	3 [3; 8]	43	5 [3; 11]	bd	0,51
	MRD(+) z CR+CRi(+)	2	NR (bd) <sup>b</sup>	bd	bd	bd	bd
	MRD(-) z CR+CRi(+)	11	14 (6-NR) <sup>b</sup>	bd	bd	bd	bd
	allo-HSCT(+)	4	NR (9–NR) <sup>b</sup>	bd	bd	bd	bd

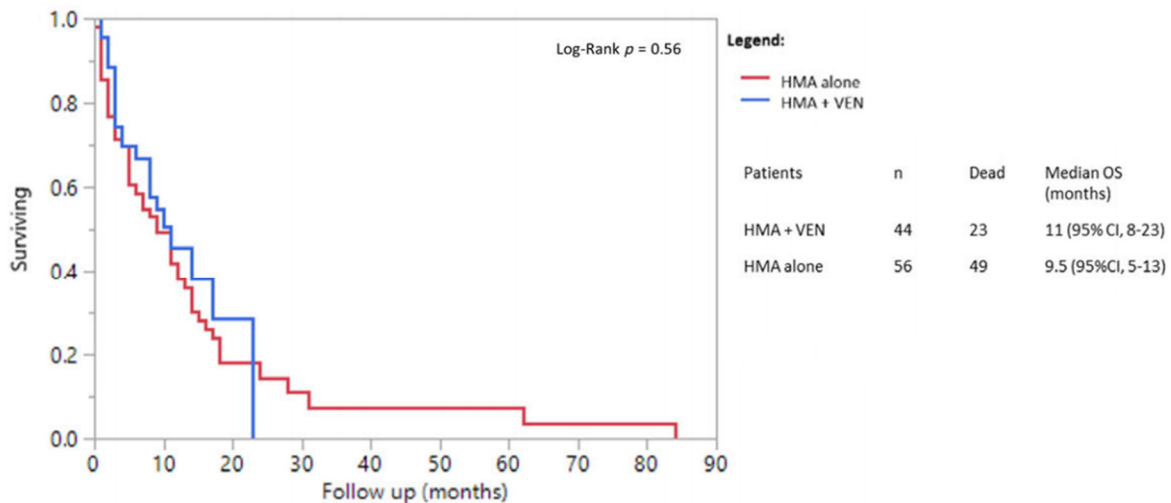
OKRES INTERWENCJI: mediana (zakres) liczby cykli: VEN + HMA: 4 (1–13), HMA: 4 (1–62)

allo-HSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); CR – całkowita remisja (*complete response*); CRi – całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku (*complete response with incomplete hematologic recovery*); CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją szpiku (*complete response with partial hematologic recovery*); MRD(-) – negatywizacja choroby resztkowej (*minimal residual disease*); NR – nie osiągnięto (*not reached*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Mediana (zakres).

**Wykres 5.**  
**Przeżycie całkowite (OS) dla porównania VEN + HMA vs HMA w badaniu Morsia 2020**



OKRES INTERWENCJI: mediana (zakres) liczby cykli: VEN + HMA: 4 (1–13), HMA: 4 (1–62).

**Tabela 35.**  
**Całkowita remisja dla porównania VEN + HMA vs HMA w populacji ogólnej badania Morsia 2020**

Punkt końcowy	VEN + HMA		HMA <sup>a</sup>		Porównanie		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
<b>CR</b>	8/44 (18)	10/56 (18)	1,02 [0,44; 2,36]	0,003 [-0,15; 0,16]	bd		
<b>CR + CRi</b>	22/44 (50)	13/56 (23)	<b>2,15 [1,23; 3,77]</b>	<b>NNT = 4 [3;13]</b>	<0,001		
<b>CR + CRh</b>	14/44 (32)	bd	bd	bd	bd		

OKRES INTERWENCJI: mediana (zakres) liczby cykli: VEN + HMA: 4 (1–13), HMA: 4 (1–62)

CR – całkowita remisja (*complete response*); CRi – całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku (*complete response with incomplete hematologic recovery*); CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją szpiku (*complete response with partial hematologic recovery*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

**Tabela 36.**  
**Czas do uzyskania remisji oraz czas trwania remisji dla porównania VEN + HMA vs HMA w badaniu Morsia 2020**

Punkt końcowy	VEN + HMA		HMA		Porównanie		p <sup>a</sup>
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95% CI]		
<b>TTBR</b>	bd <sup>a</sup>	2 (1–5)	bd	bd	bd	bd	
<b>DOR</b>	bd <sup>a</sup>	6 (1–20)	bd	bd	bd	bd	

OKRES INTERWENCJI: mediana (zakres) liczby cykli: VEN + HMA: 4 (1–13), HMA: 4 (1–62).

DOR – czas trwania remisji/odpowiedzi (*duration of remission/response*); TTBR – czas do najlepszej remisji/odpowiedzi (*time to best remission/response*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W publikacji nie zostało wyjaśnione czy podane czasy odnoszą się wyłącznie do pacjentów uzyskujących remisję (CR+CRi), czy uwzględniają również pacjentów z odpowiedziami częściowymi.

**Tabela 37.**  
**Całkowita remisja dla porównania VEN + HMA vs HMA w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj HMA w badaniu Morsia 2020**

Punkt końcowy	Rodzaj HMA	VEN + HMA		HMA		Porównanie		p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]				
<b>CR</b>	AZA	3/15 (20)	3/15 (20)	1,00 [0,24; 4,18]	0,00 [-0,29; 0,29]	bd	0,991		
	DEC	5/29 (17)	7/41 (17)	1,01 [0,36; 2,87]	0,002 [-0,18; 0,18]	bd			
<b>CR+CRi</b>	AZA	9/15 (60)	3/15 (20)	<b>3,00 [1,01; 8,95]</b>	<b>NNT = 3 [2; 13]</b>	bd	0,455		

Punkt końcowy	Rodzaj HMA	VEN + HMA	HMA	Porównanie		p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
	DEC	13/29 (45)	10/41 (24)	1,84 [0,94; 3,60]	0,20 [-0,02; 0,43]		bd

OKRES INTERWENCJI: mediana (zakres) liczby cykli: VEN + HMA: 4 (1–13), HMA: 4 (1–62)

Kolorem niebieskim zaznaczono wyniki w populacji zgodnej z zakresem analizy.

CR – całkowita remisja (*complete response*); CRi – całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku (*complete response with incomplete blood count recovery*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Wartość p dla testu interakcji.

Tabela 38.

Odsetek pacjentów z MRD(-) u pacjentów CR + CRi dla porównania VEN + HMA vs HMA w badaniu Morsia 2020

Punkt końcowy	VEN + HMA	HMA	Porównanie		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>MRD (-) u pacjentów z CR + CRi</b>	11/13 <sup>b</sup> (85)	bd	bd	bd	bd

OKRES INTERWENCJI: mediana (zakres) liczby cykli: VEN + HMA: 4 (1–13), HMA: 4 (1–62).

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Ocena MRD została przeprowadzona u 13 z 22 pacjentów, którzy uzyskali CR + CRi.

Tabela 39.

Ocena bezpieczeństwa dla porównania VEN + HMA w badaniu Morsia 2020

Punkt końcowy	VEN + HMA	
	n/N (%)	
<b>Bezpieczeństwo ogółem</b>		
<b>Zgony ogółem</b>	18/44 (41)	
<b>Zaprzestanie terapii z powodu AE</b>	9/44 (20)	
<b>Przerwanie terapii VEN</b>	11/44 (25)	
<b>Redukcja dawki VEN</b>	31/44 (70)	
<b>Redukcja dawki HMA</b>	7/44 (16)	
<b>Redukcja dawki VEN i HMA</b>	3/44 (7)	
<b>AE stopnia 3. lub 4.</b>		
	<b>Ogółem</b>	
	17/44 (39)	
<b>Infekcje</b>	<b>Zapalenie płuc</b>	8/44 (18)
	<b>Bakteriemia i sepsa</b>	6/44 (14)
	<b>Zapalenie tkanki łącznej</b>	1/44 (2)
	<b>Inwazyjne zakażenie grzybicze</b>	2/44 (5)
	<b>Niewydolność serca</b>	5/44 (11)
	<b>Krwotoki</b>	4/44 (9)
	<b>Niewydolność nerek</b>	2/44 (5)
	<b>TLS</b>	2/44 (5)

OKRES INTERWENCJI: mediana (zakres) liczby cykli: VEN + HMA: 4 (1–13).

## Aneks D. Badania wykluczone

**Tabela 40.**  
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
1.	Bilbao-Sieyro 2020	Interwencja	Brak ocenianej interwencji VEN+AZA	BCL2 Expression at Post-Induction and Complete Remission Impact Outcome in Acute Myeloid Leukemia.	Diagnostics (Basel). 2020 Dec 4;10(12):1048. doi: 10.3390/diagnostics10121048.
2.	EUCTR2019-003117-33-PL	Interwencja	Interwencja: VEN + AZA + pewonedistat	A clinical study to compare the effectiveness and safety of pevonedistat, venetoclax, and azacitidine versus venetoclax plus azacitidine in adults with acute myeloid leukemia who cannot undergo intensive chemotherapy	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003117-33-PL">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003117-33-PL</a> . 2020;:
3.	NCT04748848 2021	Interwencja	Niezgodna interwencja (CC-90011+VEN+AZA)	A Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy Study of CC-90011 in Combination With Venetoclax and Azacitidine in R/R Acute Myeloid Leukemia and Treatment-naive Participants Not Eligible for Intensive Therapy	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04748848">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04748848</a> . 2021;:
4.	Masarova 2021	Interwencja	Brak ocenianej interwencji VEN+AZA w I linii leczenia	Single-center experience with venetoclax combinations in patients with newly diagnosed and relapsed AML evolving from MPNs.	Blood Adv. 2021 Apr 27;5(8):2156-2164. doi:10.1182/bloodadvances.2020003934.
5.	Sandhu 2020	Interwencja	Ocena skuteczności allo-HCT po terapii VEN + HMA	Outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation after venetoclax and hypomethylating agent therapy for acute myelogenous leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Aug 29;S1083-8791(20)30542-5..
6.	Tian 2020	Język publikacji	J. chiński	[Venetoclax combined with azacitidine in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia or myeloid sarcoma: Three cases reports and literature review].	Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2020 Aug 14;41(8):694-696.
7.	Short 2020	Komparator	Brak informacji o rodzaju stosowanego HMA	Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia.	Blood Adv. 2020 Nov 24;4(22):5681-5689. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003120
8.	Pollyea 2020	Komparator	Niezgodne komparatory (CT o wysokiej intensywności)	Characteristics and outcomes of newly diagnosed acute myeloid leukemia patients receiving venetoclax combinations vs othertherapies: Results from the AML real world evidence (ARC)initiative	Blood. 2020;136:26-28
9.	Salhotra 2021	Komparator	Niezgodny komparator (CPX-351)	Outcome of secondary acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agent plus venetoclax (HMA-Ven) or liposomal daunorubicin-cytarabine (CPX-351).	Am J Hematol. 2021 Mar 14. doi: 10.1002/ajh.26157.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
10.	Begna 2021	Komparator	Niezgodny komparator (HMA±inne leki, brak wyn ków w podgrupie otrzymującej monoterapię AZA)	Acute myeloid leukemia after age 70 years: A retrospective comparison of survival following treatment with intensive versus HMA ± venetoclax chemotherapy.	Am J Hematol. 2021 Apr 1;96(4):E108-E111. doi: 10.1002/ajh.26112.
11.	Abbott 2020	Komparator	Niezgodny komparator (intensywna chemioterapia indukująca)	The propriety of upgrading responses to venetoclax + azacitidine in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia.	Leuk Lymphoma. 2020 Dec 30;1-9. doi: 10.1080/10428194.2020.1864358.
12.	Agarwal 2019	Metodyka	Analiza dodatkowa do NCT02203773 i NCT02287233	Optimizing venetoclax dose in combination with low intensive therapies in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: An exposure-response analysis.	Hematol Oncol. 2019 Oct;37(4):464-473.
13.	Taniguchi 2021	Metodyka	Badanie nRCT jednoramienne: NCT02265731	Venetoclax in combination with azacitidine in Japanese patients with acute myeloid leukaemia: phase 1 trial findings.	Jpn J Clin Oncol. 2021 Mar 13;hyab018. doi: 10.1093/jjco/hyab018.
14.	Winters 2019	Metodyka	Badanie nRCT porównawcze: VEN+AZA (off-label) vs VEN+AZA (in trial)	Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia.	Blood Adv. 2019 Oct 22;3(20):2911-2919.
15.	DiNardo 2018	Metodyka	Badanie nRCT: VEN + AZA/DEC (NCT02203773)	Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study.	Lancet Oncol. 2018 Feb;19(2):216-228.
16.	DiNardo 2019	Metodyka	Badanie nRCT: VEN + AZA/DEC (NCT02203773)	Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia.	Blood. 2019 Jan 3;133(1):7-17.
17.	Pollyea 2020	Metodyka	Badanie nRCT: VEN + AZA/DEC (NCT02203773)	Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: long term follow-up from a Phase 1b study.	Am J Hematol. 2020 Oct 29.
18.	Wei 2019	Metodyka	Badanie nRCT: VEN + LDAC (NCT02287233)	Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study.	J Clin Oncol. 2019 May 20;37(15):1277-1284
19.	Aldoss 2019	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne - cel ocena zastosowania leczenia przeciwnowotworowego u leczonych VEN + HMA	Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents.	Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):4043-4049.
20.	Senapati 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne (seria przypadków, n = 7)	Venetoclax and azacitidine (VenAZA) combination therapy in young unfit patients with AML: a perspective from a developing country.	Leuk Lymphoma. 2021 Jan 15:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1867724.
21.	Tremblay 2020	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne (VEN + HMA, tylko u 1 pacjenta w ramach HMA (AZA))	Venetoclax and hypomethylating agent combination therapy in acute myeloid leukemia secondary to a myeloproliferative neoplasm.	Leuk Res. 2020 Nov;98:106456.
22.	Aldoss 2019	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN + HMA	Venetoclax and hypomethylating agents in TP53-mutated acute myeloid leukaemia.	Br J Haematol. 2019 Oct;187(2):e45-e48.



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
23.	Aldoss 2020	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN + HMA	Venetoclax and hypomethylating agents in FLT3-mutated acute myeloid leukemia.	Am J Hematol. 2020 Jul 6.
24.	Lachowicz 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN + HMA	Impact of splicing mutations in acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agents combined with venetoclax.	Blood Adv. 2021 Apr 27;5(8):2173-2183. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004173
25.	Otoukesh 2020	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN + HMA	The efficacy of venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia with extramedullary involvement.	Leuk Lymphoma. 2020 Aug;61(8):2020-2023.
26.	Diao 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN+AZA/LDAC	Incidence of tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing low-intensity induction with venetoclax.	Am J Hematol. 2021 Mar 1;96(3):E65-E68. doi: 10.1002/ajh.26060. Epub 2020 Dec 14.
27.	Vazquez 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN+AZA/LDAC	Venetoclax combination therapy induces deep AML remission with eradication of leukemic stem cells and remodeling of clonal haematopoiesis.	Blood Cancer J. 2021 Mar 19;11(3):62. doi: 10.1038/s41408-021-00448-w.
28.	Arslan 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN+HMA	Outcomes of therapy with venetoclax combined with a hypomethylating agent in favorable-risk acute myeloid leukemia.	Am J Hematol. 2021 Mar 1;96(3):E59-E63. doi: 10.1002/ajh.26057. Epub 2020 Dec 8.
29.	Feld 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN+HMA	Safety and Efficacy: Clinical Experience of Venetoclax in Combination With Hypomethylating Agents in Both Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Advanced Myeloid Malignancies.	Hemasphere. 2021 Mar 9;5(4):e549. doi: 10.1097/HS9.0000000000000549. eCollection 2021 Apr.
30.	Othman 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN+HMA	Rebound thrombocytosis is associated with response in AML patients treated with venetoclax and hypomethylating agents.	Am J Hematol. 2021 May 1;96(5):E140-E143. doi: 10.1002/ajh.26117. Epub 2021 Feb 18.
31.	Pelcovits 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN+HMA	Tumor lysis syndrome risk in outpatient versus inpatient administration of venetoclax and hypomethylators for acute myeloid leukemia.	Support Care Cancer. 2021 Mar 4. doi: 10.1007/s00520-021-06119-7.
32.	Rausch 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN+HMA	Duration of cytopenias with concomitant venetoclax and azole antifungals in acute myeloid leukemia.	Cancer. 2021 Apr 1. doi: 10.1002/cncr.33508.
33.	Apel 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN+HMA/LDAC	Venetoclax combinations induce high response rates in newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia patients ineligible for intensive chemotherapy in routine practice.	Am J Hematol. 2021 Apr 9. doi: 10.1002/ajh.26190.
34.	Shahswar 2021	Metodyka	Badanie RWD jednoramienne: VEN+HMA/LDAC	Risk of tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax-containing regimens without dose ramp-up.	Ann Hematol. 2021 Feb;100(2):595-599. doi: 10.1007/s00277-020-04181-5. Epub 2020 Jul 23.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
35.	Spinner 2020	Metodyka	Ocena platformy służącej do identyfikacji wrażliwości na leki	Ex vivo drug screening defines novel drug sensitivity patterns for informing personalized therapy in myeloid neoplasms.	Blood Adv. 2020 Jun 23;4(12):2768-2778.
36.	Lachowiec 2020	Populacja	Brak szczegółowych informacji odnośnie zakwalifikowanej do badania populacji - brak możliwości oceny czy pacjenci z grup VEN + HMA oraz HMA to chorzy niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii	Outcomes of older patients with NPM1-mutated AML: current treatments and the promise of venetoclax-based regimens.	Blood Adv. 2020 Apr 14;4(7):1311-1320
37.	ACTRN126190002 80101	Populacja	Pacjenci w stanie remisji po intensywnej chemioterapii	AML M22/D2-The International acute myeloid leukaemia (AML) platform consortium (IAPC) trial is a randomised, multi-arm study platform to compare the efficacy of experimental therapies versus standard of care in subjects with acute myeloid leukaemia in first complete remission. Domain 2 is investigating the safety and efficacy of Venetoclax as a maintenance therapy alone or in combination with low dose cytarabine (LDAC)	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000280101">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000280101</a> . 2019;:
38.	Tiong 2020	Populacja	Pacjenci z AML z NPM1/MRD(+) po uprzednim leczeniu	Venetoclax induces rapid elimination of NPM1 mutant measurable residual disease in combination with low-intensity chemotherapy in acute myeloid leukaemia.	Br J Haematol. 2020 May 26.
39.	Bewersdorf 2020	Populacja	Pacjenci z oporną/nawrotową AML	Venetoclax as monotherapy and in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine in relapsed and treatment refractory acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis.	Haematologica. 2020 Nov 1;105(11):2659-2663. doi: 10.3324/haematol.2019.242826.
40.	Lou 2020	Populacja	Pacjenci z uprzednio leczonym AML	Efficacy and predictive factors of venetoclax combined with azacitidine as salvage therapy in advanced acute myeloid leukemia patients: A multicenter retrospective study.	Leuk Res. 2020 Apr;91:106317.
41.	Azizi 2020	Populacja	Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi	Venetoclax and hypomethylating agent therapy in high risk myelodysplastic syndromes: a retrospective evaluation of a real-world experience.	Leuk Lymphoma. 2020 Nov;61(11):2700-2707. doi: 10.1080/10428194.2020.1775214. Epub 2020 Jun 16.
42.	Gangat 2021	Populacja	Pacjenci z zespołami mieloproliferacyjnymi	Venetoclax with azacitidine or decitabine in blast-phase myeloproliferative neoplasm: a multicenter series of 32 consecutive cases.	Am J Hematol. 2021 Apr 12. doi: 10.1002/ajh.26186.
43.	Pollyea 2020	Typ publikacji	Abstrakt dla badania RWD porównującego allo-HSCT vs jego brak u pacjentów leczonych VEN+AZA	Allogeneic transplant improves aml outcomes compared to maintenance venetoclax and azacitidine following response to initial venetoclax and azacitidine therapy	Blood. 2020;136:24
44.	Gutman 2020	Typ publikacji	Abstrakt dla jednoramiennego nRCT dla VEN+AZA	Venetoclax and azacitidine for newly diagnosed non-elderly adult patients with acute myeloid leukemia and adverse risk features	Blood. 2020;136:9
45.	Sartor 2020	Typ publikacji	Abstrakt dla opisu serii przypadków (n=3)	Promising Management of Early Molecular Relapse with Venetoclax and Hypomethylating Agents in NPM1-Positive Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Case Series	Haematologica. 2020;105:S96-S97

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
46.	Tenneti 2020	Typ publikacji	Abstrakt dla przeglądu systematycznego	Novel combination drug regimens using hypomethylating agents in treatment of elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia	Blood. 2020;136:29-30
47.	Rieger 2020	Typ publikacji	Abstrakt dla RWD dla porównania VEN+HMA vs HMA (brak informacji o odsetku pacjentów stosujących AZA)	Efficacy of hypomethylating agents and Venetoclax in unfit patients with acute myeloid leukemia	Swiss medical weekly. 2020;150:17S-
48.	Rivera 2020	Typ publikacji	Abstrakt dla RWD dla porównania VEN+HMA vs HMA (brak informacji o odsetku pacjentów stosujących AZA)	Implications of ras mutational status in subsets of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) across therapy groups	Blood. 2020;136:20-22
49.	Hammond 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD jednoramiennego VEN+HMA	Response patterns and MRD by flow cytometry and NGS in patients with mutant-IDH acute myeloid leukemia treated with venetoclax in combination with hypomethylating agents	Blood. 2020;136:35-36
50.	Kennedy 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD jednoramiennego VEN+HMA	Hypomethylating agents in combination with venetoclax as a bridge to allogeneic transplant in acute myeloid leukemia	Blood. 2020;136:32-33
51.	Eckert 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania VIALE-A (brak nowych danych)	Venetoclax exposure-efficacy and exposure-safety relationships in subjects with treatment-naïve acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy	Blood 2020;136(suppl.1):52
52.	DiNardo 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania VIALE-A (brak nowych danych)	AML-063: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Venetoclax with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Therapy-Viale-A	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2020;20:S179-
53.	Jonas 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania VIALE-A (brak nowych danych)	CYP3A4 inhibitors and impact of these agents on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine on the VIALE-A study	Blood 2020;136(suppl.1):50-52
54.	Konopleva 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania VIALE-A (brak nowych danych)	Results of venetoclax and azacitidine combination chemotherapy in ineligible untreated patients with acute myeloid leukemia with FLT3 mutations	Blood 2020;136(suppl.1):8-10
55.	Pollyea 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania VIALE-A (brak nowych danych)	Results of venetoclax and azacitidine combination in chemotherapy ineligible untreated patients with acute myeloid leukemia with IDH 1/2 mutations	Blood 2020;136(suppl.1):5-7
56.	Pratz 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania VIALE-A (brak nowych danych)	Cytopenia management in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study	Blood 2020;136(suppl.1):51-53
57.	Pratz 2021	Typ publikacji	Abstrakt do badania VIALE-A (brak nowych danych)	Measurable residual disease response in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and azacitidine	J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 7018)
58.	Westley T 2018	Typ publikacji	Abstrakt do porównania pośredniego (ITC) VEN + LDAC vs GLAS + LDAC	Comparative effectiveness of combination glasdeg b+ low-dose cytarabine (GLAS+LDAC) vs combination venetoclax + low-dose cytarabine (VEN+LDAC) among older acute myeloid leukemia (AML) patients ineligible for intensive chemotherapy (NIC): indirect treatment comparison (ITC) methods	Blood. 2018;132:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
59.	Tremblay 2019	Typ publikacji	Abstrakt do porównania pośredniego (ITC): VEN + LDAC vs GLAS + LDAC vs DEC	Indirect comparative effectiveness of treatments for older acute myeloid leukemia (AML) patients ineligible for intensive chemotherapy (NIC): Combinations glasdegib + low-dose cytarabine (GLAS+LDAC) vs decitabine or venetoclax + LDAC	British Journal of Haematology. 2019;185:39
60.	Wolach 2020	Typ publikacji	Abstrakt do RWD jednoramiennego	First results from a nationwide prospective non-interventional study of venetoclax-based 1st line therapies in patients with acute myeloid leukemia (AML)-revive study	Blood. 2020;136:27-28
61.	Arslan 2020	Typ publikacji	Abstrakt do RWD jednoramiennego VEN+HMA	Outcomes of therapy with venetoclax combined with hypomethylating agents in favorable-risk acute myeloid leukemia (AML)	Blood. 2020;136:41-42
62.	Coltoff 2020	Typ publikacji	Abstrakt do RWD jednoramiennego VEN+HMA	Minimal residual disease eradication with venetoclax in acute myeloid leukemia	Blood. 2020;136:12-14
63.	Donnellan 2020	Typ publikacji	Abstrakt do RWD jednoramiennego VEN+HMA	Use of venetoclax (VEN) and hypomethylating agents (HMA) in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) in the United States (US)-real world (RW) response, treatment duration, dose and schedule modifications	Blood. 2020;136:11-12
64.	Todisco 2020	Typ publikacji	Abstrakt do RWD jednoramiennego VEN+HMA/LDAC (wyniki wyłącznie dla pacjentów z oporną/nawrotową AML)	Italian observational study on real-life use of venetoclax in acute myeloid leukemia (Avalon study): Results of interim analysis on relapsed/refractory patients	Blood. 2020;136:37-38
65.	Winters 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania NCT03466294	Venetoclax and azacitidine for older newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia: A single-institution pilot study using measurable residual disease to guide therapy	Blood. 2019;134:
66.	Sandhu 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Sandhu 2020	A retrospective study of venetoclax-based salvage regimen as a bridge to allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in high-risk acute myeloid leukemia (AML) patients	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25:S102-S103
67.	Short 2020	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Short 2020	Prognostic and therapeutic implications of mutant tp53 variant allelic frequency in adults with newly diagnosed tp53-mutated acute myeloid leukemia	Blood. 2020;136:33-34
68.	Abbott 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	How median follow-up time informs survival outcomes: Lessons from a trial of acute myeloid patients treated with venetoclax and azacitidine	Blood. 2019;134:
69.	Di Nardo 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	Durable response with venetoclax in combination with decitabine or azacitidine in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML)	HemaSphere. 2018;2:719-720
70.	DiNardo 2015	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	A phase 1B study of venetoclax (Abt-199/GDC-0199) in combination with decitabine or azacitidine in treatment-naive patients with acute myelogenous leukemia who are <U+2265> to 65 years and not eligible for standard induction therapy	Blood. 2015;126:327
71.	DiNardo 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	Updated safety and efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia	Blood. 2017;130:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
72.	Dinardo 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	Durable response with venetoclax in combination with decitabine or azacitadine in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML)	Journal of Clinical Oncology. 2018;36:
73.	Dugan 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	Bone marrow cellularity and recovery of blood counts after venetoclax and azacitidine in elderly acute myeloid leukemia patients unfit for induction chemotherapy	Blood. 2017;130:
74.	NCT02203773	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	Study of ABT-199 (GDC-0199) in combination with azacitidine or decitabine (chemo combo) in subjects with acute myelogenous leukemia (AML)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203773">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203773</a> . 2014;:
75.	Pollyea 2016	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	Results of a phase 1B study of venetoclax plus decitabine or azacitidine in untreated acute myeloid leukemia patients >65 years ineligible for standard induction therapy	Haematologica. 2016;101:44
76.	Pollyea 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	Venetoclax (Ven) with azacitidine (Aza) for untreated elderly acute myeloid leukemia (AML) patients (Pts) unfit for induction chemotherapy: single center clinical experience and mechanistic insights from correlative studies	Blood. 2017;130:
77.	Pratz K 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	Safety and efficacy of venetoclax (VEN) in combination with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients (>=65 years) with acute myeloid leukemia (AML)	Haematologica. 2017;102:175-176
78.	Lin 2016	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02287233	Phase 1B/2 study of venetoclax with low-dose cytarabine in treatment-naive patients aged >65 years with acute myelogenous leukemia	Haematologica. 2016;101:374
79.	Lin 2016	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02287233	Phase 1b/2 study of venetoclax with low-dose cytarabine in treatment-naive patients age >65 with acute myelogenous leukemia	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
80.	Wei 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02287233	Phase 1/2 study of venetoclax with low-dose cytarabine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy: 1-year outcomes	Blood. 2017;130:
81.	Wei 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02287233	Safety and efficacy of venetoclax (VEN) plus low-dose cytarabine (LDAC) in treatment-naive patients (PTS) aged <U+2265> 65 years with acute myeloid leukemia (AML)	Annals of Hematology. 2017;96:S85
82.	Wei A 2016	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02287233	Safety and efficacy of venetoclax plus low-dose cytarabine in treatment-naive patients aged >65 years with acute myeloid leukemia	Blood. ASH 2016. 2016;128:
83.	Wei AH 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02287233	Updated safety and efficacy results of phase 1/2 study of venetoclax plus low-dose cytarabine in treatment-naive acute myeloid leukemia patients aged <U+2265>65 years and unfit for standard induction therapy	Haematologica. 2017;102:176-
84.	Pratz 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02203773	Safety and efficacy of venetoclax (VEN) in combination with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients (>65 years) with acute myeloid leukemia (AML)	British Journal of Haematology. 2018;181:11-12
85.	Wei 2020	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania: NCT02287233	Long-term follow-up of a phase 1/2 study of venetoclax plus low-dose cytarabine in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia	HemaSphere. 2020;4:230-231

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
86.	Chyla 2016	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonych badań: NCT02203773, NCT02287233	Correlative biomarkers of response to venetoclax in combination with chemotherapy or hypomethylating agents in elderly untreated patients with acute myeloid leukemia	Blood. 2016;128:
87.	Chyla 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonych badań: NCT02203773, NCT02287233	Correlative biomarkers of response to venetoclax (VEN) in combination with chemotherapy or hypomethylating agents (HMA) in elderly untreated patients with acute myeloid leukemia (AML)	Annals of Hematology. 2017;96:S84-S85
88.	Chyla 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonych badań: NCT02203773, NCT02287233	Response to venetoclax in combination with low intensity therapy (LDAC or HMA) in untreated patients with acute myeloid leukemia patients with IDH, FLT3 and other mutations and correlations with BCL2 family expression	Blood. 2019;134:
89.	Jonas 2020	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonych badań: NCT02203773, NCT02287233	Timing of response to venetoclax combination treatment in older patients with acute myeloid leukemia	HemaSphere. 2020;4:219
90.	Pratz 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonych badań: NCT02203773, NCT02287233	Management of neutropenia during venetoclax-based combination treatment in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia	Blood. 2019;134:
91.	Pratz 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonych badań: NCT02203773, NCT02287233	Outcomes after stem cell transplant in older patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax-based therapies	Blood. 2019;134:
92.	Strickland 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonych badań: NCT02203773, NCT02287233	Cytogenetic and molecular drivers of outcome with venetoclax-based combination therapies in treatment naive elderly patients with AML	HemaSphere. 2018;2:438-439
93.	Strickland 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonych badań: NCT02203773, NCT02287233	Cytogenetic and molecular drivers of outcome with venetoclax-based combination therapies in treatment-naive elderly patients with acute myeloid leukaemia	British Journal of Haematology. 2019;185:159
94.	Patel 2021	Typ publikacji	Analiza efektywności kosztowej	Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia.	Blood Adv. 2021 Feb 23;5(4):994-1002. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003902
95.	Mirgh 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu	Combination of venetoclax and hypomethylating agents in myeloid malignancies in patients unfit for intensive chemotherapy - Real world data from a tertiary care centre in India. Is it time to bid adieu to 3+7?	Blood. 2019;134:
96.	Neaman 2020	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu	Changes in the approach to care and in treatment outcomes in elderly acute myeloid leukemia patients in the era of venetoclax based regimens: A single center experience	HemaSphere. 2020;4:241
97.	Zhang Y 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu (porównanie VEN + HMA vs HMA)	Hypomethylating agent and venetoclax combination therapy yields superior outcomes when compared to hypomethylating agent monotherapy in patients >70 years with acute myeloid leukemia	Blood. 2019;134:
98.	Mendes 2020	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: allo-SCT po VEN + HMA	Safety and efficacy of venetoclax combined with hypomethylating agents or low-dose cytarabine for acute myeloid leukemia before and after allogeneic hematopoietic cell transplantation	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S300



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
99.	Mukherjee 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: allo-SCT po VEN + HMA	Allogeneic stem cell transplantation (AlloSCT) for patients (pts) with acute leukemia following venetoclax-based therapy	Journal of Clinical Oncology. 2019;37:
100.	Asghari 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: nRCT dla porównania VEN + HMA vs CPX-351	Hypomethylating agent and venetoclax combination yields comparable outcomes to CPX-351 in newly diagnosed acute myeloid leukemia	Blood. 2019;134:
101.	Talati 2020	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: RWD dla VEN + HMA vs non-VEN terapia	Treatment patterns and outcomes of newly diagnosed acute myeloid leukemia patients receiving venetoclax combinations vs other therapies: Results from the AML real world evidence (ARC) initiative	HemaSphere. 2020;4:837
102.	Tenold 2018	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: RWD dla VEN + HMA	Retrospective analysis of adults with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus hypomethylating agents at a comprehensive cancer center	Blood. 2018;132:
103.	Shoukier 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: RWD dla VEN + inne opcje	Activity of venetoclax-based therapy in TP53-mutated acute myeloid leukemia	Journal of Clinical Oncology. 2019;37:
104.	Popovic R 2016	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: VEN w monoterapii	Correlative biomarkers of clinical activity of the BCL-2 inhibitor, venetoclax (ABT199/ GDC0199), in acute myeloid leukemia patients	Cancer research, AACR. 2016;76:
105.	Apel 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: VEN + AZA/VEN + LDAC	Safety and efficacy of first line venetoclax combinations in AML patients ineligible for intensive therapy, a real world data	Blood. 2019;134:
106.	Gemici 2020	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: VEN + HMA	A real life turkish experience of venetoclax treatment in high risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia	HemaSphere. 2020;4:854-855
107.	Nanni 2020	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: VEN + HMA u 2 pacjentów z AML w I linii leczenia	Venetoclax plus HMA for acute myeloid leukemia (AML) is an effective and manageable regimen in the outpatient setting: A real-life experience	HemaSphere. 2020;4:845-846
108.	Nanni 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: VEN + HMA u 6 pacjentów z AML w I linii leczenia	The use of venetoclax for acute myeloid leukemia in a real-life setting: A multicenter national experience	Blood. 2019;134:
109.	Pandey 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane tylko w formie abstraktu: VEN + HMA vs HMA	Outcomes of venetoclax-based regimens compared with hypomethylating agents (HMA) alone or 7+3 in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): A single center retrospective analysis	Blood. 2019;134:
110.	Stahl 2020	Typ publikacji	Badanie RWD jednoramienne dla następczej allo-HSCT po terapii VEN+HMA/LDAC	Clinical outcomes of acute myeloid leukemia patients bridged to allogeneic stem cell transplant by venetoclax combination therapy	Blood. 2020;136:16-17
111.	Hofstetter 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu (brak informacji o liczności i wyników dla pacjentów leczonych VEN+AZA i AZA)	ALL-174: Analysis of Elderly Patients (<U+2265>70 Years Old) with Acute Leukemia in the Era of Targeted Therapy	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:S163
112.	Jeurkar 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu (brak informacji o	Inpatient versus outpatient hypomethylating agent induction for AML as a predictor for survival	Blood. 2020;136:27-28

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
			liczebności i wyników dla pacjentów leczonych VEN+AZA i AZA)		
113.	Kennedy 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu (brak informacji o liczebności i wyników dla pacjentów leczonych VEN+AZA i AZA)	Treatment patterns, type of front-line regimen, and outcomes among older adults with acute myeloid leukemia: A population-based analysis in the modern era	Blood. 2020;136:15-16
114.	Madanat 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu (brak informacji o liczebności i wyników dla pacjentów leczonych VEN+AZA i AZA)	Factors associated with clinical outcomes after venetoclax-based combination therapy in acute myeloid leukemia and high-grade myeloid neoplasms	Blood. 2020;136:43
115.	Moehler 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu (brak informacji o liczebności i wyników dla pacjentów leczonych VEN+AZA i AZA)	Uptake of novel therapies into first-line treatment for acute myeloid leukemia - European perspective	Blood. 2020;136:28
116.	Reville 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu (brak informacji o liczebności i wyników dla pacjentów leczonych VEN+AZA i AZA)	Predictors of early mortality, response, and survival in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) using a contemporary academic cohort	Blood. 2020;136:44-45
117.	Chitikela 2020	Typ publikacji	Komentarz	Azacitidine and Venetoclax in AML.	N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2087. doi: 10.1056/NEJMc2029153.
118.	DiNardo 2020	Typ publikacji	Komentarz	Azacitidine and Venetoclax in AML. Reply.	N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2088-2089. doi: 10.1056/NEJMc2029153.
119.	Lucijanac 2020	Typ publikacji	Komentarz	Azacitidine and Venetoclax in AML.	N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2087-2088. doi: 10.1056/NEJMc2029153.
120.	Moore 2020	Typ publikacji	Komentarz	Azacitidine and Venetoclax in AML.	N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2088. doi: 10.1056/NEJMc2029153.
121.	Shallis 2020	Typ publikacji	Komentarz	Complete, yet partial: the benefits of complete response with partial haematological recovery as an endpoint in acute myeloid leukaemia clinical trials	The Lancet Haematology. 2020;7:853-856
122.	Polturi 2017	Typ publikacji	Poster do badania VIALE-A (brak nowych danych)	Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study of venetoclax combined with azacitidine versus azacitidine in treatment-naïve patients with acute myeloid leukemia	The 2017 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting
123.	Aldoss 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	More options for older patients with acute myeloid leukemia: venetoclax in combination with low dose cytarabine.	Chin Clin Oncol. 2019 Oct;8(S1):S25.



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
124.	Aldoss 2021	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax-containing regimens in acute myeloid leukemia.	Ther Adv Hematol. 2021 Feb 11;12:2040620720986646. doi: 10.1177/2040620720986646. eCollection 2021.
125.	Ball 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Apoptosis targeted therapies in acute myeloid leukemia: an update.	Expert Rev Hematol. 2020 Dec;13(12):1373-1386. doi: 10.1080/17474086.2020.1852923. Epub 2020 Dec 6.
126.	Bazinet 2021	Typ publikacji	Praca poglądowa	A review of FDA-approved acute myeloid leukemia therapies beyond '7 + 3'.	Expert Rev Hematol. 2021 Feb;14(2):185-197. doi: 10.1080/17474086.2021.1875814. Epub 2021 Jan 19.
127.	Das 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax with decitabine or azacitidine for AML.	Lancet Oncol. 2018 Dec;19(12):e672.
128.	Ferrara 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax plus hypomethylating agents or low-dose cytarabine in acute myeloid leukemia: all that glitters is gold?	Blood Cancer J. 2020 Jan 28;10(1):10.
129.	Gangat 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax-based chemotherapy in acute and chronic myeloid neoplasms: literature survey and practice points.	Blood Cancer J. 2020 Nov 23;10(11):122. doi: 10.1038/s41408-020-00388-x.
130.	Guerra 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia.	Best Pract Res Clin Haematol. 2019 Jun;32(2):145-153.
131.	Killock 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax in AML: efficacy confirmed.	Nat Rev Clin Oncol. 2020 Oct;17(10):592.
132.	Kantarijan 2021	Typ publikacji	Praca poglądowa	Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach.	Cancer. 2021 Apr 15;127(8):1186-1207. doi: 10.1002/cncr.33477
133.	Löwenberg 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	The long road: improving outcome in elderly unfit AML?	Blood. 2020;135:2114-2115
134.	Mei 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	Hypomethylating agents in combination with venetoclax for acute myeloid leukemia: Update on clinical trial data and practical considerations for use.	Am J Hematol. 2019 Mar;94(3):358-362.
135.	Richard-Carpentier 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy.	Ther Adv Hematol. 2019 Oct 23;10:2040620719882822.
136.	Samra 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax-Based Combinations in Acute Myeloid Leukemia: Current Evidence and Future Directions.	Front Oncol. 2020 Nov 5;10:562558. doi: 10.3389/fonc.2020.562558. eCollection 2020.
137.	Schiffer 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Promoting apoptosis with venetoclax - A benefit for older patients with AML.	N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):677-679.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
138.	Campos 2019	Typ publikacji	Przegląd systematyczny; przeszukano tylko bazę MEDLINE, brak badania VIALE-A	Targeted therapy with a selective BCL-2 inhibitor in older patients with acute myeloid leukemia.	Hematol Transfus Cell Ther. 2019 Apr-Jun;41(2):169-177
139.	EUCTR2016-001466-28-AT	Typ publikacji	Raport do badania: VIALE-A (brak wyników)	A study of venetoclax in combination with azacitidine versus azacitidine in previously untreated subjects with acute myeloid leukemia who are ineligible for standard induction therapy	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001466-28-AT">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001466-28-AT</a> . 2017;:
140.	NCT02993523	Typ publikacji	Raport do badania: VIALE-A (brak wyników)	A study of venetoclax in combination with azacitidine versus azacitidine in treatment naive subjects with acute myeloid leukemia who are ineligible for standard induction therapy	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02993523">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02993523</a> . 2016;:
141.	DiNardo 2021	Typ publikacji	Wywiad	Hypomethylating agents and venetoclax in acute myeloid leukemia.	Clin Adv Hematol Oncol. 2021 Feb;19(2):82-83.

## Aneks E. Definicje punktów końcowych

Tabela 41.  
Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	VIALE-A	Czas od daty randomizacji do daty zgonu pacjenta.
	Morsia 2020	Nie zdefiniowano.
<b>Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)</b>	VIALE-A	Czas od daty randomizacji do momentu progresji choroby, niepowodzenia terapii (brak osiągnięcia CR lub zmniejszenia liczby blastów w szpiku kostnym do <5% po 6 cyklach terapii), potwierdzonego nawrotu choroby lub zgonu.
<b>Całkowita remisja (CR)</b>	VIALE-A	Całkowita remisja definiowana jest jako spełnienie poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezwzględna liczba neutrofilów &gt;1 000/μl,</li> <li>• liczba trombocytów &gt;100 000/μl,</li> <li>• niezależność od transfuzji czerwonych krwinek,</li> <li>• &lt;5%blastów w szpiku kostnym.</li> </ul>
	Morsia 2020	Ocena w oparciu o kryteria ELN 2017.
<b>Remisje</b> <b>Całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku (CRi)</b>	VIALE-A	Spełnienie wszystkich kryteriów CR, za wyjątkiem neutropenii (bezwzględna liczba limfocytów <1000/μl) lub trombocytopenii (liczba trombocytów <100 000/μl).
	Morsia 2020	Ocena w oparciu o kryteria ELN 2017.
<b>Całkowita remisja z częściową regeneracją szpiku (CRh)</b>	VIALE-A	Spełnienie wszystkich kryteriów CR, za wyjątkiem neutropenii i trombocytopenii jednocześnie (bezwzględna liczba limfocytów >500/μl; liczba trombocytów >50 000/μl).
	Morsia 2020	Ocena w oparciu o kryteria ELN 2017.
<b>Czas do pierwszej remisji/odpowiedzi (TTFR)</b>	VIALE-A	Liczba dni od daty randomizacji do uzyskania pierwszej odpowiedzi (CR, CRi, CRh).
<b>Czas do najlepszej remisji/odpowiedzi (TTBR)</b>	VIALE-A	Nie zdefiniowano.
	Morsia 2020	Ne zdefiniowano.
<b>Czas trwania remisji/odpowiedzi (DOR)</b>	VIALE-A	Czas od daty uzyskania pierwszej odpowiedzi (CR, CR + CRi lub CR +CRh) wg kryteriów IWG do daty pierwszego nawrotu, progresji choroby lub śmierci z powodu progresji.
	Morsia 2020	Nie zdefiniowano.
<b>Niezależność od transfuzji czerwonych krwinek (RCTI)</b>	VIALE-A	Brak transfuzji czerwonych krwinek przez ≥56 dni w okresie pomiędzy 1. dniem leczenia a 30. dniem po zaprzestaniu leczenia.
<b>Niezależność od transfuzji płytek krwi (PTI)</b>	VIALE-A	Brak transfuzji płytek krwi przez ≥56 dni w okresie pomiędzy 1. dniem leczenia a 30. dniem po zaprzestaniu leczenia.
<b>Czas do pierwszej niezależności od transfuzji (TTTI)</b>	VIALE-A	Czas od randomizacji do stwierdzenia niezależności od transfuzji po raz pierwszy.
<b>Czas trwania niezależności od transfuzji (DTI)</b>	VIALE-A	Czas od stwierdzenia po raz pierwszy niezależności od transfuzji do kolejnej transfuzji.
<b>Negatywizacja choroby resztkowej (MRD(-))</b>	VIALE-A	Minimalna choroba resztkowa oceniana za pomocą cytometrii przepływowowej; negatywizacja choroby zdefiniowana zgodnie z wytycznymi European Leukemia Net jako obecność <1 zmienionych nowotworowo komórek na 1000 blastów.
	Morsia 2020	Minimalna choroba resztkowa oceniana za pomocą cytometrii przepływowowej po 1. lub 2. cyklu terapii.

	Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Jakość życia	<b>PROMIS Cancer Fatigue SF 7</b>	VIALE-A	Kwestionariusz oceniający wpływ oraz doświadczenie zmęczenia w przeciągu ostatnich 7 dni, składający się z 7 pytań. Dla każdego z pytań dostępnych jest 5 możliwych opcji odpowiedzi: 1 = nigdy, 2 = rzadko, 3 = czasami, 4 = często i 5 = zawsze. Dodatkowo wyniki świadczą o wysokim zmęczeniu, ujemne świadczą o poprawie. Minimalna istotna różnica wynosi 3 punkty.
	<b>EORTC-QLQ-C30</b>	VIALE-A	Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 składa się z 30 pytań, zgrupowanych jako 5 skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne, poznawcze oraz pełnienia roli społecznych), 3 skal objawowych (zmęczenie, nudności/wymioty i ból), 6 pojedynczych objawów (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka, trudności finansowe) oraz ogólnego stanu zdrowia/jakości życia. Dla każdego z pytań dostępne są 4 możliwe opcje odpowiedzi, gdzie 1 oznacza „wcale nie” a 4 „bardzo”. Wyniki uzyskiwane są w zakresie 0-100 punktów, gdzie wartość dodatnia zmiany dla ogólnej jakości życia oznacza poprawę jakości życia a dla domen funkcjonalnych oznacza pogorszenie. Minimalna istotna różnica wynosi 5 punktów.
	<b>EQ-5D-5L VAS</b>	VIALE-A	Skala wzrokowo-analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L, dla którego minimalnie istotna różnica wynosi 7.

## Aneks F. Formularze wykorzystane w analizie

### F.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 42.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	<input type="text"/>
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	<input type="text"/>
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input type="text"/>
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T / PT / PN / N / BI
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T / PT / PN / N / BI
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / T / PT / PN / N
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia</b>	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji



## F.2. Formularz do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych wg NICE

**Tabela 43.**  
Formularz do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Badanie
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>		

## F.3. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

**Tabela 44.**  
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Populacja</p> <p><input type="checkbox"/> Interwencja</p> <p><input type="checkbox"/> Komparator</p> <p><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</p> <p><b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <p><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</p> <p><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</p> <p><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</p> <p><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <p><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</p> <p><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</p> <p><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Częściowo tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbki badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b>  <b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b>  <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i>  <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</p> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b>  <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa  <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p><b>NRSI</b>  <b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b>  <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i>  <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</p> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b>  <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i>  <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b>  <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b>  <b>„Tak” jeśli:</b>  <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie  <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje  <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p><b>NRSI</b>  <b>„Tak” jeśli:</b>  <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie  <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)  <input type="checkbox"/> ORAZ wyn ki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynn ków zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych  <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p><b>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b>  <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB  <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b>  <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB  <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wie kość na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

## F.4. Formularz do ekstrakcji danych z badania

Tabela 45.  
Formularz do opisu charakterystyki badania

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)		
Opis badania (metodyka) + cel		
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>		
1)		
<b>KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>		
1)		
<b>POPULACJA</b>		<b>Interwencja 1</b>
<b>Interwencja 2</b>		
Liczebność grupy		
Płeć męska [n (%)]		
Wiek pacjentów w latach: [n (%)]		≥75
Czas trwania choroby w mies.: mediana (zakres)		
Rasa [n (%)]		Kaukaska
		Azjatycka
		Inne
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG [n (%)]		0-1
		2-3
AML de novo/wtórna [n (%)]		de novo
		wtórna
Liczba blastów w szpiku kostnym [n (%)]		<30%
		≥30–<50%
		≥50%

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)	
Kategoria ryzyka cytogenetycznego [n (%)]	Niskie
	Pośrednie
Obecność mutacji somatycznych (n/N (%))	IDH1/IDH2
	FLT3 ITD/TKD
	NPM1
	TP53
Wyjściowy stopień cytopenii ≥3 [n (%)]	Anemia
	Neutropenia
	Trombocytopenia
≥2 powody do braku kwalifikacji do intensywnej terapii [n (%)]	
SCHEMAT BADANIA	
Układ badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	
Kointerwencje	
Cross-over w przypadku progresji choroby	
Okres interwencji: [mediana (zakres)]	
Okres obserwacji [mies.]	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	
Testowana hipoteza	
Randomizacja	
Ukrycie kodu randomizacji	
Zaślepienie	
Analiza wyników	
Utrata z badania (n(%))	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	
KOMENTARZ	
-	

Tabela 46.  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	OB	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	

**Tabela 47.**  
**Formularz do ekstrakcji danych ciągłych**

Analiza cząstkowa Mediana OB.	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	