

Analiza Kliniczna

Onureg[®] (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 09 marca 2022 r.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA KLINICZNA	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Metodyka	16
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	16
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	17
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	18
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	19
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	20
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	21
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	21
2.2 Ocena bezpieczeństwa	21
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	22
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	22
2.5 Analiza statystyczna.....	22
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	24
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	27
5 Azacytydyna doustna + BSC vs placebo + BSC – badanie z randomizacją.....	29
5.1 Opis metodyki włączonych badań	29
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	34
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	34
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	36
5.2.3 Ocena zgodności populacji badania <i>QUAZAR AML-001</i> z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	39
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	43
5.4 Skuteczność kliniczna.....	45
5.4.1 Przeżycie całkowite (OS).....	46
5.4.2 Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)	56
5.4.3 Ryzyko nawrotu choroby.....	60

5.4.4	Obecność mierzalnej choroby resztkowej (MRD) – szczegółowa ocena skuteczności klinicznej w wyróżnionych podgrupach.....	61
5.4.5	Obecność mutacji NPM1/FLT3 – szczegółowa ocena skuteczności klinicznej w wyróżnionych podgrupach	66
5.4.6	Ocena wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie	68
5.4.7	Jakość życia	69
5.4.7.1	Ocena zmęczenia w skali FACIT	71
5.4.7.2	Ogólna ocena jakości życia w skali EQ-5D3L3L	73
5.4.8	Hospitalizacje	74
5.5	Bezpieczeństwo	76
5.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych	77
5.5.2	Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia	79
5.5.3	Poszczególne AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia	81
5.5.4	AEs w podziale na cykle leczenia	83
5.5.4.1	Żołądkowo-jelitowe AEs w poszczególnych cyklach leczenia.....	83
5.5.4.2	Hematologiczne AEs w poszczególnych cyklach leczenia	85
5.5.5	Ocena bezpieczeństwa wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie.....	88
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	91
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	94
8	Badania w toku	96
9	Wyniki	98
10	Dyskusja	103
11	Ograniczenia	106
12	Wnioski końcowe	108
13	Załączniki.....	109
13.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	109
13.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	109
13.1.2	Skala Jadad.....	114
13.1.3	Skala AMSTAR 2	114
13.1.4	EQ-5D-3L (EuroQol 5-Dimension 3-Level).....	121
13.1.5	FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale)	122
13.2	Szczegóły oceny RoB2 badania <i>QUAZAR AML-001</i>	123

13.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2	126
13.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	128
13.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 129	
13.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	130
13.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	130
13.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	131
13.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	132
	Wkład autorów w opracowanie raportu	139
	Spis Tabel	140
	Spis Wykresów	143
	Piśmiennictwo	144

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
allo-HSCT	Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APL	Ostra białaczka promielocytowa (z ang. <i>Acute Promyelocytic Leukemia</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa, AST, AspAT (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
auto-HSCT	Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AZA	Azacytydyna
bd.	Brak danych
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMML	Przewlekła białaczka mielomonocytowa (z ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>)
CR	Remisja całkowita (z ang. <i>Complete Remission</i>)
CRi	Remisja całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi (z ang. <i>complete remission with incomplete blood count recovery</i>)
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Moment zakończenia leczenia (z ang. <i>end of treatment</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GGN	Górna granica normy
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HMA	Leki hipometylujące (z ang. <i>hypomethylating agents</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

HSCT	Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Haema-topoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HUI	Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (z ang. <i>health utility index</i>),
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDS	Zespół mielodysplastyczny (z ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i>)
MRD	Mierzalna choroba resztkowa (z ang. <i>Measurable Residual Disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
Oral-AZA	Azacytydyna
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PBO	placebo
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RFS	Czas wolny od nawrotu (z ang. <i>Relapse-Free Survival</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SCT	Przeszczepienie komórek macierzystych (z ang. <i>Stem Cell Transplantation</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Onureg® (Oral-AZA, azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny doustnej azacytydyny w leczeniu podtrzymującym w docelowej populacji.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii preparatem Onureg włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - dorośli (≥ 18 r.ż.) pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej
 - wystąpienie pierwszej całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej
 - pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** azacytydyna podawana doustnie (Onureg®) [AZA] zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** najlepsza opieka medyczna (brak leczenia podtrzymującego) [BSC] \pm PBO
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - Przeżycie całkowite (OS)
 - Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

- Negatywizacja mierzalnej choroby resztkowej (MRD)
- Jakość życia
- Hospitalizacje
- Bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Włączono jeden przegląd systematyczny *Swaminathan 2020*, w którym przedstawiono opis nowych terapii, niedawno zatwierdzonych przez FDA do stosowania w ostrej białaczce szpikowej (AML), przytaczając wyniki badania klinicznego z randomizacją *QUAZAR AML-001*.

Włączone opracowanie wtórne potwierdziło zatem trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nim dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedną dużą, wielośrodkową próbę kliniczną z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem *QUAZAR AML-001*, w którym testowano wyższość (*superiority*) leczenia podtrzymującego lekiem Onureg® (Oral-AZA, azacytydyna doustna) nad placebo (PBO), dodanymi do standardowej terapii (BSC), po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych (≥ 55 lat) z AML, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Ponadto ocenę szpiku kostnego oraz krwi obwodowej prowadzono centralnie przez hematopata nieświadomego przydziału pacjentów do poszczególnych grup.

Badanie opisano w 5 publikacjach: *Roboz 2016* (opis założeń i metodyki badania), *Wei 2020* (główna publikacja, podstawowe wyniki badania), *Ravandi 2021* (dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa), *Roboz 2021* (szczegółowe wyniki oceny jakości życia) oraz *Roboz 2022* (dodatkowe wyniki w podgrupach wyróżnionych względem statusu mierzalnej choroby resztkowej [MRD]). Dodatkowo, odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Wei 2021*, prezentujące uaktualnione wyniki oceny przeżycia całkowitego z dłuższego okresu obserwacji, doniesienie *Döhner 2021* w którym przedstawiono analizę w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na status mutacji genów NPM1/FLT3,

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

doniesienie *Döhner 2021a* z wynikami OS i RFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby wcześniejszych terapii konsolidujących, doniesienie *Pfeilstöcker 2021* w którym przedstawiono ocenę częstości zdarzeń żołądkowo-jelitowych w trakcie terapii Oral-AZA+BSC i opis stosowanej premedykacji oraz doniesienie *Oliva 2020*, w którym przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka hospitalizacji pacjentów uczestniczących w badaniu. W analizie wykorzystano również dane prezentowane w dokumencie EPAR dostępnym na stronach agencji EMA, dotyczącym oceny klinicznej preparatu Onureg® (EPAR 2021), oraz dane dostępne na stronie clinicaltrials.gov podsumowującej badanie (CT 2022).

Leczenie prowadzono do momentu odnotowania > 15% blastów (w szpiku kostnym lub krwi obwodowej), czyli stwierdzenia nawrotu AML, lub do momentu zaobserwowania nieakceptowalnej toksyczności stosowanego leczenia. Chorzy na wczesnym etapie nawrotu choroby (stwierdzenie 5-15% blastów w szpiku lub krwi obwodowej) mogli otrzymać bardziej intensywne leczenie (podawanie leku przez 21 dni w cyklu, zamiast standardowych 14 dni). Zintensyfikowane leczenie otrzymało 91 chorych: 51 (21%) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 40 (17%) w grupie PBO+BSC. Po pierwszym odcięciu danych w lipcu 2019 r. nastąpiło odślepienie i pacjenci byli nadal obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego (ale nie RFS), ci z grupy AZA+BSC kontynuowali przypisane leczenie podtrzymujące w ramach fazy rozszerzonej, a chorzy w grupie kontrolnej kończyli przyjmowanie placebo i nadal byli obserwowani.

Ogółem, skryningowi poddano 555 chorych, przy czym kryteria włączenia do badania spełniło 472 chorych, którzy zostali poddani randomizacji i stanowili populację ITT: 238 pacjentów

w grupie Oral-AZA+BSC oraz 234 chorych w grupie PBO+BSC. Przepisane leczenie otrzymało odpowiednio 236 (99,2%) oraz 233 (99,6%) pacjentów i stanowili oni populację oceny bezpieczeństwa. Charakterystyki wyjściowe pacjentów w obu grupach były dobrze zbalansowane. Mediana wieku uwzględnionych pacjentów wynosiła 68 lat w obu analizowanych grupach. U znacznej większości pacjentów diagnoza AML dotyczyła postaci pierwotnej (*de novo*) – 89,5% w grupie Oral-AZA+BSC oraz 92,3% w grupie PBO+BSC. W momencie rozpoznania ryzyko cytogenetyczne określono jako pośrednie u większości pacjentów: 85,3% vs 86,8%, natomiast wysokie ryzyko dotyczyły jedynie kilkunastu procent chorych: 14,7% vs 13,2%. Większość pacjentów – 79% w grupie Oral-AZA+BSC oraz 84% w grupie PBO+BSC była w całkowitej remisji po terapii indukującej, natomiast pozostali pacjenci (21% vs 16%) mieli całkowitą remisję z niepełną regeneracją morfologii krwi. Terapię konsolidującą otrzymała większość analizowanych chorych: 78,2% w grupie Oral-AZA+BSC vs 82,1% w grupie PBO+BSC, przy czym ogółem 45% wszystkich pacjentów otrzymało 1 cykl takiego leczenia, a 31% – dwa cykle. Mierzalną chorobę resztkową stwierdzono u nieco większego odsetka chorych przydzielonych do grupy placebo: 49,6% w porównaniu do 43,3% w grupie Oral-AZA+BSC.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Był to główny punkt końcowy, wyniki przedstawiono w momencie głównej analizy (odcięcie danych 15 lipca 2019 roku, mediana obserwacji 41,2 miesięcy), gdzie z uwagi na fakt, że krzywe Kaplana-Meiera zaczynają się zbiegać w późniejszych punktach czasowych w analizie pierwotnej (po 48 miesiącu), a autorzy odnotowali istotną zależność

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

skuteczności leczenia od czasu podawania leku, uznano założenie proporcjonalności hazardu za niespełnione, w związku z czym nie przedstawiono wartości hazardu względnego, jedynie wartość p oraz różnicę median przeżycia. Po tym nastąpiło odśledzenie i pacjenci byli nadal obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego. W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych wrzesień 2020 r.; mediana okresu obserwacji 51,7 miesięcy) krzywe Kaplana-Meiera wykazywały wyraźne oddzielenie i nie dotykały się lub przecinały w żadnym punkcie czasowym, co pozwala wizualnie potwierdzić spełnienie założenia o proporcjonalności hazardu oraz wskazuje na utrzymywanie się długookresowych korzyści w przeżyciu całkowitym. Wydaje się, że zbliżenie się krzywych w okolicach 48 miesiąca w przypadku pierwszego odcięcia danych mogło być spowodowane intensywnym cenzorowaniem danych w tym okresie.

Terapia podtrzymująca Oral-AZA+BSC w istotny sposób zmniejszała ryzyko zgonu w porównaniu do PBO+BSC: HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86), $p = 0,0009$ (analiza główna), a mediana przeżycia całkowitego została wydłużona o 9,9 miesiąca (95% CI: 4,6; 15,3), odpowiednio 24,7 miesięcy (95% CI: 18,7; 30,5) vs 14,8 (95% CI: 11,7; 17,6). Wynik ten został potwierdzony również w dłuższym okresie obserwacji (analiza dodatkowa): mediany przeżycia pozostały te same, podobnie hazard względny: 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86), $p = 0,0008$. Wyniki w podgrupach były spójne, niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali terapię konsolidującą, byli w całkowitej remisji po chemioterapii indukującej lub mieli obecną mierzalną chorobę resztkową.

Wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie mediana OS była podobna do wyników uzyskanych w populacji ogólnej, wyniosła

22,8 miesięcy w grupie Oral-AZA+BSC oraz 14,6 miesięcy w grupie PBO+BSC.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS): terapia Oral-AZA+BSC w istotny sposób zmniejszała ryzyko nawrotu choroby w porównaniu do PBO+BSC: HR = 0,65 (95% CI: 0,52; 0,81), $p = 0,0001$; a mediana czasu do nawrotu lub zgonu uległa wydłużeniu o 5,3 miesiąca (95%CI: 3,1; 7,5), odpowiednio 10,2 (95% CI: 7,9; 12,9) vs 4,8 (95% CI: 4,6; 6,4). Wyniki w podgrupach były spójne z analizą w ogólnej populacji.

Negatywizacja mierzalnej choroby resztkowej (MRD). Chorzy z obecną wyjściowo mierzalną chorobą resztkową (MRD+) otrzymujący schemat Oral-AZA+BSC mieli istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania statusu MRD- niż pacjenci otrzymujący jedynie PBO+BSC: 37% vs 19%, OR = 2,50 (95% CI: 1,35; 4,61). Leczenie podtrzymujące Oral-AZA+BSC wydłużało czas pozostawania w statusie MRD-, w porównaniu z terapią PBO+BSC: mediany 11,0 miesięcy vs 5,0 miesięcy. Wydłużenie tego czasu obserwowano zarówno wśród pacjentów wyjściowo ze statusem MRD- (mediana 26,4 vs 10,4 miesięcy), jak i chorych uzyskujących ten status w trakcie leczenia (chorzy z odpowiedzią MRD, mediana nie osiągnięta vs 12,9 miesięcy).

Jakość życia: różnica w zmianie wyniku FACIT-Fatigue pomiędzy ocenianymi grupami nie była istotna statystycznie, MD = -0,89 (95% CI: -2,37; 0,59), co świadczyło o braku pogorszenia jakości życia pacjentów po zastosowaniu w leczeniu podtrzymującym doustnej azacytydyny. Różnica ta również nie wskazywała na istotność kliniczną (zmiana mniejsza niż 3 punkty), ponadto dolna granica 95% przedziału ufności obliczona dla wspomnianej różnicy wyniosła -2,37 i była wyższa niż założony próg -3 punkty, wskazując na nie gorszy wynik oceny jakości życia niż w populacji leczonej standardowo (analiza *non-*

inferiority). Mediana czasu do pogorszenia jakości życia według oceny FACIT-Fatigue wyniosła 41 tygodni w grupie Oral-AZA+BSC oraz 44 tygodnie w grupie PBO+BSC, HR = 1,06 (95% CI: 0,80; 1,40), p = 0,6984 (brak istotnych różnic).

Wyniki oceny kwestionariusza EQ-5D-3L wskazywały na brak istotnych różnic między analizowanymi grupami: MD = -0,01 (95% CI: -0,03; 0,01) dla wskaźnika HUI, oraz MD = -0,95 (95% CI: -4,38; 2,47) dla skali VAS. Dolne granice oszacowanych przedziałów ufności w obu przypadkach nie przekroczyły założonych progów (odpowiednio 0,08 oraz -11 punktów), więc odnotowano nie gorszą jakość życia pacjentów niż po zastosowaniu standardowej terapii (*non-inferiority*). Mediana czasu do pogorszenia jakości życia według wskaźnika HUI wyniosła wśród pacjentów otrzymujących Oral-AZA+BSC 200 tygodni, a w grupie otrzymującej PBO+BSC 164 tygodnie, ale różnice nie były znamienne statystycznie: HR = 0,91 (95% CI: 0,62; 1,34), p = 0,6330. W przypadku oceny według skali VAS, mediana czasu do klinicznie istotnego pogorszenia nie została osiągnięta w grupie Oral-AZA+BSC, natomiast w grupie PBO+BSC wynosiła 136 tygodni – nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, HR = 0,86 (95% CI: 0,61; 1,22), p = 0,4019.

Hospitalizacje. Ogółem, hospitalizacji poddano 108 (45,8%) chorych w grupie Oral-AZA+BSC oraz 118 (50,6%) w grupie PBO+BSC. Całkowita liczba hospitalizacji w tych grupach wyniosła odpowiednio 173 vs 151, ale częstość hospitalizacji skorygowana o czas ekspozycji na leczenie była istotnie niższa w grupie Oral-AZA+BSC: 0,48/pacjento-rok vs 0,64/pacjento-rok, RR = 0,740 (95% CI: 0,595; 0,920), p = 0,0068. Całkowita liczba dni hospitalizacji wynosiła 2872 w grupie Oral-AZA+BSC oraz 3139 w grupie PBO+BSC – po dopasowaniu tej liczby względem

czasu ekspozycji, była ona istotnie mniejsza u osób otrzymujących schemat Oral-AZA+BSC: 7,89/pacjento-rok oraz 13,36/pacjento-rok, RR = 0,591 (95% CI: 0,562; 0,621), p < 0,0001.

Bezpieczeństwo

W badaniu *QUAZAR AML-001* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń w stopniu nasilenia 3 lub 4 oraz ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych. Pacjenci otrzymujący terapię Oral-AZA+BSC mieli zwiększone o 47% ryzyko wystąpienia zdarzeń żołądkowo-jelitowych: RR = 1,47 (95% CI: 1,32; 1,64), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 5); o 39% hematologicznych: RR = 1,39 (95% CI: 1,18; 1,64), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 4; 11); oraz o 17% zakażeń: RR = 1,17 (95% CI: 1,00; 1,37), p = 0,0483, NNH = 12 (95% CI: 6; 630), w porównaniu do chorych otrzymujących terapię PBO+BSC. Należy jednak podkreślić, że pacjenci w grupie Oral-AZA+BSC otrzymywali aktywne leczenie podtrzymujące remisję (chemioterapię podtrzymującą), natomiast w grupie kontrolnej podlegali uważnej obserwacji oraz otrzymywali jedynie leczenie wspomagające i objawowe.

Istotne różnice odnotowano również dla ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących redukcją stosowanej dawki leku – było ono ponad 6-krotnie wyższe w grupie Oral-AZA+BSC w stosunku do grupy PBO+BSC: RR = 6,09 (95% CI: 2,62; 14,15), p < 0,0001, NNH = 8 (95% CI: 6; 13). Ryzyko zakończenia leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych było ponad 3-krotnie wyższe u chorych otrzymujących terapię Oral-AZA+BSC: RR = 3,06 (95% CI: 1,54; 6,10), p = 0,0015, NNH = 12 (95% CI: 8; 27).

W większości porównań obserwowano podobne ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących Oral-AZA+BSC, w porównaniu z terapią PBO+BSC. Istotnie częściej obserwowano nudności, wymioty, biegunki, neutropenię, zaparcia, zmęczenie, astenię, bóle brzucha oraz zmniejszenie łaknienia, a także bóle kończyn. Autorzy badania zaznaczyli, że nudności i wymioty wynikające ze stosowania Oral-AZA+BSC występowały głównie w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia, a częstość ich występowania malała w kolejnych cyklach.

Ogółem, zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach, jedynie w przypadku biegunki: RR = 3,95 (95% CI: 1,13; 13,81), $p = 0,0316$, NNH = 27 (95% CI: 15; 156); oraz neutropenii: RR = 1,74 (95% CI: 1,32; 2,30), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 4; 11) odnotowano istotne zwiększenie ryzyka po zastosowaniu Oral-AZA+BSC.

Ocena bezpieczeństwa wśród chorych otrzymujących zintensyfikowane leczenie była spójna z wynikami oceny w populacji ogólnej. Obserwowano podobne AEs, które występowały z częstością podobną do tej w całej populacji oceny bezpieczeństwa.

Wnioski

Ostra białaczka szpikowa wciąż pozostaje chorobą obarczoną bardzo niekorzystnym rokowaniem. Leczenie podtrzymujące doustną azacytydyną, inhibitorem metylotransferaz DNA i modyfikatorem epigenetycznym, po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji

z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, prowadzi do znamienego wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez nawrotu choroby. Ponadto obok podtrzymywania remisji leczenie podtrzymujące doustną azacytydyną zwiększa szanse wystąpienia negatywizacji mierzalnej choroby resztkowej u pacjentów, u których taki stan nie wystąpił po intensywnej chemioterapii. Leczenie charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, z najczęściej obserwowanymi objawami ze strony układu pokarmowego, występującymi głównie w pierwszych cyklach oraz zdarzeniami hematologicznymi i zakażeniami. Nie zaobserwowano obniżenia jakości życia leczonych pacjentów.

Podsumowując, lek Onureg jest skuteczny w podtrzymywaniu remisji i zapobieganiu nawrotom choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, opowiada zatem na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów. Doustna administracja poprawia komfort chorych, umożliwiając stosowanie w warunkach domowych i ograniczając miejscowe zdarzenia niepożądane często towarzyszące terapiom w postaci wlewu dożylnego.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Onureg® (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), 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 (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

(██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 12 stycznia 2022 roku):

- ASCO Annual Meeting –2021-2013;
- EHA Virtual Congress – 2021;
- EHA Congress – 2019-2008;
- ASH Annual Meeting – 2021-2014;
- ESMO Virtual Congress – 2021, 2020;
- ESMO Congress – 2019-2016;
- ESMO Targeted Anticancer Therapies Virtual Congress (TAT) – 2021, 2020;
- ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress (TAT) – 2019, 2018;
- ESMO Immuno-Oncology Virtual Congress – 2021, 2020;
- ESMO Immuno-Oncology Congress –2019-2016;
- ESMO Asia Virtual Congress – 2021, 2020;
- ESMO Asia Congress – 2019-2015;
- Virtual ISPOR – 2021.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"oral azacitidine"[all]
2	onureg[tw] OR "cc-486"[nm]
3	#1 OR #2
4	"Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Acute Myeloid Leukemia"[all] OR AML
5	#3 AND #4

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'oral azacitidine' AND [embase]/lim
2	(onureg OR 'cc-486') AND [embase]/lim
3	#1 OR #2
4	('acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR aml) AND [embase]/lim
5	#3 AND #4

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	"oral azacitidine"
2	onureg OR 'cc-486'
3	#1 OR #2
4	"acute myeloid leukemia" OR [mh "Leukemia, Myeloid, Acute"] OR AML
5	#3 AND #4

Wyszukiwanie przeprowadzono do 07 marca 2022 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Onureg 2022*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli (≥ 18 r.ż.) pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej ▪ wystąpienie pierwszej całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej ▪ pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci i młodzież (< 18 r.ż.) ▪ inne postaci białaczki (np. ostra białaczka promielocytowa) ▪ przeciwskazania wynikające z Charakterystyki Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ azacytydyna podawana doustnie (Onureg®) [AZA] zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inna chemioterapia ▪ dawkowanie lub postać leku niezgodna z zalecanym
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ najlepsza opieka medyczna (brak leczenia podtrzymującego) [BSC] \pm PBO 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne terapie aktywne stosowane w leczeniu podtrzymującym
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS) ▪ Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) ▪ Ryzyko nawrotu choroby ▪ Jakość życia ▪ Hospitalizacje ▪ Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki ▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne ▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa doustnej azacytydyny jako terapii podtrzymującej po całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.R., P.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (*AOTMIT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano

zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 07 marca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 28 w Pubmed, 154 w Embase oraz 55 w Cochrane (łącznie 237, w tym 57 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 57 opracowań wtórnych, spośród których 6 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. Ostatecznie do raportu włączono tylko jeden przegląd systematyczny – *Swaminathan 2020*. Pozostałe analizowane 5 opracowań wtórnych nie spełniło kryteriów przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, przeszukanych bazach danych, liczbach trafień czy zastosowanych kwerendach) i zostało wykluczonych z raportu. Szczegółowa lista włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych wraz z opisem przyczyn wykluczenia znajduje się w załączniku, odpowiednio w rozdziałach 13.6 i 13.7.

Ocenę jakości analizowanego opracowania wtórnego przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonego przeglądu systematycznego przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 12	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Swaminathan 2020</i>	-	+/-	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanym przeglądzie systematycznym otrzymał on krytycznie niską ocenę wiarygodności.

W przeglądzie systematycznym *Swaminathan 2020* przedstawiono opis nowych terapii, niedawno zatwierdzonych przez FDA do stosowania w ostrej białaczce szpikowej (AML). Przegląd nie porównuje pomiędzy sobą skuteczności poszczególnych terapii, a jedynie przedstawia dostępne opcje terapeutyczne i przybliża ich profil skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych. Wśród nowych terapii stosowanych w AML opisano doustną azacytydynę (produkt Onureg), będącą lekiem hipometylującym (HMA, z ang. *hypomethylating agent*). Azacytydyna jest środkiem epigenetycznym, który hamuje metylotransferazy DNA i jest szeroko stosowany podskórnie lub dożylnie w leczeniu AML w połączeniu z wenetoklaksem i innymi celowanymi terapiami. Lek ten został niedawno zatwierdzony przez FDA (data rejestracji na terenie USA: 1 września 2020 r.) do stosowania w terapii podtrzymującej u pacjentów w wieku 55 lat lub więcej chorych na AML, którzy osiągnęli CR lub CRi po intensywnej chemioterapii indukcyjnej i nie kwalifikują się do zakończenia intensywnej terapii leczniczej, oraz nie mogą otrzymać

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

przeszczepienia komórek macierzystych z jakiegokolwiek powodu. W PS dla oceny doustnej azacytydyny przedstawiono wyniki jednego badania z randomizacją *QUAZAR AML-001*.

Włączone opracowanie wtórne potwierdziło zatem trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nim dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanego przeglądu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądu systematycznego *Swaminathan 2020*.

Nazwa badania	<i>Swaminathan 2020</i>
Cel	Przegląd nowych terapii, niedawno zatwierdzonych przez FDA do stosowania w AML. Opracowanie nie porównuje pomiędzy sobą skuteczności poszczególnych terapii, a jedynie przedstawia dostępne opcje terapeutyczne i przybliża ich profil skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych
Źródło finansowania	grant NCI dla Roswell Park Comprehensive Cancer Center (P30CA016056)
Konflikt interesów	autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów
Metodyka przeglądu	Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeszukane bazy danych: PubMed ▪ Ramy czasowe wyszukiwania: 1 kwietnia 2017 do 31 października 2020 ▪ Nie podano informacji na temat zastosowania ograniczeń językowych dla włączanych publikacji ▪ Poszukiwano badań klinicznych prezentujących ocenę terapii stosowanych w leczeniu AML niedawno zatwierdzonych przez FDA ▪ <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z AML ▪ <u>Oceniana interwencja</u>: nowe terapie celowane stosowane w AML jak np. leki hipometylujące (azacytydyna doustna) ▪ <u>Punkty końcowe</u>: nie sprecyzowano, przedstawiono wyniki oceny OS oraz bezpieczeństwo ▪ <u>Rodzaj badań</u>: nie sprecyzowano rodzaju włączanych badań ▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność
Włączone badania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leki hipometylujące: doustna azacytydyna (produkt Onureg): badanie <i>QUAZAR AML-001</i> (doniesienie konferencyjne <i>Wei 2019</i> – w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową <i>Wei 2020</i>) ▪ Pozostałe włączone badania dotyczyły leków nie będących przedmiotem oceny w niniejszym raporcie
Najważniejsze wyniki	<p>Badanie <i>QUAZAR AML-001</i></p> <p>Skuteczność, Oral-AZA vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS, mediana [miesiące]: 24,7 vs 14,8, HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86), p = 0,0009 <p>Bezpieczeństwo, Oral-AZA vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Najczęstsze AEs o nasileniu 3-4 stopnia: <ul style="list-style-type: none"> – neutropenia (41% vs 24%)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Nazwa badania	Swaminathan 2020
	<ul style="list-style-type: none"> – trombocytopenia (23% vs 22%) – niedokrwistość (14% vs 13%) ▪ Zaburzenia żołądkowo-jelitowe o nasileniu 1-2 stopnia: <ul style="list-style-type: none"> – nudności (64% vs 23%) – wymioty (59% vs 10%) – biegunka (49% vs 21%)
Wnioski	Znajomość cech molekularnych pacjentów z AML ma ogromne znaczenie dla zaplanowania najlepszego postępowania terapeutycznego. Aktualnie istnieją obiecujące leki ukierunkowane molekularnie o różnych mechanizmach działania. W publikacji przedstawiono przegląd najbardziej obiecujących leków dostępnych do terapii AML. Autorzy publikacji wnioskują, że ważne jest, aby rozważyć opcje badań klinicznych dla pacjentów, jeśli i kiedy są dostępne.

W przeglądzie systematycznym *Swaminathan 2020* opis doustnej azacytydyny przedstawiono na podstawie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa jednego badania RCT 3 fazy *QUAZAR AML-001*, w którym pacjenci w okresie 4 miesięcy od uzyskania CR/CRi byli w wyniku randomizacji włączani do jednej z dwóch grup: azacytydyny (Oral-AZA) lub placebo (PBO). Azacytydyna podawana była doustnie w dawce 300 mg raz dziennie w dniach 1-14 w każdym 28-dniowym cyklu. Leczenie kontynuowano do stwierdzenia nawrotu choroby (definiowanego jak wystąpienie > 15% komórek blastycznych we krwi lub szpiku kostnym), wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia lub wykonania przeszczepienia komórek macierzystych (SCT). Podawanie Oral-AZA wydłużano do 21 dni każdego 28-cyklu, jeśli komórki blastyczne wzrastały do 5-15%. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było przeżycie całkowite (OS). Mediana wieku włączonej populacji wyniosła 68 lat (zakres: 55-86 lat). Jeden cykl chemioterapii konsolidującej otrzymało wcześniej 45% pacjentów, a 31% – 2 cykle. Mediana OS była istotnie dłuższa u pacjentów leczonych Oral-AZA niż PBO, 24,7 vs 14,8 miesięcy, HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86), p = 0,0009. Wszyscy chorzy, bez względu na grupę ryzyka cytogenetycznego, wcześniejsze cykle chemioterapii konsolidującej i status CR/CRi, uzyskali poprawę w zakresie punktów końcowych oceniających przeżycie. W badaniu nie wykazano negatywnego wpływu Oral-AZA na jakość życia związaną ze zdrowiem. Najczęstszymi AEs o nasileniu 3-4 stopnia w grupie Oral-AZA vs PBO były neutropenia (41% vs 24%), trombocytopenia (23% vs 22%) i niedokrwistość (14% vs 13%). Raportowane zaburzenia żołądkowo-jelitowe miały przeważnie łżejsze nasilenie, 1-2 stopnia, i należały do nich: nudności (64% vs 23%), wymioty (59% vs 10%) i biegunka (49% vs 21%).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 07 marca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 28 w Pubmed, 154 w Embase oraz 55 w Cochrane (łącznie 237). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 57.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 180) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 175 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 5;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 0;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 14.

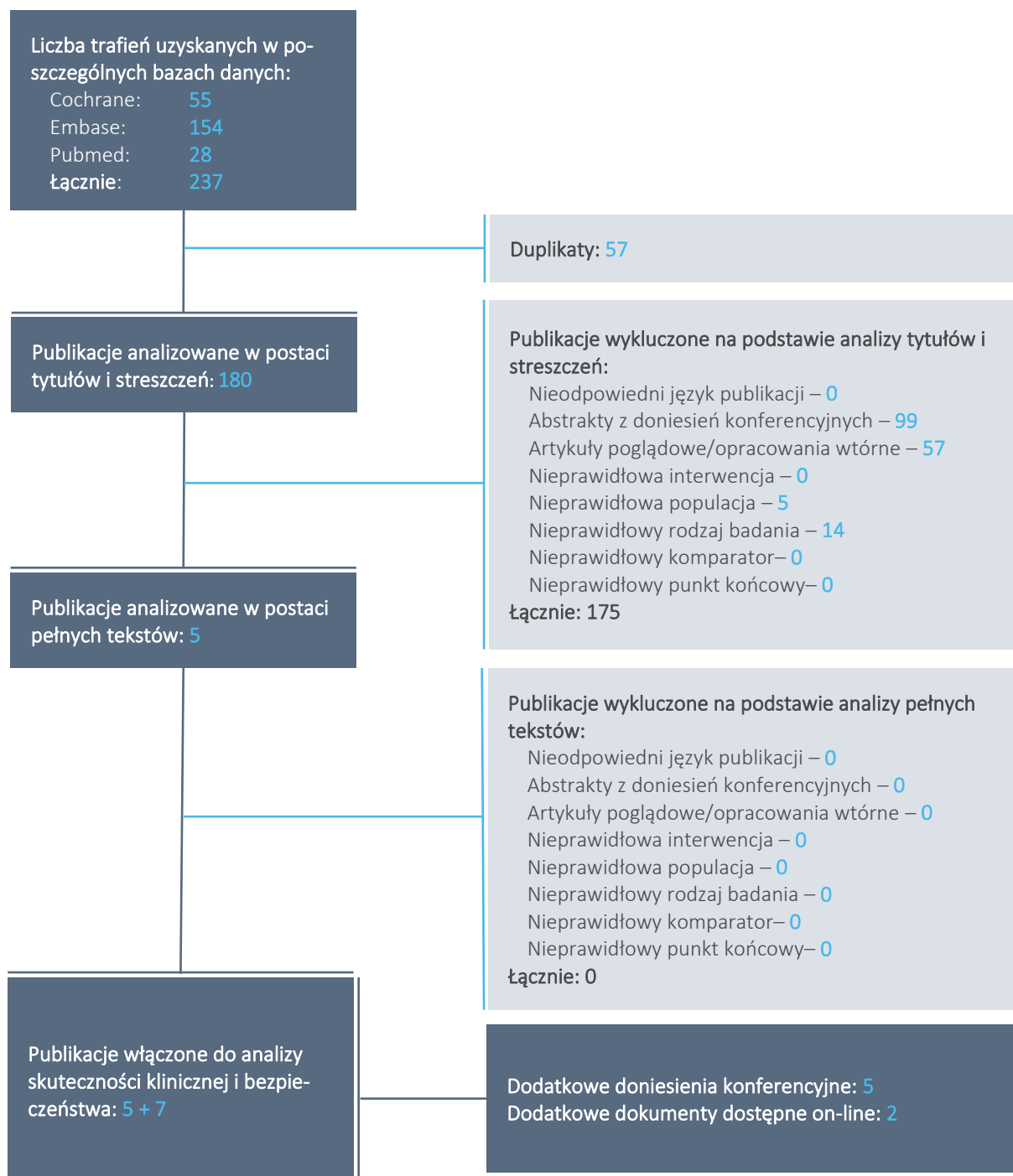
Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (0), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (99), opracowania wtórne (57). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzone w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe 5 rekordów, które wszystkie zostały włączone do raportu. Wszystkie włączone publikacje dotyczyły jednego badania z randomizacją III fazy, *QUAZAR AML-001: Ravandi 2021, Roboz 2016, Roboz 2021, Roboz 2022, Wei 2020*.

Przeprowadzono również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów, tzn. prezentujące zaktualizowane lub dodatkowe analizy do włączonego badania *QUAZAR AML-001*) i w wyniku tego wyszukiwania odnaleziono i uwzględniono 5 abstraktów: *Döhner 2021, Döhner 2021a, Pfeilstöcker 2021, Oliva 2020* oraz *Wei 2021*. W celu uzupełnienia wyników badania *QUAZAR AML-001*, w opisie uwzględniono również dwa dodatkowe dokumenty: raport publiczny EMA dotyczący leku Onureg® (*EPAR 2021*) oraz podsumowanie wyników badania dostępne na stronie *clinicaltrials.gov* (*CT 2022*).

Do raportu włączono więc 5 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz 5 pozycji dodatkowych (abstraktów i innych publikacji):

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Azacytydyna doustna + BSC vs placebo + BSC – badanie z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedną próbę kliniczną z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem *QUAZAR AML-001*, w którym testowano wyższość (*superiority*) leczenia podtrzymującego lekiem Onureg® (Oral-AZA, azacytydyna doustna) nad placebo (PBO), dodanymi do standardowej terapii (BSC), po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych (≥ 55 lat) z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

Badanie to opisano w 5 publikacjach: *Roboz 2016* (opis założeń i metodyki badania), *Wei 2020* (główna publikacja, podstawowe wyniki badania), *Ravandi 2021* (dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa), *Roboz 2021* (szczegółowe wyniki oceny jakości życia) oraz *Roboz 2022* (dodatkowe wyniki w podgrupach wyróżnionych względem statusu mierzalnej choroby resztkowej [MRD]). Dodatkowo, odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Wei 2021*, prezentujące uaktualnione wyniki oceny przeżycia całkowitego z dłuższego okresu obserwacji, doniesienie *Döhner 2021* w którym przedstawiono analizę w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na status mutacji genów NPM1/FLT3, doniesienie *Döhner 2021a* z wynikami OS i RFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby wcześniejszych terapii konsolidujących, doniesienie *Pfeilstöcker 2021* w którym przedstawiono ocenę częstości zdarzeń żołądkowo-jelitowych w trakcie terapii Oral-AZA+BSC i opis stosowanej premedykacji oraz doniesienie *Oliva 2020*, w którym przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka hospitalizacji pacjentów uczestniczących w badaniu. W analizie wykorzystano również dane prezentowane w dokumencie EPAR dostępnym na stronach agencji EMA, dotyczącym oceny klinicznej preparatu Onureg® (*EPAR 2021*), oraz dane dostępne na stronie clinicaltrials.gov podsumowującej badanie (*CT 2022*).

Podsumowanie metodyki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *QUAZAR AML-001*.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	Mediana 41,2 miesięcy (51,7 miesięcy dla OS)	tak	238 vs 234 (Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC)	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: populacja otrzymująca ≥1 dawkę leczenia	148 (23 kraje)	Celgene (Bristol Meyers Squibb)

W badaniu randomizacji (w stosunku 1:1) poddano ogólnie 472 pacjentów: 238 w grupie Oral-AZA+BSC oraz 234 w grupie PBO+BSC, pacjenci poddani randomizacji stanowili populację ITT, w której oceniano skuteczność kliniczną. Z kolei ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii (236 vs 233) – szczegółowe informacje o przebiegu chorych w próbie przedstawiono w dalszej części niniejszego rozdziału. Badanie nie miało z góry ustalonego okresu obserwacji – pacjenci byli obserwowani do momentu stwierdzenia progresji choroby (obecność > 15% komórek blastycznych), wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia, zgonu pacjenta, wycofania zgody na udział w badaniu lub utraty chorego z obserwacji, lub do momentu zakończenia badania decyzją sponsora. W momencie analizy przedstawionej w publikacji *Wei 2020*, z odcięciem danych 15 lipca 2019 roku, mediana okresu obserwacji wynosiła 41,2 miesiące. Po tym nastąpiło odśledzenie i pacjenci byli nadal obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego (ale nie RFS), ci z grupy Oral-AZA+BSC kontynuowali przypisaną terapię podtrzymującą w ramach fazy rozszerzonej, a chorzy w grupie kontrolnej kończyli przyjmowanie placebo i nadal byli obserwowani. Ponowną analizę OS przeprowadzono we wrześniu 2020 r. (mediana okresu obserwacji 51,7 miesiąca).

Próba *QUAZAR AML-001* była wieloośrodkowym badaniem – uwzględniono pacjentów ze 148 ośrodków w 23 krajach (w tym 4 ośrodki w Polsce). Opisująca próba była badaniem bardzo dobrej jakości, uzyskując 5/5 punktów w skali Jadad. Badanie było sponsorowane przez firmę Celgene, podmiot zależny firmy Bristol Meyers Squibb.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS), natomiast kluczowym dodatkowym punktem końcowym – przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, *relapse-free survival*). Dodatkowo w badaniu zadeklarowano ocenę wpływu stosowanego leczenia na jakość życia pacjentów (kwestionariusze FACIT oraz EQ-5D-3L), a także bezpieczeństwo ocenianych schematów. Szczegóły ocenianych punktów końcowych wraz z ich definicjami przedstawiono w rozdziale poświęconym wynikom oceny skuteczności klinicznej. Ocenę szpiku kostnego oraz krwi obwodowej (analiza w kierunku oszacowania nawrotu choroby) prowadzono centralnie, przez niezależnego hematopatologa

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

nieświadomego przydziału pacjenta do ocenianej interwencji, stosując kryteria odpowiedzi według organizacji *International Working Group* z 2003 roku (*Cheson 2003*). Ocena obecności mierzalnej choroby resztkowej po wcześniejszej chemioterapii (wykorzystywana jako kryterium jednej z podgrup rozpatrywanych w badaniu) również była wykonywana centralnie, przy wykorzystaniu cytometrii przepływowej. W badaniu wykonano ocenę mocy statystycznej i zostało ono zaplanowane tak, by zapewnić moc statystyczną 90% do wykazania hazardu względnego zgonu pomiędzy analizowanymi grupami na poziomie 0,70, przy założeniu poziomu istotności 0,025 (test jednostronny) oraz założeniu prawdziwej mediany przeżycia 16 miesięcy w grupie PBO+BSC oraz 22,9 miesięcy w grupie Oral-AZA+BSC, czasu trwania badania 60 miesięcy, 5% utraty pacjentów oraz spodziewanej liczby 330 zgonów. Oszacowano, że należy poddać randomizacji około 460 pacjentów (po 230 w każdej z grup) aby zapewnić taką moc statystyczną badania. Przepływ pacjentów w ramach badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Podsumowanie przepływu pacjentów w badaniu *QUAZAR AML-001*.

Etap badania/oceniana populacja	Oral-AZA+BSC	PBO+BSC
Skryning		555
		472
Chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)	238	234
Chorzy otrzymujący leczenie (populacja oceny bezpieczeństwa)	236 (99,2%)	233 (99,6%)
Chorzy, którzy zakończyli leczenie (odcięcie danych lipiec 2019)	193 (81,1%)	208 (88,9%)
Pacjenci, którzy zakończyli badanie (odcięcie danych lipiec 2019)	167 (70,2%)	180 (76,9%)
z powodu zgonu	157 (66,0%)	171 (73,1%)
z powodu wycofania zgody na udział	10 (4,2%)	8 (3,4%)
z powodu utraty z obserwacji	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Chorzy, którzy zakończyli leczenie (odcięcie danych wrzesień 2020)	207 (87,0%)	- *
Pacjenci, którzy zakończyli badanie (odcięcie danych wrzesień 2020)	183 (77,0%)	199 (85,0%)
z powodu zgonu	165 (69,3%)	176 (75,2%)
z powodu wycofania zgody na udział lub utraty z obserwacji	19 (8,0%)	23 (9,8%)

* w grupie kontrolnej po zniesieniu zaślepienia w lipcu 2019 r. pacjenci przestali stosować placebo i byli obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego, we wrześniu 2020 roku żywych pozostawało 35 chorych (15%).

Ogółem, skryningowi poddano 555 chorych, przy czym kryteria włączenia do badania spełniło 472 chorych, którzy zostali poddani randomizacji i stanowili populację ITT: 238 pacjentów w grupie Oral-AZA+BSC oraz 234 chorych w grupie PBO+BSC. Przepisane leczenie otrzymało odpowiednio 236 (99,2%) oraz 233 (99,6%) pacjentów i stanowili oni populację oceny bezpieczeństwa – w grupie Oral-AZA+BSC dwóch chorych nie otrzymało leczenia z powodu nawrotu AML oraz wycofania zgody na udział w

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

badaniu, natomiast w grupie PBO+BSC jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu przed otrzymaniem leczenia. W momencie odcięcia danych dla analizy przedstawionej w publikacji *Wei 2020*, 193 (81,8%) chorych w grupie Oral-AZA+BSC oraz 208 (88,9%) chorych w grupie PBO+BSC zakończyło przypisane leczenie, najczęściej w wyniku nawrotu AML, natomiast ogółem badanie zakończyło odpowiednio 167 (70,2%) oraz 180 (76,9%) osób. W większości przypadków zakończenie wynikało ze zgonu pacjenta lub wycofania zgody na udział w badaniu, natomiast odnotowano tylko 1 (0,4%) przypadek utraty chorego z obserwacji – w grupie PBO+BSC.

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *QUAZAR AML-001* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration – RoB2*. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych do momentu odświeżenia po pierwszym odcięciu danych w lipcu 2019 r. zostały przedstawiony w tabeli poniżej. Po tym okresie pacjenci z grupy kontrolnej przestawali przyjmować placebo i wszyscy byli obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego, które jest obiektywnym punktem końcowym, nieobciążanym brakiem zaślępienia.

Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *QUAZAR AML-001* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
RFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W badaniu *QUAZAR AML-001* przeprowadzono randomizację blokową w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Czynniki stratyfikacji były: wiek w momencie terapii indukującej (55-64 vs ≥ 65 lat), MDS lub CMML w wywiadzie (tak vs nie), kategoria ryzyka cytogenetycznego w momencie terapii indukującej (pośrednie vs wysokie) oraz otrzymywanie terapii konsolidującej po terapii indukującej (tak vs nie). Z uwagi na losową sekwencję alokacji pacjentów, utajnienie jej do czasu przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji oraz dobrze zbalansowane charakterystyki wyjściowe obu grup ryzyko błędu systematycznego wynikające z procesu randomizacji oceniono jako niskie.

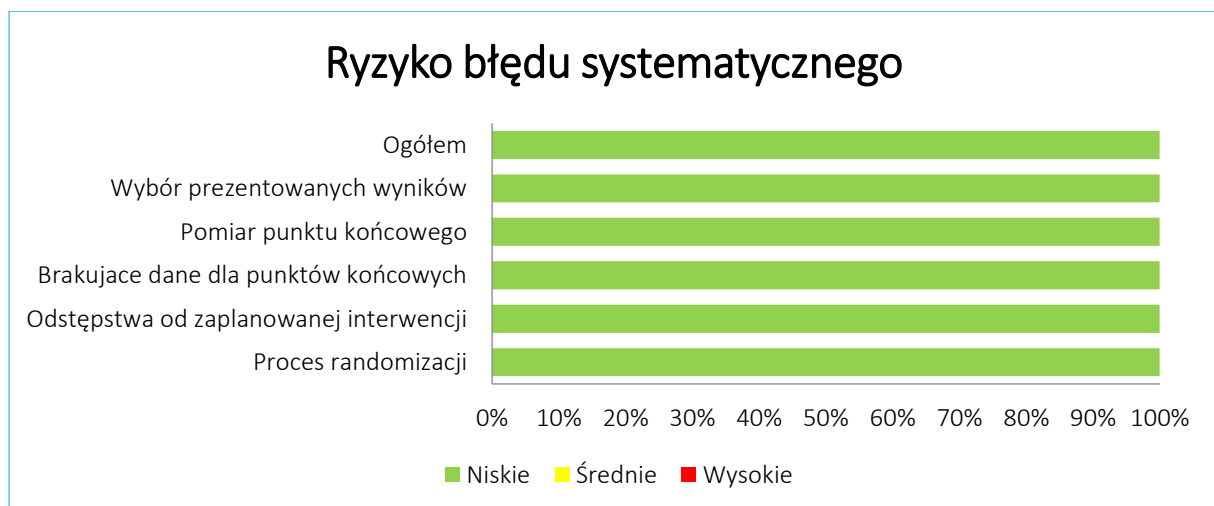
Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Próba *QUAZAR AML-001* była podwójnie zaślepiona. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia. W związku z tym ryzyko związane z odstępstwami od zaplanowanych interwencji również było niskie. Ponadto ocenę szpiku kostnego oraz krwi obwodowej przeprowadzani centralnie w sposób zaślepiony.

Ogółem dostępność danych dla poszczególnych punktów końcowych określono na około 95%. Metodę pomiaru określono w każdym przypadku jako odpowiednią. Nie stwierdzono, żeby dane dotyczące poszczególnych punktów końcowych były przedstawione preferencyjnie. Ponadto analizowano je zgodnie z udostępnionym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej. Tym samym ryzyko w pozostałych domenach narzędzia RoB2, tj. wynikające z brakujących danych, wynikające z pomiaru punktu końcowego oraz wynikające z selekcji raportowanego wyniku, także oceniono jako niskie.

Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *QUAZAR AML-001* według narzędzia RoB2.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej podsumowano szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu *QUAZAR AML-001*.

Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *QUAZAR AML-001*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety lub mężczyźni w wieku ≥ 55 lat (w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu) ▪ Nowo zdiagnozowana, potwierdzona histologicznie ostra białaczka szpikowa (AML, <i>acute myeloid leukemia</i>), pierwotna (<i>de novo</i>) lub wtórna względem wcześniejszego zespołu mielodysplastycznego (MDS, <i>myelodysplastic syndrome</i>) lub przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML, <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>) ▪ Otrzymanie intensywnej chemioterapii indukującej, z lub bez terapii konsolidującej ▪ Uzyskanie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi) w ciągu 4 miesięcy (± 7 dni) przed randomizacją, według definicji: <ul style="list-style-type: none"> • $< 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym • Brak komórek blastycznych z obecnością pałeczek Auera • Brak objawów choroby pozaszpikowej • Brak zależności od transfuzji krwi • Liczba neutrofilii $> 1 \times 10^9/l$ oraz liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ w przypadku całkowitej remisji; liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$ i liczba płytek $< 100 \times 10^9/l$ w przypadku remisji z niepełną regeneracją morfologii ▪ Stan sprawności według ECOG 0-3 ▪ Odpowiednia czynność szpiku kostnego: liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$ oraz płytek $\geq 20 \times 10^9/l$ ▪ Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych: <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 1,5 \times$ GGN • Aktywność AST oraz ALT $\leq 2,5 \times$ GGN • Stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 2,5 \times$ GGN ▪ Wykluczenie ciąży u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę; konieczność powstrzymania się od stosunków seksualnych lub stosowania uznanych metod antykoncepcji (w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu) w przypadku takich kobiet lub w przypadku mężczyzn biorących udział w badaniu, których partnerki były zdolne do zajścia w ciążę ▪ Zrozumienie i wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu ▪ Możliwość przestrzegania warunków protokołu badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podejrzewana lub udowodniona ostra białaczka promielocytowa (APL, <i>acute promyelocytic leukemia</i>) w oparciu o wyniki badań (morfologia, fenotyp immunologiczny, testy molekularne, badanie kariotypu); AML wraz z innymi wcześniej występującymi zaburzeniami hematologicznymi jak przewlekła białaczka szpikowa lub nowotwory mieloproliferacyjne (wykluczając MDS oraz CMML) ▪ Obecność AML związanej ze zmianami kariotypu: <i>inv(16)</i>, <i>t(8;21)</i>, <i>t(16;16)</i>, <i>t(15;17)</i> lub <i>t(9;22)</i>, lub dowody molekularne potwierdzające te translokacje ▪ Wcześniejsze przeszczepienia szpiku kostnego lub komórek macierzystych ▪ Uzyskanie CR/CRi w wyniku terapii lekami hipometylującymi ▪ Otrzymanie terapii lekami hipometylującymi w leczeniu MDS i progresja do AML w ciągu 4 miesięcy od zakończenia terapii tymi lekami ▪ Udowodnione rozprzestrzenienie choroby na ośrodkowy układ nerwowy ▪ Kwalifikowanie się do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego lub komórek macierzystych w momencie skryningu ▪ Diagnoza innego nowotworu złośliwego w ciągu uprzednich 12 miesięcy (z wykluczeniem raka podstawnokomórkowego skóry bez komplikacji, raka <i>in situ</i> szyjki macicy lub piersi lub innych miejscowych zmian nowotworowych poddanych zabiegowi chirurgicznemu lub radioterapii z wysokim prawdopodobieństwem wyleczenia) ▪ Niestabilna dławica piersiowa, istotna arytmia lub zastoinowa niewydolność serca oceniona na stopień 3 lub 4 według skali NYHA ▪ Niekontrolowane, ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze, bakteryjne lub wirusowe (definiowane jako obecne objawy zakażenia bez poprawy po zastosowaniu odpowiednich antybiotyków lub innych terapii) ▪ Aktywne zakażenie HIV, HBV lub HCV ▪ Potwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na azacytydynę lub mannitol

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Możliwość przyjęcia ocenianego leczenia (możliwość po- łknięcia leku w postaci tabletki) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie jakiegokolwiek leczenia będącego w fazie ba- dań w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką terapii ocenianej w ramach badania ▪ Brak woli lub możliwości wypełniania kwestionariuszy oceny punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta bez pomocy osób trzecich (lub z minimalną pomocą wykwalifi- kowanego personelu danego ośrodka lub opiekuna) ▪ Jakiegokolwiek stany zdrowotne lub nieprawidłowości wyni- ków laboratoryjnych mogące narażać pacjenta na dodat- kowe ryzyko, mogące zakłócać lub uniemożliwiać udział pacjenta w badaniu lub ograniczać możliwość interpretacji wyników badania ▪ Jakiegokolwiek schorzenia mogące uniemożliwiać połknięcie leku w postaci tabletki lub schorzenia mogące zaburzać wchłanianie leku (zespół krótkiego jelita, zespół złego wchłaniania)

Ogółem, do badania *QUAZAR AML-001* włączono chorych w wieku przynajmniej 55 lat, obu płci, którzy otrzymali chemioterapię indukującą lub indukującą i konsolidującą nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej (AML) i uzyskali w wyniku tej terapii całkowitą remisję choroby, lub częściową remisję z niepełną regeneracją morfologii krwi w ciągu 4 miesięcy przed planowaną randomizacją w ramach badania. Wymagano również, by pacjenci charakteryzowali się stopniem sprawności ECOG 0-3 oraz odpowiednią czynnością narządów wewnętrznych oraz szpiku kostnego.

Pacjenci uwzględnieni w badaniu nie mogli otrzymywać wcześniej allogenicznego przeszczepu szpiku lub komórek macierzystych, nie mogli być również kandydatami do takiego zabiegu w momencie screeningu (nie przedstawiono szczegółowych kryteriów). Chorzy mogli otrzymywać wcześniej leki hipometylujące, ale wykluczono pacjentów, którzy uzyskali całkowitą/częściową remisję dzięki zastosowaniu takiego leczenia, a także chorych którzy otrzymywali te leki w ramach terapii wczesnej postaci choroby (MDS) i nastąpiła u nich progresja do AML w ciągu 4 miesięcy od zakończenia takiego leczenia. Z badania wykluczono pacjentów z innymi chorobami mielodysplastycznymi (np. APL). Wykluczano ponadto chorych z istotnymi współistniejącymi schorzeniami, przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz chorych z współistniejącymi chorobami nowotworowymi. W kryteriach wykluczenia zamieszczono również obecność określonych kariotypów AML, które są uznawane za świadczące o niskim ryzyku cytogenetycznym – w badaniu uwzględniano tylko chorych o pośrednim lub wysokim ryzyku cytogenetycznym (zgodnie z wytycznymi NCCN 2011).

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano charakterystyki demograficzne pacjentów oraz istotne parametry kliniczne, oceniane wyjściowo w badaniu *QUAZAR AML-001*. Ogółem, charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane w analizowanych grupach i autorzy badania nie odnotowali zaburzeń procesu randomizacji.

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *QUAZAR AML-001*.

Charakterystyka	Oral-AZA+BSC N = 238	PBO+BSC N = 234	Ogółem N = 472
Wiek, mediana (zakres) [lata]	68 (55; 86)	68 (55; 82)	68 (55; 86)
Wiek ≥ 65 lat, n/N (%)	172/238 (72,3%)	166/234 (70,9%)	338/472 (71,6%)
Otrzymanie 2 lub więcej cykli terapii indukującej ogółem, n/N (%)	49/238 (20,6%)	41/234 (17,5%)	90/472 (19,1%)
Czas od rozpoznania choroby do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	4,2 (1,5; 9,2)	4,2 (1,4; 10,9)	4,2 (1,4; 10,9)
Czas od terapii indukującej do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	4,0 (1,4; 8,8)	4,0 (1,3; 15,1)	4,0 (1,3; 15,1)
Czas od kompletnej remisji do randomizacji, mediana (zakres) [dni]	84,5 (7; 154)	86,0 (7; 263)	85,0 (7; 263)
Odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym, mediana (zakres) [%]	2,0 (0,0; 5,0)	2,0 (0,0; 6,5)	2,0 (0,0; 6,5)
Płeć			
Mężczyźni, n/N (%)	118/238 (49,6%)	127/234 (54,3%)	245/472 (51,9%)
Kobiety, n/N (%)	120/238 (50,4%)	107/234 (45,7%)	227/472 (48,1%)
Wstępna klasyfikacja AML wg WHO			
AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi, n/N (%)	39/238 (16,4%)	46/234 (19,7%)	85/472 (18,0%)
AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją, n/N (%)	49/238 (20,6%)	42/234 (17,9%)	91/472 (19,3%)
Nieokreślony inaczej rodzaj AML, n/N (%)	148/238 (62,2%)	145/234 (62,0%)	293/472 (62,1%)
Nowotwory szpikowe związane z leczeniem farmakologicznym, n/N (%)	2/238 (0,8%)	0/234 (0,0%)	2/472 (0,4%)
Brak danych, n/N (%)	0/238 (0,0%)	1/234 (0,4%)	1/472 (0,2%)
Rodzaj AML			
Pierwotna (<i>de novo</i>), n/N (%)	213/238 (89,5%)	216/234 (92,3%)	429/472 (90,9%)
Wtórna, n/N (%)	25/238 (10,5%)	18/234 (7,7%)	43/472 (9,1%)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Charakterystyka	Oral-AZA+BSC N = 238	PBO+BSC N = 234	Ogółem N = 472
Wcześniejsze MDS/CMML w wywiadzie			
Pierwotne, n/N (%)	20/238 (8,4%)	17/234 (7,3%)	37/472 (7,8%)
Wtórne, n/N (%)	0/238 (0,0%)	0/234 (0,0%)	0/472 (0,0%)
Brak danych, n/N (%)	2/238 (0,8%)	0/234 (0,0%)	2/472 (0,4%)
ECOG			
0, n/N (%)	116/238 (48,7%)	111/234 (47,4%)	227/472 (48,1%)
1, n/N (%)	101/238 (42,4%)	106/234 (45,3%)	207/472 (43,9%)
2 lub 3, n/N (%)	21/238 (8,8%)	17/234 (7,3%)	38/472 (8,1%)
Ryzyko cytogenetyczne w momencie diagnozy			
Pośrednie, n/N (%)	203/238 (85,3%)	203/234 (86,8%)	406/472 (86,0%)
Wysokie, n/N (%)	35/238 (14,7%)	31/234 (13,2%)	66/472 (14,0%)
Odpowiedź na terapię indukującą			
Całkowita remisja, n/N (%)	187/238 (78,6%)	197/234 (84,2%)	384/472 (81,4%)
Całkowita remisja z niepełną regeneracją morfologii krwi, n/N (%)	51/238 (21,4%)	37/234 (15,8%)	88/472 (18,6%)
Otrzymanie terapii konsolidującej			
Tak, n/N (%)	186/238 (78,2%)	192/234 (82,1%)	378/472 (80,1%)
1 cykl terapii konsolidującej, n/N (%)	110/238 (46,2%)	102/234 (43,6%)	212/472 (44,9%)
2 cykle terapii konsolidującej, n/N (%)	70/238 (29,4%)	77/234 (32,9%)	147/472 (31,1%)
3 cykle terapii konsolidującej, n/N (%)	6/238 (2,5%)	13/234 (5,6%)	19/472 (4,0%)
Nie, n/N (%)	52/238 (21,8%)	42/234 (17,9%)	94/472 (19,9%)
1 cykl terapii indukującej, n/N (%) (wśród chorych nieotrzymujących terapii konsolidującej)	36/238 (15,1%)	33/234 (14,1%)	69/472 (14,6%)
2 lub więcej cykli terapii indukującej, n/N (%) (wśród chorych nieotrzymujących terapii konsolidującej)	16/238 (6,7%)	9/234 (3,8%)	25/472 (5,3%)
Odpowiedź w momencie randomizacji			
Całkowita remisja, n/N (%)	183/238 (76,9%)	177/234 (75,6%)	360/472 (76,3%)
Całkowita remisja z niepełną regeneracją morfologii krwi, n/N (%)	50/238 (21,0%)	44/234 (18,8%)	94/472 (19,9%)
Utrata remisji, n/N (%)	5/238 (2,1%)	11/234 (4,7%)	16/472 (3,4%)
Brak danych, n/N (%)	0/238 (0,0%)	2/234 (0,9%)	2/472 (0,4%)
Przyczyna braku możliwości zastosowania HSCT			
Wiek, n/N (%)	154/238 (64,7%)	152/234 (65,0%)	306/472 (64,8%)
Choroby współistniejące, n/N (%)	52/238 (21,8%)	50/234 (21,4%)	102/472 (21,6%)
Brak odpowiedniego dawcy, n/N (%)	37/238 (15,5%)	35/234 (15,0%)	72/472 (15,3%)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Charakterystyka	Oral-AZA+BSC N = 238	PBO+BSC N = 234	Ogółem N = 472
Decyzja pacjenta, n/N (%)	19/238 (8,0%)	32/234 (13,7%)	51/472 (10,8%)
Stan sprawności, n/N (%)	14/238 (5,9%)	9/234 (3,8%)	23/472 (4,9%)
Niekorzystny profil cytogenetyczny, n/N (%)	6/238 (2,5%)	10/234 (4,3%)	16/472 (3,4%)
Inne, n/N (%)	28/238 (11,8%)	21/234 (9,0%)	49/472 (10,4%)
Mierzalna choroba resztkowa			
Tak, n/N (%)	103/238 (43,3%)	116/234 (49,6%)	219/472 (46,4%)
Nie, n/N (%)	133/238 (55,9%)	111/234 (47,4%)	244/472 (51,7%)
Brak danych, n/N (%)	2/238 (0,8%)	7/234 (3,0%)	9/472 (1,9%)
Parametry morfologii krwi			
Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [g/l]	113 (75; 159)	108 (77; 149)	111 (75; 159)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	154 (22; 801)	179 (16; 636)	165 (16; 801)
Pacjenci z liczbą płytek $< 50 \times 10^9/l$, n/N (%)	12/238 (5,0%)	17/234 (7,3%)	29/472 (6,1%)
Liczba neutrofilii, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	3,0 (0,3; 15,9)	2,8 (0,5; 9,6)	2,9 (0,3; 15,9)
Pacjenci z liczbą neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$, n/N (%)	8/238 (3,4%)	18/234 (7,7%)	26/472 (5,5%)
Liczba leukocytów, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	4,9 (0,8; 18,7)	4,5 (1,3; 12,6)	4,7 (0,8; 18,7)

W badaniu *QUAZAR AML-001* ogółem uwzględniano chorych w wieku przynajmniej 55 lat, i mediana wieku uwzględnionych pacjentów wynosiła 68 lat w obu analizowanych grupach – wynikało to z dużego udziału (około 72%) pacjentów w wieku 65 lat lub więcej. W badaniu uwzględniano zarówno kobiety, jak i mężczyzn i udział obu płci był równy, wynosząc ogółem około 50%, choć w obrębie grupy otrzymującej placebo obserwowano nieco więcej mężczyzn (54%). Około połowa pacjentów (48,7% vs 47,4%) charakteryzowała się bardzo dobrym stopniem sprawności (ocena 0 w skali ECOG), natomiast większość pozostałych pacjentów miała dobrą sprawność (ocena 1 według ECOG). Niewielki odsetek chorych (około 8%) uzyskał ocenę 2-3 według ECOG, co świadczyło o mniejszym stopniu sprawności.

U znacznej większości pacjentów diagnoza AML dotyczyła postaci pierwotnej (*de novo*) – 89,5% w grupie Oral-AZA+BSC oraz 92,3% w grupie PBO+BSC. W momencie diagnozy, ryzyko cytogenetyczne określono jako pośrednie u większości pacjentów: 85,3% vs 86,8%, natomiast wysokie ryzyko dotyczyły jedynie kilkunastu procent chorych: 14,7% vs 13,2%. Mediana czasu od diagnozy AML do randomizacji wynosiła około 4,2 miesiąca w obu grupach badania, natomiast mediana czasu od zakończenia terapii indukującej do randomizacji wyniosła 4 miesiące, co świadczy o szybkim podjęciu leczenia u nowo diagnozowanych pacjentów. Randomizację podejmowano ogółem po około 85 dniach (mediana) od stwierdzenia

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

odpowiedniej remisji choroby i czas do randomizacji od remisji był zbliżony w obu grupach (mediana 85 vs 86 dni).

Ogólnie, randomizacji poddawano pacjentów będących w remisji choroby – mediana odsetka komórek blastycznych obecnych w szpiku kostnym wynosiła w obu analizowanych grupach 2%. Większość pacjentów – 79% w grupie Oral-AZA+BSC oraz 84% w grupie PBO+BSC była w całkowitej remisji po terapii indukującej, natomiast pozostali pacjenci (21% vs 16%) mieli całkowitą remisję z niepełną regeneracją morfologii krwi. Terapię konsolidującą otrzymała większość analizowanych chorych: 78,2% w grupie Oral-AZA+BSC vs 82,1% w grupie PBO+BSC, przy czym ogółem 45% wszystkich pacjentów otrzymało 1 cykl takiego leczenia, a 31% – dwa cykle. Najczęściej stosowanymi chemioterapeutykami w ramach terapii konsolidującej były cytarabina (377/378 chorych), idarubicyna (95/378 chorych) oraz daunorubicyna (37/378 chorych). Wśród chorych, którzy nie otrzymali terapii konsolidującej, 25% otrzymało 2 cykle terapii indukującej. Ogółem około 85% chorych otrzymało przynajmniej 2 cykle chemioterapii przed włączeniem do badania.

Mierzalną chorobę resztkową stwierdzono u nieco większego odsetka chorych przydzielonych do grupy placebo: 49,6% w porównaniu do 43,3% w grupie Oral-AZA+BSC. W momencie randomizacji utratę remisji odnotowano u kilku pacjentów, 5 vs 11, a więc u nieco większego odsetka chorych z grupy placebo: około 2% vs 5%.

5.2.3 Ocena zgodności populacji badania *QUAZAR AML-001* z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze kryteria włączenia i wykluczenia, które definiowano w proponowanym programie lekowym oraz w badaniu *QUAZAR AML-001*. Zgodnie z zapisami ChPL produkt Onureg jest wskazany do leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę (*ChPL Onureg 2021*). Kryteria refundacyjne są zatem zgodne z rejestracyjnymi.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniu *QUAZAR AML-001*.

Analizowane kryterium	Proponowany program lekowy	Badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	Zgodność kryteriów
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ostra białaczka szpikowa w pierwszej całkowitej remisji lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nowo zdiagnozowana, potwierdzona histologicznie ostra białaczka szpikowa (AML, <i>acute myeloid leukemia</i>), pierwotna (<i>de novo</i>) lub wtórna względem wcześniejszego zespołu mielodysplastycznego (MDS, <i>myelodysplastic syndrome</i>) lub przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML, <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>) ▪ otrzymanie intensywnej chemioterapii indukującej, z lub bez terapii konsolidującej ▪ uzyskanie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi) w ciągu 4 miesięcy (± 7 dni) przed randomizacją ▪ kryteria wykluczające – obecność AML związanej ze zmianami kariotypu: inv(16), t(8;21), t(16;16), t(15;17) lub t(9;22), lub dowody molekularne potwierdzające te translokacje 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kryteria badania klinicznego bardziej szczegółowo definiują jednostkę chorobową, ale ostatecznie podstawowe kryteria włączenia są zgodne w tym zakresie ▪ w badaniu klinicznym włączano pacjentów z pośrednim lub wysokim ryzykiem cytogenetycznym (wykluczano chorych ze zmianami wskazującymi na niskie ryzyko zgodnie z wytycznymi NCCN 2011), przy czym intensywnej chemioterapii indukcyjnej lub indukcyjnej i konsolidującej prowadzącej do całkowitej remisji są poddawani jedynie chorzy z pośrednim i wysokim ryzykiem cytogenetycznym – zatem można uznać kryteria włączenia za zgodne
Status przeszczepu komórek macierzystych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszego przeszczepienia szpiku kostnego lub komórek macierzystych ▪ pacjenci nie kwalifikujący się do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego lub komórek macierzystych w momencie skryningu 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kryteria badania klinicznego precyzują również brak wcześniejszego HSCT, ale jednocześnie program wskazuje, że ma wystąpić pierwsza remisja
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci ≥ 18 r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kobiety lub mężczyźni w wieku ≥ 55 lat (w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu) ▪ stan sprawności według ECOG 0-3 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek pacjentów w badaniu został ograniczonych do ≥ 55 lat, podczas gdy w programie lekowym dopuszczono udział dorosłych chorych w wieku ≥ 18 lat – należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że zapis ten w proponowanym programie lekowym jest odzwierciedleniem kryteriów rejestracyjnych i określa dolną granicę wieku. W rzeczywistej praktyce

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Analizowane kryterium	Proponowany program lekowy	Badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	Zgodność kryteriów
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność przeciwskażeń wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego ▪ ciąża lub karmienie piersią ▪ brak możliwości stosowania skutecznej antykoncepcji ▪ ostra białaczka promielocytowa ▪ nadwrażliwość na doustną azacytydynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiednia czynność szpiku kostnego i narządów wewnętrznych ▪ potwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na azacytydynę lub mannitol ▪ podejrzewana lub udowodniona ostra białaczka promielocytowa (APL, acute promyelocytic leukemia) w oparciu o wyniki badań (morfologia, fenotyp immunologiczny, testy molekularne, badanie kariotypu); AML wraz z innymi wcześniej występującymi zaburzeniami hematologicznymi jak przewlekła białaczka szpikowa lub nowotwory mieloproliferacyjne (wykluczając MDS oraz CMML) ▪ Uzyskanie CR/CRi w wyniku terapii lekami hipometylującymi ▪ Otrzymanie terapii lekami hipometylującymi w leczeniu MDS i progresja do AML w ciągu 4 miesięcy od zakończenia terapii tymi lekami 	<p>klinicznej, do programu lekowego będą kwalifikowani w większości pacjenci po 55 roku życia – według danych KRN na 2018 rok, udział pacjentów z AML w wieku 55 lat lub więcej był wysoki i wynosił około 77% (<i>KRN 2022</i>) – w związku z tym, populacja badania klinicznego <i>QUAZAR AML-001</i> byłaby zbliżona do tej, która rzeczywiście zostanie uwzględniona w ramach programu lekowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniu zawarto również kryteria ECOG w szerokim zakresie 0-3, czego nie definiuje program, należy jednak zaznaczyć, że włączani pacjenci mają podlegać intensywnej chemioterapii indukcyjnej lub indukcyjnej i konsolidującej prowadzącej do całkowitej remisji, a takiemu leczeniu nie można poddać chorych w stanie sprawności 4, stale przebywających w łóżku i wymagających opieki osób drugich <p style="text-align: center;">KRYTERIA ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W proponowanym programie lekowym zamieszczono informację, że kwalifikowani pacjenci nie mogą mieć przeciwwskazań do leczenia doustną azacytydyną według wskazań ChPL, przy czym zaznaczono również, że do programu nie będą włączane kobiety w ciąży lub karmiące piersią, osoby nie mające możliwości zastosowania skutecznej metody antykoncepcji, chorzy z ostrą białaczką promielocytową, oraz pacjenci z nadwrażliwością na doustną azacytydynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą stosowaną w preparacie. W zasadzie kryteria te obejmowały przeciwskażenia wyróżnione w ChPL, gdzie podano, że leku nie mogą stosować osoby nadwrażliwe na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, a także osoby w ciąży i karmiące piersią. Analogiczne kryteria wykluczenia zamieszczono również w badaniu klinicznym – wykluczono chorych z innymi postaciami białaczki, pacjentów z nadwrażliwością na substancje wchodzące w skład podawanego preparatu, a także kobiety w ciąży lub osoby nie mogące (lub nie wyrażające

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Analizowane kryterium	Proponowany program lekowy	Badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	Zgodność kryteriów
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża lub brak zgody na powstrzymanie się od stosunków seksualnych lub stosowania uznanych metod antykoncepcji (w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu) w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę lub w przypadku mężczyzn biorących udział w badaniu, których partnerki były zdolne do zajścia w ciążę 	<p>zgody) na stosowanie jednej z metod skutecznej antykoncepcji w trakcie badania. Ogółem kryteria wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz badaniu klinicznym były więc zgodne. W badaniu precyzowano nieco dokładniej kryteria wykluczenia, ale w większości dotyczyły one współistniejących chorób oraz stanu sprawności pacjenta – a więc kwestii istotnych dla poprawnego przebiegu badania klinicznego, ale nie wpływających bezpośrednio na selekcję pacjentów w ramach określonej populacji</p>

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *QUAZAR AML-001* miano na celu oceną skuteczności i bezpieczeństwa azacytydyny, stosowanej jako terapia podtrzymująca po udanej chemioterapii indukującej (i ewentualnie chemioterapii konsolidującej). Doustna azacytydyna różni się profilem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym od formy do wstrzyknięć, a więc formy te nie są biorównoważne i nie mogą być stosowane zamiennie (*ChPL Onureg 2021*). Pacjentów poddano randomizacji do dwóch grup leczenia: Oral-AZA+BSC, w której stosowano azacytydynę (Onureg®, CC-486) doustnie w postaci tabletek, w dawce 300 mg w dniach 1-14 każdego 28-dniowego cyklu leczenia, wraz z najlepszą dostępną opieką medyczną (BSC, ang. *best supportive care*), oraz PBO+BSC, gdzie obok najlepszej opieki medycznej (BSC) stosowano placebo dopasowane wyglądem i sposobem dawkowania do azacytydyny (celem zaślepienia interwencji). Po odcięciu danych w lipcu 2019 roku nastąpiło odślepienie badania i pacjenci byli nadal obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego (ale już nie RFS), ci z grupy Oral-AZA+BSC kontynuowali przypisane leczenie podtrzymujące w ramach fazy rozszerzonej, a chorzy w grupie kontrolnej kończyli przyjmowanie placebo i nadal byli obserwowani.

Podsumowanie interwencji stosowanych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie schematów terapii stosowanych w badaniu *QUAZAR AML-001*.

	Oral-AZA+BSC	PBO+BSC
Oceniane schematy leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Onureg (azacytydyna, CC-486) w postaci tabletek podawanych doustnie w dawce 300 mg w dniach 1-14 każdego 28-dniowego cyklu 	<ul style="list-style-type: none"> Placebo dostosowane wyglądem i schematem dawkowania do aktywnej interwencji
Czas trwania terapii i modyfikacja leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Terapię prowadzono do zaobserwowania > 15% komórek blastycznych w szpiku kostnym lub krwi, lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności Pacjenci z nawrotem zdefiniowanym przez obecność 5-15% komórek blastycznych w szpiku kostnym lub krwi mogli zwiększyć częstotliwość podawania do 21 dni w cyklu według decyzji badacza W badaniu nie dopuszczono przechodzenia pacjentów między grupami (<i>cross-over</i>) 	
Dodatkowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> W obu grupach pacjenci mogli otrzymać najlepszą dostępną dodatkową opiekę medyczną (BSC) według praktyki lokalnego ośrodka, która mogła obejmować: <ul style="list-style-type: none"> przetoczenie produktów krwiopochodnych leki stymulujące erytropoezę czynniki stymulujące formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF) suplementację składnikami odżywczymi podanie antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych, przeciwwymiotnych oraz leków przeciwbiegunkowych 	

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Leczenie prowadzono w 28-dniowych cyklach, a ocenę remisji na podstawie badania szpiku kostnego oraz krwi obwodowej prowadzono co 3 cykl w ciągu pierwszych 24 cykli, a następnie w cyklach 30 oraz 36, oraz według wskazań klinicznych. Pacjenci z odsetkiem blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym w zakresie od 5% do 15% mogli mieć zintensyfikowaną terapię, poprzez zwiększenie czasu podania leku do 21 dni na cykl, według decyzji lekarza. Przejście pacjentów (*cross-over*) z grupy kontrolnej (PBO+BSC) na terapię stosowaną w ramieniu ocenianej interwencji (Oral-AZA+BSC) nie było dozwolone. Leczenie prowadzono do momentu odnotowania > 15% blastów (w szpiku kostnym lub krwi obwodowej), lub do momentu zaobserwowania nieakceptowalnej toksyczności stosowanego leczenia.

Standardowa terapia, którą otrzymywali pacjenci uczestniczący w badaniu była prowadzona według lokalnych wytycznych danego ośrodka, według decyzji lekarzy. Leczenie to mogło obejmować przetoczenie produktów krwiopochodnych, podanie leków stymulujących erytropoezę, czy też czynników stymulujących formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF), a także suplementacje składnikami odżywczymi, czy leczenie antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciwgrzybiczymi, podawanie leków przeciwwymiotnych oraz przeciwbiegunkowych.

W tabeli poniżej podsumowano terapie, które pacjenci otrzymywali po zakończeniu leczenia ocenianego w ramach badania *QUAZAR AML-001*.

Tabela 15. Terapie otrzymywane po zakończeniu leczenia w ramach badania *QUAZAR AML-001*.

Stosowana terapia	Oral-AZA+BSC N = 238	PBO+BSC N = 234
≥ 1 schemat leczenia po zakończeniu terapii ocenianej w ramach badania	137 (58%)	170 (73%)
Intensywna chemioterapia	69 (29%)	88 (38%)
Chemioterapia o niskiej intensywności	94 (40%)	110 (47%)
Przeszczepienie komórek macierzystych	15 (6%)	32 (14%)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

5.4 Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej wykonana była w populacji ITT, którą stanowili pacjenci poddani randomizacji.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS), natomiast kluczowym dodatkowym punktem końcowym – przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, *relapse-free survival*). Dodatkowo w badaniu zadeklarowano ocenę wpływu stosowanego leczenia na jakość życia pacjentów (kwestionariusze FACIT oraz EQ-5D-3L), a także bezpieczeństwo ocenianych schematów. Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *QUAZAR ALM-001*.

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – definiowany jako liczba dni od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (data zgonu - data randomizacji + 1). Ocena w populacji ITT.
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, z ang. <i>relapse-free survival</i>)	Czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu. Nawrót zdefiniowano jako: <ul style="list-style-type: none"> obecność $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym w ocenie centralnego patologa obecność blastów we krwi obwodowej z potwierdzeniem $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym w okresie 100 dni (ok. 3 cykle) lub obecność $\geq 5\%$ blastów we krwi obwodowej ≥ 2 razy w okresie 30 dni. Ocena prowadzona w oparciu o kryteria <i>International Working Group 2003 (Cheson 2003)</i> , w ramach centralnej oceny wykonywanej przez hematopatologa nieświadomego przydziału pacjentów do poszczególnych grup interwencji, na podstawie badania szpiku kostnego oraz krwi obwodowej. Ocena w populacji ITT.
Ryzyko nawrotu choroby	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby, czas do nawrotu choroby, czas do przerwania leczenia z powodu nawrotu choroby. Nawrót zdefiniowano jako obecność $> 5\%$ blastów w szpiku kostnym lub krwi obwodowej. Ocena w populacji ITT.
Jakość życia	Ocenę jakości życia prowadzono przy użyciu dwóch kwestionariuszy: <ul style="list-style-type: none"> FACIT (ocena objawów zmęczenia – FACIT-Fatigue) – skala obejmowała 13 indywidualnych elementów, mierzących poziom zmęczenia u pacjentów podczas codziennych czynności w tygodniu poprzedzającym ocenę. <u>Wyższy wynik</u> oznacza zmniejszenie poziomu zmęczenia (poprawę). <u>Klinicznie istotna zmiana</u>: poprawa lub pogorszenie wyniku o ≥ 3 punkty. Wyniki przedstawiono jako zmianę od wartości wyjściowej średniego wyniku skali FACIT-Fatigue, podano także skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy/pogorszenia wyniku w kolejnych cyklach leczenia, a także czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku FACIT-Fatigue (ocenianym zdarzeniem było uzyskanie w 2 kolejnych wizytach klinicznie istotnego pogorszenia [zmniejszenie o ≥ 3 punkty] wyniku FACIT-Fatigue lub zgonu). EQ-5D-3L – standardowe narzędzie do oceny jakości życia, na który składały się 2 wskaźniki: ogólny wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (HUI, <i>health utility index</i>), obliczany na podstawie 5 domen (mobilność, samoopieka, ból/dyskomfort, aktywności codzienne, lęk/depresja) ocenianych w 3-stopniowej skali nasilenia (brak upośledzenia, umiarkowane upośledzenie, ciężkie

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Punkt końcowy	Definicja
	upośledzenie) oraz wskaźnik wizualnej skali analogowej (VAS, ang. <i>visual analog scale</i>), na której pacjent wyrażał swoją subiektywną ocenę stanu zdrowia na skali 0-100. <u>Wyższy wynik</u> oznacza lepszą ocenę stanu zdrowia. <u>Klinicznie istotna zmiana</u> : dla wskaźnika HUI zmiana o 0,08 punktu (poprawa) oraz o -0,10 (pogorszenie); dla wskaźnika VAS zmiana o 11 punktów (+ poprawa/- pogorszenie). Wyniki przedstawiono jako średnią zmianę od wartości wyjściowej wskaźnika HUI i VAS, a także czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według tych dwóch wskaźników, definiowanego jako czas do wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według tych wskaźników na ≥ 2 kolejnych wizytach lub do zgonu pacjenta. Ocena w populacji pacjentów, którzy wypełnili wyjściowo dany kwestionariusz oceny jakości życia oraz mieli ≥ 1 ocenę poza wyjściową.
Hospitalizacje	Ocena ryzyka hospitalizacji, czasu jej trwania, kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta. Ocena ryzyka hospitalizacji oraz czasu jej trwania prowadzona w populacji chorych biorących udział w badaniu, od momentu wyrażenia zgody na udział do 28 dni po ostatniej dawce leczenia w ramach badania. Średni miesięczny czas trwania hospitalizacji (przyjmując miesiąc jako 30 dni) obliczano dzieląc łączoną liczbę dni hospitalizacji przez liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu w danym punkcie czasowym. Analizę częstości hospitalizacji oraz czasu jej trwania, skorygowano o czas ekspozycji na Oral-AZA oraz PBO (tzn. podzielona średnia liczba hospitalizacji lub dni hospitalizacji przez okres ekspozycji wyrażony w pacjento-latach).

Dodatkowo wykonywano ocenę w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na status (obecność lub brak) mierzalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *measurable residual disease*) oraz w podgrupie chorych wyróżnionych względem statusu mutacji NPM1/FLT3 oraz obecności mierzalnej choroby resztkowej w momencie randomizacji do badania *QUAZAR AML-001*. Wykonano również ocenę wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie.

5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, było głównym punktem końcowym badania *QUAZAR ALM-001*. Wyniki oceny przeżycia całkowitego w momencie głównej analizy (odcięcie danych 15 lipca 2019 roku, mediana obserwacji 41,2 miesiący) przedstawiono w publikacji *Wei 2020*. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami w przeżyciu całkowitym testowano przy pomocy stratyfikowanego testu log-rank. Z uwagi na fakt, że krzywe Kaplana-Meiera zaczynają się zbiegać w późniejszych punktach czasowych w analizie pierwotnej (po 48 miesiącu), a autorzy odnotowali istotną zależność skuteczności leczenia od czasu podawania leku, uznano założenie proporcjonalności hazardu za niespełnione, w związku z czym nie przedstawiono wartości hazardu względnego, jedynie wartość p dla testu log-rank oraz wartość różnicy median przeżycia. W tym momencie więcej niż jedna czwarta pacjentów poddanych randomizacji (125/472 [26,5%]) otrzymywała przypisane leczenie (N = 45 vs N = 26, odpowiednio Oral-AZA i PBO) lub pozostawała przy życiu (N = 26 vs N = 28). Po tym

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

nastąpiło odślepienie i pacjenci byli nadal obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego (ale nie RFS), ci z grupy AZA+BSC kontynuowali przypisane leczenie podtrzymujące w ramach fazy rozszerzonej, a chorzy w grupie kontrolnej kończyli przyjmowanie placebo. Dodatkowo, odnaleziono doniesienie konferencyjne *Wei 2021*, w którym przedstawiono wyniki dodatkowej analizy OS z dłuższego okresu obserwacji (po zniesieniu zaślepienia w badaniu) – wyniki te odzwierciedlały dodatkowy rok obserwacji, z odcięciem danych we wrześniu 2020 roku i medianą okresu obserwacji 51,7 miesięcy. W tym momencie 54 chorych (23%) w grupie Oral-AZA+BSC nadal żyło, w tym 31 pacjentów (13%) nadal otrzymywało leczenie podtrzymujące doustną azacytydyną w ramach fazy rozszerzonej (wydłużenie czasu terapii); w grupie kontrolnej 35 pacjentów (15%) pozostawało przy życiu. W dłuższym o ponad rok okresie obserwacji krzywe Kaplana-Meiera wykazywały wyraźne oddzielenie i nie dotykały się lub przecinały w żadnym punkcie czasowym, co pozwala wizualnie potwierdzić spełnienie założenia o proporcjonalności hazardu. W tabeli przedstawiono także wynik hazardu względnego (HR) dla porównania Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC w podstawowym okresie obserwacji, który zaczerpnięto z portalu clinicaltrials.gov – przy jego interpretacji należy mieć jednak na uwadze wspomniany powyżej brak spełnienia założeń proporcjonalności hazardu w odcięciu danych w lipcu 2019 r.

Uzyskane wyniki oceny przeżycia całkowitego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS); Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie QUAZAR ALM-001.

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC (N = 238)	PBO+BSC (N = 234)	Efekt Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC
Mediana przeżycia (95% CI) [miesiące], analiza główna (<i>Wei 2020</i>): mediana obserwacji 41,2 miesiące Liczba zgonów, n (%)	24,7 (18,7; 30,5) 158 (66,4%)	14,8 (11,7; 17,6) 171 (73,1%)	różnica 9,9 (4,6; 15,3)[^] miesiące HR = 0,69 (0,55; 0,86)^{^^} p = 0,0009^{^^}
Mediana przeżycia (95% CI) [miesiące], dłuższy okres obserwacji (doniesienie <i>Wei 2021</i>): mediana 51,7 miesięcy Liczba zgonów, n (%)	24,7 (18,7; 30,5) 165 (69%)	14,8 (11,7; 17,6) 176 (75%)	różnica 9,9 miesiące HR = 0,69 (0,56; 0,86) p = 0,0008
Przeżycie 1-letnie [%]	72,8%	55,8%	różnica 17,0 (8,4; 25,6)
Przeżycie 2-letnie [%]	50,6%	37,1%	różnica 13,5 (4,5; 22,5)
Przeżycie 3-letnie [%] (<i>Wei 2021</i>)	37,4%	27,9%	różnica 9,5 (0,9; 18,1)

[^] dane z clinicaltrials.gov/EPAR/2021;

^{^^} wartość p dla 2-stronnego testu log-rank, ze stratyfikacją względem wieku, kategorii ryzyka cytogenetycznego, oraz stosowania terapii konsolidującej.

Zarówno w głównej analizie, jak i w dodatkowej analizie prowadzonej w dłuższym okresie obserwacji obserwowano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 9,9 miesiąca po zastosowaniu leczenia podtrzymującego doustną azacytydyną: mediana OS wyniosła 24,7 (95% CI: 18,7; 30,5) miesięcy w grupie

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Oral-AZA+BSC oraz 14,8 (95% CI: 11,7; 17,6) w grupie kontrolnej i różnice te były znamienne statystycznie: $p = 0,0009$ w analizie głównej oraz $p = 0,0008$ w analizie w dłuższym okresie obserwacji. Mediany OS w dłuższym okresie obserwacji były takie same jak te odnotowane we wcześniejszym okresie, przy czym krzywe przeżycia (wyznaczone metodą Kaplana-Meiera) nie przecinały się – obserwowano ich wyraźną separację w dłuższym okresie obserwacji, co może stanowić o spełnieniu założenia o proporcjonalności hazardów oraz wskazuje na utrzymywanie się długookresowych korzyści w przeżyciu całkowitym. Wydaje się, że zbliżenie się krzywych w okolicach 48 miesiąca w przypadku pierwszego odcięcia danych mogło być spowodowane intensywnym cenzorowaniem danych w tym okresie (*Wei 2021*).

Odsetek pacjentów z 1-rocznym, 2-letnim oraz 3-letnim przeżyciem był konsekwentnie wyższy w grupie Oral-AZA+BSC w porównaniu do grupy PBO+BSC, a różnice w tym odsetku – istotne statystycznie. Przeżycie jednoroczne w grupie chorych otrzymujących terapię Oral-AZA+BSC wyniosło 72,8% oraz 55,8% w grupie kontrolnej (różnica 17,0 p.p. [95%CI: 8,4; 25,6]). Dwuletnie przeżycie (raportowane w głównej analizie) wyniosło 50,6% vs 37,1%, różnica 13,5 p.p. (95% CI: 4,5; 22,5), natomiast po 3 latach wyniosło odpowiednio 37,4% i 27,9% (różnica 9,5 p.p. [95% CI: 0,9; 18,1]).

Autorzy publikacji *Wei 2020* (prezentującej wyniki głównej analizy) przedstawili dodatkowo wyniki analizy 2-letniego przeżycia w wybranych podgrupach chorych, prezentując wartości tego parametru wraz z obliczoną różnicą częstości przeżycia w grupie Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przeżycie całkowite 2-letnie w podgrupach; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie QUAZAR AML-001.

Podgrupa	Oral-AZA+BSC		PBO+BSC		Różnica częstości (95% CI)
	N	%	N	%	
Ogółem	238	50,6	234	37,1	13,5 (4,5; 22,5)
Wiek					
55-65 lat	66	61,3	68	45,1	16,2 (-0,9; 33,4)
≥ 65 lat	172	46,7	166	33,9	12,8 (2,3; 23,3)
≥ 75 lat	28	51,9	24	24,8	27,1 (0,7; 53,4)
Płeć					
Mężczyźni	118	47,8	127	39,0	8,8 (-3,7; 21,4)
Kobiety	120	53,4	107	34,8	18,6 (5,7; 31,5)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Podgrupa	Oral-AZA+BSC		PBO+BSC		Różnica częstości (95% CI)
	N	%	N	%	
Klasyfikacja AML wg WHO					
AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi	39	50,0	46	47,0	3,0 (-18,6; 24,5)
AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją	49	43,5	42	29,8	13,8 (-6,3; 33,8)
Nieokreślony inaczej rodzaj AML	148	53,8	145	35,6	18,1 (6,8; 29,5)
Stopień sprawności według ECOG					
0 lub 1	217	50,9	217	38,0	13,0 (3,5; 22,4)
2 lub 3	21	47,6	17	25,5	22,1 (-8,2; 52,4)
MDS lub CMML w wywiadzie					
Tak	22	66,7	17	31,4	35,3 (4,9; 65,7)
Nie	216	49,0	217	37,5	11,5 (2,1; 20,9)
Ryzyko cytogenetyczne w momencie indukcji					
Pośrednie	203	54,1	203	40,4	13,6 (3,9; 23,4)
Wysokie	35	30,3	31	15,5	14,8 (-5,6; 35,2)
Otrzymanie terapii konsolidującej					
Tak	186	50,8	192	39,2	11,6 (1,4; 21,7)
Nie	52	50,0	42	27,4	22,6 (3,2; 42,0)
Liczba cykli terapii konsolidującej					
1 lub 2	180	50,8	179	37,6	13,3 (2,9; 23,7)
3	6	50,0	13	61,5	-11,5 (-59,5; 36,4)
Odpowiedź w momencie randomizacji					
CR	183	49,7	177	36,7	13,0 (2,7; 23,3)
CRi	50	55,1	44	38,6	16,5 (-3,8; 36,8)
Mierzalna choroba resztkowa (MRD) w momencie randomizacji					
Obecna	103	39,5	116	22,0	17,5 (5,3; 29,8)
Brak	133	58,6	111	51,7	6,9 (-5,8; 19,5)

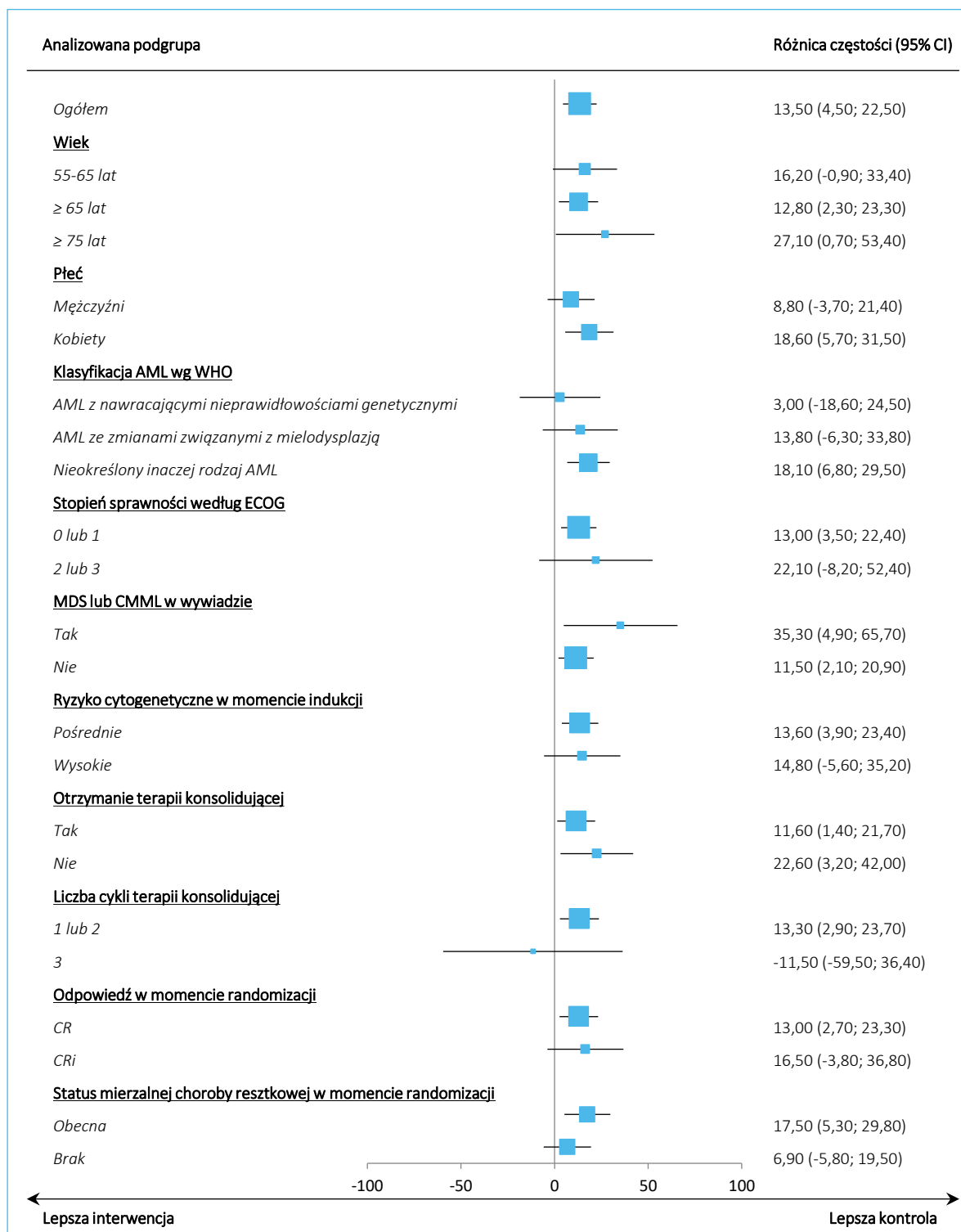
Analiza w podgrupach spójnie wskazywała na podobną zależność co wynik analizy głównej, a w większości przypadków odnotowano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa 2-letniego przeżycia po zastosowaniu Oral-AZA+BSC (z wyjątkiem mniejszych liczebnie podgrup, o mniejszej mocy statystycznej). Autorzy badania zaznaczyli, że korzystny efekt terapii Oral-AZA+BSC odnotowano niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali terapię konsolidującą, byli w całkowitej remisji po chemioterapii indukującej, lub mieli obecną mierzalną chorobę resztkową w momencie randomizacji.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Analizę w podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Przeżycie całkowite 2-letnie w podgrupach; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie QUAZAR AML-001.



Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

W dokumencie *EPAR 2021* przedstawiono dodatkową analizę w podgrupach, w ramach której oceniano hazard względny wystąpienia zgonu w grupie Oral-AZA+BSC w porównaniu do PBO+BSC. W ramach tej analizy, przedstawiono liczby zdarzeń w poszczególnych podgrupach, mediany przeżycia całkowitego oraz wartości HR dla porównania Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC. Analizę podzielono na ocenę w podgrupach wyróżnionych względem charakterystyk demograficznych oraz klinicznych. W tabeli poniżej zebrano wyniki oceny OS w podgrupach wyróżnionych względem charakterystyk demograficznych.

Tabela 19. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych pod względem charakterystyk demograficznych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie *QUAZAR AML-001*.

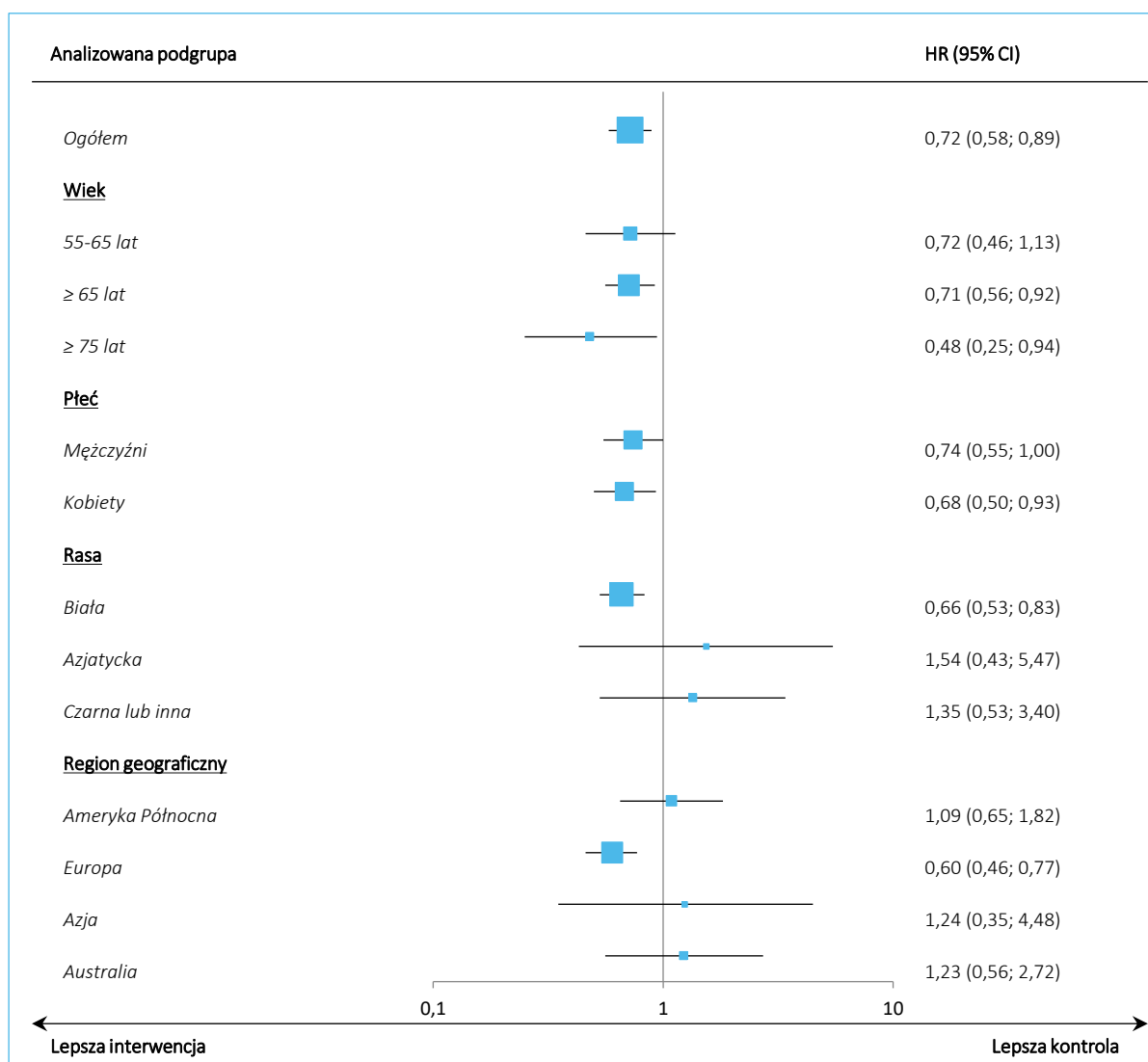
Podgrupa	Oral-AZA+BSC		PBO+BSC		HR (95% CI)
	n/N (%)	mediana [miesiące]	n/N (%)	mediana [miesiące]	
Ogółem	158/238 (66,4%)	24,7	171/234 (73,1%)	14,8	0,72 (0,58; 0,89)
Wiek					
55-65 lat	36/66 (54,5%)	31,6	41/68 (60,3%)	15,2	0,72 (0,46; 1,13)
≥ 65 lat	122/172 (70,9%)	19,9	130/166 (78,3%)	14,3	0,71 (0,56; 0,92)
≥ 75 lat	19/28 (67,9%)	24,8	18/24 (75,0%)	9,9	0,48 (0,25; 0,94)
Płeć					
Mężczyźni	79/118 (66,9%)	21,7	93/127 (73,2%)	15,9	0,74 (0,55; 1,00)
Kobiety	79/120 (65,8%)	25,0	78/107 (72,9%)	11,6	0,68 (0,50; 0,93)
Rasa					
Biała	144/216 (66,7%)	25,0	148/197 (75,1%)	13,4	0,66 (0,53; 0,83)
Azjatycka	3/6 (50,0%)	9,1	14/20 (70,0%)	14,6	1,54 (0,43; 5,47)
Czarna lub inna	9/14 (64,3%)	18,3	9/17 (52,9%)	27,7	1,35 (0,53; 3,40)
Region geograficzny					
Ameryka Północna	29/37 (78,4%)	15,3	30/42 (71,4%)	15,2	1,09 (0,65; 1,82)
Europa	111/167 (66,5%)	28,6	114/147 (77,6%)	13,0	0,60 (0,46; 0,77)
Azja	3/6 (50,0%)	9,1	13/17 (76,5%)	14,6	1,24 (0,35; 4,48)
Australia	14/26 (53,8%)	20,2	11/23 (47,8%)	37,1	1,23 (0,56; 2,72)

Przedstawiona analiza była zgodną z prezentowaną już wcześniej analizą w ramach głównej publikacji *Wei 2020* – w dodatkowych, nie prezentowanych wcześniej podgrupach (rasa, region geograficzny) istotny efekt obserwowano w najliczniej reprezentowanych populacjach: pacjentów rasy białej oraz chorych z regionu Europy; brak istotnego efektu w pozostałych podgrupach wynikał prawdopodobnie z ich bardzo małej liczebności. Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 3. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych pod względem charakterystyk demograficznych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie QUAZAR AML-001.



Wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na charakterystyki kliniczne, prezentowanej w dokumencie *EPAR 2021*, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych pod względem charakterystyk klinicznych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie QUAZAR AML-001.

Podgrupa	Oral-AZA+BSC		PBO+BSC		HR (95% CI)
	n/N (%)	mediana [miesiące]	n/N (%)	mediana [miesiące]	
Liczba cykli terapii konsolidującej					
1 lub 2	118/180 (65,6%)	24,7	132/179 (73,7%)	14,9	0,74 (0,57; 0,94)
3 lub 4	4/6 (66,7%)	25,5	6/13 (46,2%)	NA	1,37 (0,37; 5,02)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Podgrupa	Oral-AZA+BSC		PBO+BSC		HR (95% CI)
	n/N (%)	mediana [miesiące]	n/N (%)	mediana [miesiące]	
Stopień sprawności według ECOG					
0 lub 1	144/217 (66,4%)	24,7	157/217 (72,4%)	14,9	0,74 (0,59; 0,93)
2 lub 3	14/21 (66,7%)	22,2	14/17 (82,4%)	11,2	0,46 (0,22; 1,00)
Klasyfikacja AML wg WHO					
AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi	25/39 (64,1%)	21,9	29/46 (63,0%)	17,6	0,91 (0,53; 1,56)
AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją	35/49 (71,4%)	19,9	34/42 (81,0%)	14,8	0,78 (0,48; 1,25)
Nieokreślony inaczej rodzaj AML	96/148 (64,9%)	25,1	108/145 (74,5%)	13,4	0,64 (0,48; 0,84)
Odpowiedź w momencie randomizacji i status terapii konsolidującej					
CR z terapią konsolidującą	97/145 (66,9%)	23,2	104/141 (73,8%)	15,2	0,77 (0,59; 1,02)
CR bez terapii konsolidującej	25/38 (65,8%)	23,3	29/36 (80,6%)	11,2	0,51 (0,30; 0,88)
CRi z terapią konsolidującą	23/37 (62,2%)	29,6	27/40 (67,5%)	17,6	0,70 (0,40; 1,22)
CRi bez terapii konsolidującej	10/13 (76,9%)	27,9	3/4 (75,0%)	4,6	0,57 (0,15; 2,10)
Odpowiedź w momencie randomizacji i status MRD					
CR z MRD	61/85 (71,8%)	15,3	72/87 (82,8%)	10,8	0,63 (0,45; 0,89)
CR bez MRD	61/97 (62,9%)	29,7	58/85 (68,2%)	23,9	0,80 (0,56; 1,15)
CRi z MRD	14/16 (87,5%)	11,5	18/23 (78,3%)	10,8	0,97 (0,48; 1,95)
CRi bez MRD	19/33 (57,6%)	29,3	12/20 (60,0%)	29,9	0,79 (0,38; 1,63)
MDS lub CMML w wywiadzie					
Tak	15/22 (68,2%)	32,0	13/17 (76,5%)	16,5	0,51 (0,23; 1,11)
Nie	143/216 (66,2%)	22,2	158/217 (72,8%)	14,6	0,73 (0,59; 0,92)
Ryzyko cytogenetyczne w momencie indukcji					
Pośrednie	131/203 (64,5%)	25,4	142/203 (70,0%)	15,9	0,73 (0,58; 0,93)
Wysokie	27/35 (77,1%)	13,9	29/31 (93,5%)	7,4	0,61 (0,36; 1,03)
Otrzymanie terapii konsolidującej					
Tak	122/186 (65,6%)	24,7	138/192 (71,9%)	15,4	0,76 (0,60; 0,97)
Nie	36/52 (69,2%)	23,3	33/42 (78,6%)	10,9	0,55 (0,34; 0,89)
Odpowiedź w momencie randomizacji					
CR	122/183 (66,7%)	23,2	133/177 (75,1%)	14,6	0,71 (0,55; 0,90)
CRi	33/50 (66,0%)	27,9	30/44 (68,2%)	14,9	0,73 (0,44; 1,20)
Odpowiedź w momencie pierwszego uzyskania odpowiedzi					
CR	120/187 (64,2%)	24,8	142/197 (72,1%)	15,0	0,71 (0,55; 0,90)
CRi	38/51 (74,5%)	19,6	29/37 (78,4%)	12,5	0,74 (0,45; 1,20)

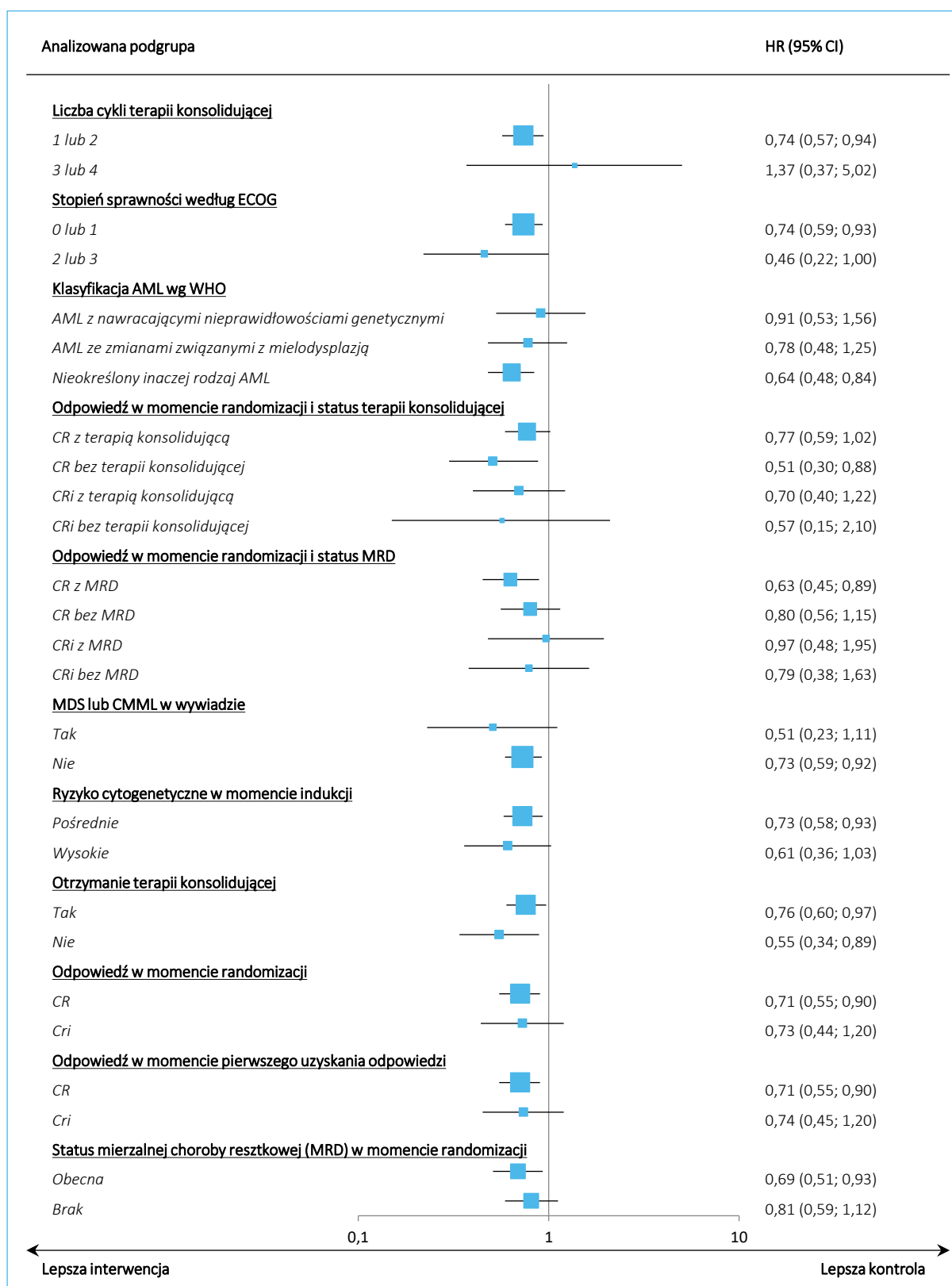
Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Podgrupa	Oral-AZA+BSC		PBO+BSC		HR (95% CI)
	n/N (%)	mediana [miesiące]	n/N (%)	mediana [miesiące]	
Mierzalna choroba resztkowa (MRD) w momencie randomizacji					
Obecna	77/103 (74,8%)	14,6	95/116 (81,9%)	10,4	0,69 (0,51; 0,93)
Brak	81/133 (60,9%)	30,1	72/111 (64,9%)	24,3	0,81 (0,59; 1,12)

Podobnie jak w analizie przedstawionej w głównej publikacji, wyniki były spójne, wskazywały na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu pacjenta po zastosowaniu Oral-AZA+BSC i w większości rozpatrywanych podgrup wynik był istotny statystycznie. Uzyskane wyniki zostały podsumowane również na wykresie poniżej.

Wykres 4. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych pod względem charakterystyk klinicznych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie QUAZAR AML-001.



Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

5.4.2 Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*), definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu, było kluczowym dodatkowym punktem końcowym badania QUAZAR ALM-001. Ocenę nawrotu prowadzono w oparciu o kryteria *International Working Group 2003* (Cheson 2003), w ramach centralnej oceny wykonywanej przez hematopatologa nieświadomego przydziału pacjentów do poszczególnych grup interwencji, na podstawie badania szpiku kostnego oraz krwi obwodowej. Ogółem, obecność > 5% blastów w szpiku kostnym lub krwi obwodowej świadczyła o nawrocie choroby. Ocenę RFS wykonano w ramach głównej analizy (Wei 2020), w okresie obserwacji o medianie 41,2 miesiący. Dodatkowe dane dotyczące czasu trwania RFS w zależności od wcześniejszej terapii konsolidującej zawierało doniesienie konferencyjne Dohner 2021a. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS); Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie QUAZAR ALM-001.

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC (N = 238)	PBO+BSC (N = 234)	Efekt Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC
Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby (95% CI) [miesiące]	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)	różnica 5,3 (3,1; 7,5)[^] HR = 0,65 (0,52; 0,81)^{^^} p = 0,0001^{^^^}
Liczba zdarzeń, n (%)	164 (68,9%) [^]	181 (77,4%) [^]	
6-miesięczne przeżycie wolne od nawrotu [%]	67,4%	45,2%	różnica 22,2 (13,2; 31,2)
1-roczone przeżycie wolne od nawrotu [%]	44,9%	27,4%	różnica 17,5 (8,5; 26,4)

[^] dane pochodzą z dokumentu EPAR 2021; różnica dokładniejszych wartości mediany, tzn. 10,15 vs 4,83 (Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC) wynosiła 5,32;

^{^^} dane z [clinicaltrials.gov/EPAR 2021](https://clinicaltrials.gov/EPAR/2021);

^{^^^} wartość p dla 2-stronnego testu log-rank, ze stratyfikacją względem wieku, kategorii ryzyka cytogenetycznego, oraz stosowania terapii konsolidującej.

W badaniu odnotowano istotne ($p < 0,0001$) wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby po zastosowaniu Oral-AZA+BSC, o około 5,3 miesiąca w porównaniu do terapii PBO+BSC: 10,2 (95% CI: 7,9; 12,9) miesiąca vs 4,8 (95% CI: 4,6; 6,4) miesiąca, MD = 5,3 (95% CI: 3,1; 7,5) miesiący. Wskaźnik HR wskazywał na 35% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby lub zgonu po zastosowaniu Oral-AZA+BSC, w porównaniu do samej BSC: HR = 0,65 (95% CI: 0,52; 0,81). Istotny efekt widoczny był już po pół roku terapii – 6-miesięczne RFS wyniosło 67,4% w grupie Oral-AZA+BSC w porównaniu do 45,2% w grupie PBO+BSC, różnica 22,2 (95% CI: 13,2; 31,2) punktów procentowych, natomiast odsetek pacjentów bez zdarzeń RFS po roku terapii wynosił 44,9% vs 27,4% (Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC), różnica 17,5 p.p. (95% CI: 8,5; 26,4).

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

W poniższej tabeli przedstawiono dane z doniesienia konferencyjnego *Dohner 2021a* dotyczące czasu trwania RFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby wcześniejszych cykli terapii konsolidującej.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (RFS) w podgrupach wyróżnionych pod względem charakterystyk klinicznych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie *QUAZAR AML-001* (*Dohner 2021*).

Podgrupa	Oral-AZA+BSC		PBO+BSC		HR (95% CI)
	n/N (%)	mediana [miesiące]	n/N (%)	mediana [miesiące]	
Liczba cykli terapii konsolidującej					
1	110	10,0	102	4,7	0,72 (0,53; 0,99)
≥ 2	76	13,0	90	6,1	0,59 (0,41; 0,87)
Brak	52	8,4	42	3,9	0,55 (0,34; 0,88)

Zaobserwowano istotne wydłużenie czasu trwania RFS bez względu na liczbę wcześniejszych konsolidacji lub jej brak.

Podobnie jak w przypadku oceny OS, autorzy przedstawili również wyniki oceny RFS w wybranych podgrupach chorych, prezentując odsetek pacjentów uzyskujących 1-roczone RFS, wraz z różnicą tych częstości pomiędzy analizowanymi grupami. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Roczne przeżycie wolne od progresji choroby w podgrupach; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie *QUAZAR AML-001*.

Podgrupa	Oral-AZA+BSC		PBO+BSC		Różnica częstości (95% CI)
	N	%	N	%	
Ogółem	238	44,9	234	27,4	17,5 (8,5; 26,4)
Wiek					
≥ 55 do < 65 lat	66	53,0	68	30,9	22,1 (4,7; 39,5)
≥ 65 lat	172	41,9	166	26,1	15,8 (5,4; 26,2)
≥ 75 lat	28	41,4	24	15,3	26,1 (0,5; 51,7)
Płeć					
Mężczyźni	118	44,7	127	29,1	15,6 (2,9; 28,3)
Kobiety	120	45,1	107	25,6	19,5 (6,9; 32,1)
Klasyfikacja AML wg WHO					
AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi	39	43,2	46	35,1	8,2 (-13,4; 29,7)
AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją	49	40,6	42	17,2	23,3 (4,1; 42,6)
Nieokreślony inaczej rodzaj AML	148	46,8	145	27,6	19,2 (7,8; 30,6)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Podgrupa	Oral-AZA+BSC		PBO+BSC		Różnica częstości (95% CI)
	N	%	N	%	
Stopień sprawności według ECOG					
0 lub 1	217	44,4	217	28,1	16,3 (6,9; 25,6)
2 lub 3	21	50,1	17	18,8	31,4 (1,0; 61,8)
MDS lub CMML w wywiadzie					
Tak	22	44,1	17	17,6	26,5 (-2,3; 55,2)
Nie	216	45,1	217	28,2	16,9 (7,5; 26,3)
Ryzyko cytogenetyczne w momencie indukcji					
Pośrednie	203	48,8	203	30,7	18,1 (8,3; 28,0)
Wysokie	35	20,4	31	6,7	13,7 (-3,4; 30,8)
Otrzymanie terapii konsolidującej					
Tak	186	45,9	192	28,6	17,3 (7,2; 27,4)
Nie	52	40,8	42	22,0	18,7 (-0,6; 38,1)
Liczba cykli terapii konsolidującej					
1 lub 2	180	45,8	179	28,3	17,4 (7,1; 27,8)
3	6	50,0	13	33,3	16,7 (-31,4; 64,8)
Odpowiedź w momencie randomizacji					
CR	183	43,4	177	26,2	17,2 (7,1; 27,4)
CRi	50	48,7	44	28,8	19,9 (-0,5; 40,3)
Mierzalna choroba resztkowa (MRD) w momencie randomizacji					
Obecna	103	32,4	116	14,4	18,0 (6,5; 29,4)
Brak	133	56,0	111	40,6	15,4 (2,2; 28,6)

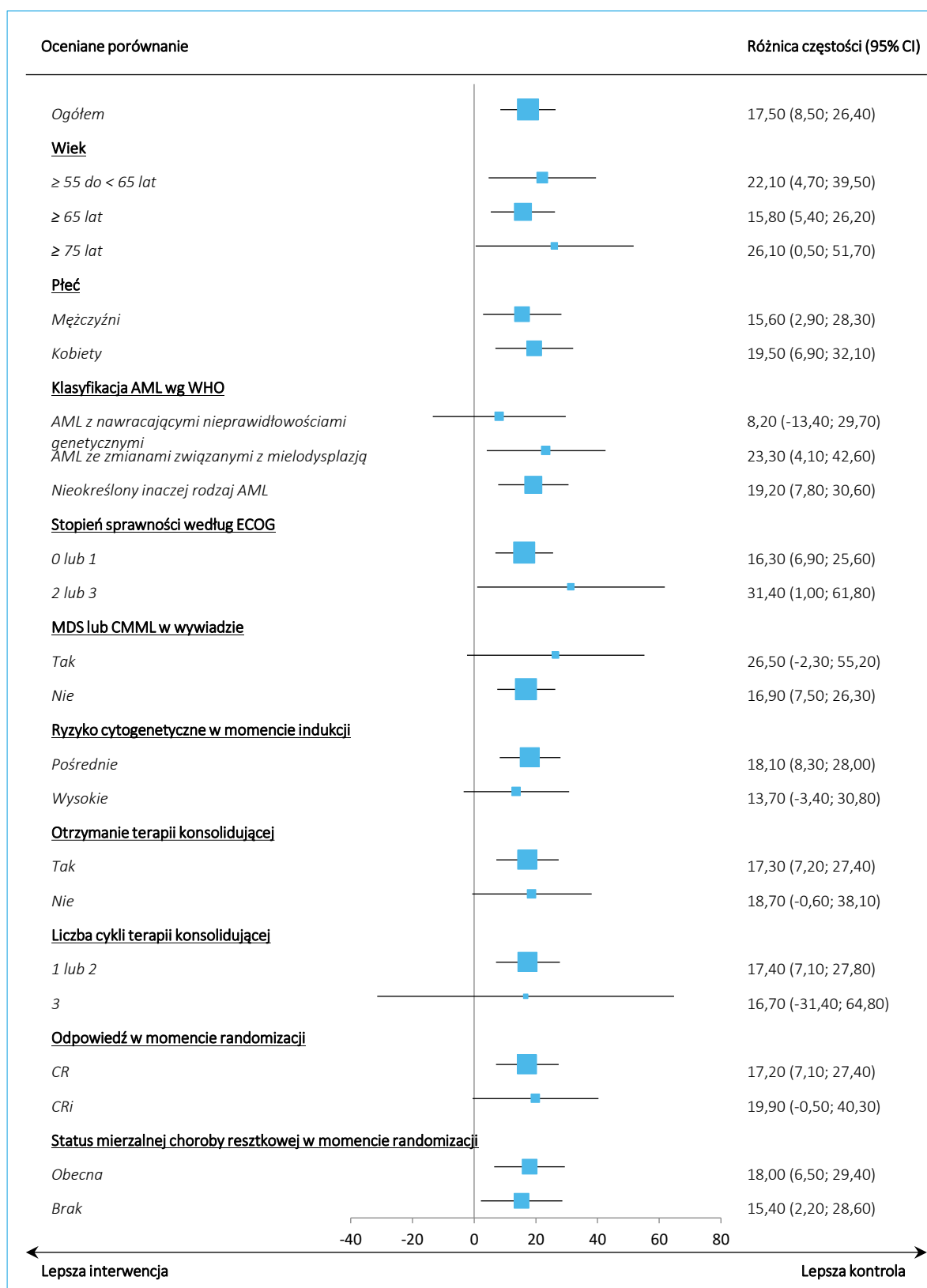
W analizowanych podgrupach obserwowano spójnie wyższy odsetek chorych bez nawrotu choroby podczas terapii Oral-AZA+BSC, w porównaniu z terapią PBO+BSC, i większości przypadków obserwowane różnice były istotne statystycznie, potwierdzając obserwacje w całej ocenianej populacji badania.

Wyniki analizy w podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 5. Roczne przeżycie wolne od progresji choroby w podgrupach; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie QUAZAR AML-001.



Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

5.4.3 Ryzyko nawrotu choroby

W badaniu *QUAZAR AML-001* przedstawiono również analizę samego ryzyka nawrotu choroby – uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Ocena ryzyka nawrotu choroby w badaniu *QUAZAR AML-001*.

Oceniany parametr	Oral-AZA+BSC (N = 238)	PBO+BSC (N = 234)	Efekt Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC
Chorzy z nawrotem choroby	154/238 (64,7%*)	179/234 (76,5%*)	RR = 0,85 (95% CI: 0,75; 0,95)*, p = 0,0053 RD = -0,12 (95% CI: -0,20; -0,04) NNT = 9 (95% CI: 6; 28)
Mediana czasu do nawrotu choroby [miesiące]	10,20 (8,30; 13,40)	4,90 (4,60; 6,40)	MD = 5,30*
Mediana czasu do przerwania leczenia z powodu nawrotu choroby [miesiące]	14,60 (11,30; 20,10)	6,90 (5,30; 7,90)	MD = 7,70*
Częstość nawrotu po 6 miesiącach [^]	0,31 (0,25; 0,37)	0,54 (0,48; 0,61)	MD = -0,24*
Częstość nawrotu po 1 roku [^]	0,53 (0,46; 0,59)	0,72 (0,65; 0,77)	MD = -0,19*
Częstość nawrotu po 2 latach [^]	0,69 (0,62; 0,75)	0,82 (0,76; 0,86)	MD = -0,13*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obliczono na podstawie wartości skumulowanej funkcji częstości, uzyskanej w ramach analizy przeżycia z modelem kompetycyjnego ryzyka; kompetycyjnym zdarzeniem dla nawrotu choroby w tej analizie był zgon.

W badaniu *QUAZAR AML-001*, w momencie głównej analizy (*Wei 2020*) odnotowano 154 (65,7%) chorych z nawrotem choroby w grupie Oral-AZA+BSC, oraz 179 (76,5%) w grupie PBO+BSC – leczenie azacytydyną istotnie zmniejszało więc ryzyko nawrotu choroby, RR = 0,85 (95% CI: 0,75; 0,95), p = 0,0053, NNT = 9 (95% CI: 6; 28). Mediana czasu do nawrotu choroby była znacznie wyższa u pacjentów otrzymujących Oral-AZA+BSC w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PBO+BSC: 10,2 (95% CI: 8,30; 13,40) miesięcy vs 4,90 (95% CI: 4,60; 6,40), podobnie jak mediana czasu do przerwania leczenia z powodu nawrotu choroby: 14,60 (95% CI: 11,30; 20,10) vs 6,90 (95% CI: 5,30; 7,90). Częstość nawrotu po 6 miesiącach wynosiła 0,31 (95% CI: 0,25; 0,37) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 0,54 (95% CI: 0,48; 0,61) w grupie PBO+BSC; po roku oraz 2 latach w dalszym ciągu utrzymywała się na poziomie niższym niż w grupie PBO+BSC, odpowiednio 0,53 (95% CI: 0,46; 0,59) vs 0,72 (95% CI: 0,65; 0,77) oraz 0,69 (95% CI: 0,62; 0,75) vs 0,82 (95% CI: 0,76; 0,86).

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

5.4.4 Obecność mierzalnej choroby resztkowej (MRD) – szczegółowa ocena skuteczności klinicznej w wyróżnionych podgrupach

W ramach wyszukiwania badań klinicznych odnaleziono publikację *Roboz 2022*, której autorzy przedstawili dodatkową, szczegółową analizę skuteczności klinicznej azacytydyny podawanej doustnie w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na status (obecność lub brak) mierzalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *measurable residual disease*) w momencie randomizacji do badania *QUAZAR AML-001*. Status mierzalnej choroby resztkowej jest istotnym czynnikiem predykcyjnym rozwoju AML i autorzy publikacji prowadzili dalsze analizy, mające na celu ocenę przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby w podgrupach pacjentów z MRD lub bez tego statusu.

W tabeli poniżej zebrano najważniejsze kliniczne oraz demograficzne charakterystyki pacjentów uwzględnionych w podgrupach chorych z obecną wyjściowo MRD, oraz pacjentów z brakiem wyjściowo MRD.

Tabela 25. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *QUAZAR AML-001*.

Charakterystyka	Wyjściowa obecność MRD			Brak wyjściowej MRD		
	Oral-AZA+BSC N = 103	PBO+BSC N = 116	Ogółem N = 219	Oral-AZA+BSC N = 133	PBO+BSC N = 111	Ogółem N = 244
Wiek, mediana (zakres) [lata]	68 (55-84)	69 (56-82)	69 (55-84)	68 (56-86)	68 (55-79)	68 (55-86)
Czas od rozpoznania choroby do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	4,2 (1,7-9,2)	4,1 (1,5-7,6)	4,1 (1,5-9,2)	4,2 (1,5-9,1)	4,3 (1,4-10,9)	4,3 (1,4-10,9)
Czas od terapii indukującej do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	4,0 (1,5-7,8)	3,9 (1,5-15,1)	4,0 (1,5-15,1)	3,9 (1,4-8,8)	4,0 (1,3-10,2)	4,0 (1,3-10,2)
Czas od kompletnej remisji do randomizacji, mediana (zakres) [dni]	81 (7-130)	80 (7-134)	81 (7-134)	85 (8-154)	87 (11-263)	86 (8-263)
Odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym, mediana (zakres) [%]	2,5 (0,0-5,0)	2,0 (0,0-6,5)	2,5 (0,0-6,5)	1,5 (0,0-4,5)	2,0 (0,0-4,5)	2,0 (0,0-4,5)
Wcześniejsze MDS/CMML w wywiadzie	10 (10%)	9 (8%)	19 (9%)	11 (8%)	8 (7%)	19 (8%)
Całkowita liczba schematów chemioterapii (indukcyjne + konsolidujące)	2 (1-7)	2 (1-6)	2 (1-7)	2 (1-6)	2 (1-5)	2 (1-6)
Płeć						
Mężczyźni, n/N (%)	50 (49%)	60 (52%)	110 (50%)	67 (50%)	64 (58%)	131 (54%)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Charakterystyka	Wyściowa obecność MRD			Brak wyściowej MRD		
	Oral-AZA+BSC N = 103	PBO+BSC N = 116	Ogółem N = 219	Oral-AZA+BSC N = 133	PBO+BSC N = 111	Ogółem N = 244
Kobiety, n/N (%)	53 (51%)	56 (48%)	109 (50%)	66 (50%)	47 (42%)	113 (46%)
Wstępna klasyfikacja AML wg WHO						
AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi, n/N (%)	17 (17%)	19 (16%)	36 (16%)	22 (17%)	24 (22%)	46 (19%)
AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją, n/N (%)	19 (18%)	26 (22%)	45 (21%)	29 (22%)	14 (13%)	43 (18%)
Nowotwory szpikowe związane z leczeniem farmakologicznym, n/N (%)	2 (2%)	#ARG!	2 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nieokreślony inaczej rodzaj AML, n/N (%)	65 (63%)	71 (61%)	136 (62%)	82 (62%)	72 (65%)	154 (63%)
Brak danych, n/N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)
Rodzaj AML						
Pierwotna (<i>de novo</i>), n/N (%)	90 (87%)	106 (91%)	196 (89%)	122 (92%)	103 (93%)	225 (92%)
Wtórna, n/N (%)	13 (13%)	10 (9%)	23 (11%)	11 (8%)	8 (7%)	19 (8%)
ECOG						
0, n/N (%)	56 (54%)	57 (49%)	113 (52%)	59 (44%)	52 (47%)	111 (46%)
1, n/N (%)	40 (39%)	49 (42%)	89 (41%)	61 (46%)	52 (47%)	113 (46%)
2 lub 3, n/N (%)	7 (7%)	10 (9%)	17 (8%)	13 (10%)	7 (6%)	20 (8%)
Ryzyko cytogenetyczne w momencie diagnozy						
Pośrednie, n/N (%)	87 (84%)	97 (84%)	184 (84%)	114 (86%)	100 (90%)	214 (88%)
Wysokie, n/N (%)	16 (16%)	19 (16%)	35 (16%)	19 (14%)	11 (10%)	30 (12%)
Odpowiedź na terapię indukującą						
Całkowita remisja, n/N (%)	89 (86%)	93 (80%)	182 (83%)	96 (72%)	97 (87%)	193 (79%)
Całkowita remisja z niepełną regeneracją morfologii krwi, n/N (%)	14 (14%)	23 (20%)	37 (17%)	37 (28%)	14 (13%)	51 (21%)
Otrzymanie terapii konsolidującej						
Tak, n/N (%)	82 (80%)	90 (78%)	172 (79%)	103 (77%)	96 (86%)	199 (82%)
1 cykl terapii konsolidującej, n/N (%)	51 (50%)	52 (45%)	103 (47%)	58 (44%)	49 (44%)	107 (44%)
2 cykle terapii konsolidującej, n/N (%)	28 (27%)	32 (28%)	60 (27%)	42 (32%)	40 (36%)	82 (34%)
3 cykle terapii konsolidującej, n/N (%)	3 (3%)	6 (5%)	9 (4%)	3 (2,3%)	7 (6%)	10 (4%)
Nie, n/N (%)	21 (20%)	26 (22%)	47 (22%)	30 (23%)	15 (14%)	45 (18%)
Odpowiedź w momencie randomizacji						

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Charakterystyka	Wyjściowa obecność MRD			Brak wyjściowej MRD		
	Oral-AZA+BSC N = 103	PBO+BSC N = 116	Ogółem N = 219	Oral-AZA+BSC N = 133	PBO+BSC N = 111	Ogółem N = 244
Całkowita remisja, n/N (%)	85 (83%)	87 (75%)	172 (79%)	97 (73%)	85 (77%)	182 (75%)
Całkowita remisja z niepełną re-generacją morfologii krwi, n/N (%)	16 (16%)	23 (20%)	39 (18%)	33 (25%)	20 (18%)	53 (22%)
Utrata remisji, n/N (%)	2 (2%)	5 (4%)	7 (3%)	3 (2%)	6 (5%)	9 (4%)
Brak danych, n/N (%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Przyczyna braku możliwości zastosowania HSCT						
Wiek, n/N (%)	68 (66%)	78 (67%)	146 (67%)	85 (64%)	69 (62%)	154 (63%)
Choroby współistniejące, n/N (%)	28 (27%)	24 (21%)	52 (24%)	24 (18%)	23 (21%)	47 (19%)
Stan sprawności, n/N (%)	6 (6%)	4 (3%)	10 (5%)	7 (5%)	4 (4%)	11 (5%)
Brak odpowiedniego dawcy, n/N (%)	12 (12%)	19 (16%)	31 (14%)	25 (19%)	16 (14%)	41 (17%)
Decyzja pacjenta, n/N (%)	4 (4%)	13 (11%)	17 (8%)	15 (11%)	19 (17%)	34 (14%)
Niekorzystny profil cytogenetyczny, n/N (%)	2 (2%)	2 (2%)	4 (2%)	4 (3%)	8 (7%)	12 (5%)
Inne, n/N (%)	13 (13%)	8 (7%)	21 (10%)	14 (11%)	11 (10%)	25 (10%)
Parametry morfologii krwi						
Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [g/l]	113 (86-159)	109 (77-149)	111 (77-159)	115 (75-149)	109 (81-140)	111 (75-149)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	163 (29-735)	184 (23-636)	174 (23-735)	145 (22-801)	173 (21-626)	160 (21-801)
Pacjenci z liczbą płytek $< 50 \times 10^9/l$, n/N (%)	4 (4%)	9 (8%)	13 (6%)	8 (6%)	7 (6%)	15 (6%)
Liczba neutrofilii, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	3,4 (0,6-15,6)	2,6 (0,5-9,6)	3,1 (0,5-15,6)	2,6 (0,3-15,9)	3,0 (0,6-9,1)	2,8 (0,3-15,9)
Pacjenci z liczbą neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$, n/N (%)	4 (4%)	8 (7%)	12 (6%)	3 (2%)	10 (9%)	13 (5%)
Liczba leukocytów, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	5,3 (1,5-18,0)	4,5 (1,7-12,6)	4,9 (1,5-18,0)	4,6 (0,8-18,7)	4,5 (1,3-12,2)	4,5 (0,8-18,7)

Wyróżnione podgrupy stanowili pacjenci z możliwym do oceny statusem MRD (463/427 [98,1%], 236 vs 227, Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC), definiowani jako chorzy z dostępną próbką szpiku kostnego w której można było przeprowadzić analizę wyjściowo, oraz próbką z przynajmniej 1 wizyty w ramach oceny w okresie obserwacji. Ocenę MRD prowadzono centralnie, za pomocą metody wieloparametrowej cytometrii przepływowej – status dodatni zdefiniowano przez obecność 0,1% lub więcej komórek nowotworowych w próbce szpiku kostnego. Wyjściowo, 103 (44%) pacjentów z grupy otrzymującej Oral-AZA+BSC, oraz 116 (51%) z grupy PBO+BSC miało status MRD+ (obecna mierzalna choroba resztkowa).

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

W tabeli poniżej podano szczegółowe liczby pacjentów w podgrupach wyróżnionych względem statusu MRD, w ramach populacji z możliwą oceną tego statusu.

Tabela 26. Status MRD wśród pacjentów z możliwą oceną MRD w badaniu QUAZAR ALM-001.

Status MRD	Oral-AZA+BSC N = 236	PBO+BSC N = 227	Ogółem N = 463
MRD- (< 0,1% komórek nowotworowych w próbce szpiku kostnego)	133 (56%)	111 (49%)	244 (53%)
MRD+ (≥ 0,1% komórek nowotworowych w próbce szpiku kostnego)	103 (44%)	116 (51%)	219 (47%)
MRD+: 0,1-0,5% komórek nowotworowych w próbce szpiku	63 (27%)	69 (30%)	132 (29%)
MRD+: ≥0,5%-1,0% komórek nowotworowych w próbce szpiku	16 (7%)	20 (9%)	36 (8%)
MRD+: >1% komórek nowotworowych w próbce szpiku	24 (10%)	27 (12%)	51 (11%)

Większość pacjentów ze statusem MRD+ (132/219, 60%) miała < 0,5% komórek nowotworowych w próbce szpiku, a ogólnie mediana udziału blastów w komórkach szpiku kostnego dla pacjentów z MRD+ wynosiła 2,5% (zakres: 0,0%-5,0%) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 2,0% (zakres: 0,0%-6,5%) w grupie PBO+BSC. Wartości te w podgrupie MRD- wyniosły odpowiednio 1,5% (zakres: 0,0%-4,5%) oraz 2,0% (zakres: 0,0%-4,5%). Ogółem, wyjściowe charakterystyki pacjentów były zbliżone w podgrupach z MRD+ oraz MRD-: mediana wieku wynosiła odpowiednio 69 (zakres: 55-84) lat oraz 68 (zakres: 55-86) lat, 84% oraz 88% pacjentów z MRD+ oraz MRD- miało pośrednie ryzyko cytogenetyczne w momencie diagnozy choroby, 52% i 46% miało ocenę sprawności 0 (bardzo dobra sprawność) w skali ECOG. Ponadto, 83% chorych z podgrupy MRD+ oraz 79% chorych z podgrupy MRD- było w całkowitej remisji, a odpowiednio 79% i 82% chorych z tych podgrup otrzymało terapię konsolidującą. Autorzy nie odnotowali istotnej korelacji pomiędzy liczbą cykli terapii konsolidującej (0,1 lub 2-3) a prawdopodobieństwem uzyskania statusu MRD+ lub MRD- ($p = 0,36$).

Odnotowano jednak kilka różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, w obrębie wyróżnionych podgrup MRD, przy czym istotną różnicę stwierdzono w podgrupie pacjentów z MRD-: istotnie wyższy odsetek chorych otrzymujących PBO+BSC w ramach tej podgrupy charakteryzował się całkowitą remisją po chemioterapii indukującej, w porównaniu do ramienia Oral-AZA+BSC: 87% vs 72%, $p = 0,004$.

W badaniu odnotowano istotny wpływ statusu MRD na wyniki oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, potwierdzając negatywny wpływ statusu MRD+ na te parametry: HR dla OS MRD+ vs MRD- wyniosło 1,9 (95% CI: 1,5; 2,7) w grupie otrzymującej Oral-AZA+BSC oraz 1,8 (95% CI: 1,4; 2,5), natomiast wartości HR dla oceny RFS (MRD+ vs MRD-) wyniosły odpowiednio 1,8 (95%

CI: 1,4; 2,5) oraz 2,2 (95% CI: 1,7; 3,0). Dodatkowa wieloczynnikowa analiza potwierdziła istotność wpływu statusu MRD na OS oraz RFS (analiza z kontrolą względem przydzielonej terapii).

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny OS oraz RFS w podgrupach wyróżnionych względem statusu MRD.

Tabela 27. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych pod względem statusu MRD; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie *QUAZAR AML-001*.

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC		PBO+BSC		HR (95% CI)
	N	mediana [miesiące]	N	mediana [miesiące]	
MRD+					
OS	103	14,6	116	10,4	0,69 (0,51; 0,93)
RFS	103	7,1	116	2,7	0,58 (0,43; 0,78)
MRD-					
OS	133	30,1	111	24,3	0,81 (0,59; 1,12)
RFS	133	13,4	111	7,8	0,71 (0,52; 0,98)

Wyniki oceny OS w podgrupach wyróżnionych względem statusu MRD przedstawiono już w rozdziale odnośnie tego punktu końcowego powyżej – ogółem, w podgrupie MRD+ obserwowano (podobnie jak w całej analizowanej populacji) istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu Oral-AZA+BSC, natomiast wynik w podgrupie MRD- liczbowo wskazywał na zmniejszenie tego ryzyka, ale nie był statystycznie (co może wynikać z lepszego rokowania i mniejszej liczby zdarzeń zgonów). W przypadku oceny RFS, w obu podgrupach odnotowano istotnie korzystny efekt zastosowania schematu Oral-AZA+BSC – w porównaniu z PBO+BSC terapia ta istotnie zmniejszała ryzyko nawrotu choroby lub zgonu, zarówno w podgrupie chorych z MRD+, HR = 0,58 (95% CI: 0,43; 0,78) (mediany 7,1 vs 2,7 miesięcy), jak i w podgrupie chorych z MRD-: HR = 0,71 (95% CI: 0,52; 0,98), mediany 13,4 vs 7,8 miesięcy.

Autorzy publikacji zdefiniowali również dodatkowy punkt końcowy – odpowiedź MRD, przez którą rozumiano uzyskanie statusu MRD- w ciągu przynajmniej 2 kolejnych wizyt w ramach oceny skuteczności stosowanych terapii przez pacjentów z wyjściowym statusem MRD+. Wyniki oceny tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 28. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi MRD; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie QU-AZAR AML-001.

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC n/N (%)	PBO+BSC n/N (%)	OR (95% CI)
Pacjenci z odpowiedzią MRD [^]	38/103 (37%)	22/116 (19%)	2,50 (1,35; 4,61)
Czas do odpowiedzi MRD ≤ 3 miesięcy	22/38 (58%)	15/22 (68%)	–
Czas do odpowiedzi MRD > 3 do ≤ 6 miesięcy	7/38 (18%)	6/22 (27%)	–
Czas do odpowiedzi MRD > 6 miesięcy	9/38 (24%)	1/22 (5%)	–

[^] odpowiedź MRD zdefiniowano jako uzyskanie statusu MRD- na przynajmniej 2 kolejnych wizytach w populacji pacjentów z wyjściowym statusem MRD+.

Chorzy z obecną wyjściowo mierzalną chorobą resztkową (MRD+) otrzymujący schemat Oral-AZA+BSC mieli istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania statusu MRD- niż pacjenci otrzymujący jedynie PBO+BSC: 37% vs 19%, OR = 2,50 (95% CI: 1,35; 4,61). Większość pacjentów uzyskujących odpowiedź MRD, uzyskiwała ją w ciągu pierwszych 3 miesięcy (58% vs 68%, Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC) – mediana czasu do uzyskania odpowiedzi MRD wyniosła 61 dni w grupie Oral-AZA+PBO oraz 59,5 dnia w grupie PBO+BSC. Uzyskanie odpowiedzi MRD (uzyskanie statusu MRD- w trakcie leczenia) było istotnie związane z wydłużeniem przeżycia całkowitego: mediana OS dla wszystkich osób klasyfikowanych jako pacjenci z odpowiedzią MRD (n = 60) wynosiła 41,3 miesiąca, podczas gdy dla pacjentów pozostających w trakcie badania w statusie MRD+ (n = 159) wynosiła jedynie 9 miesięcy (HR = 0,21 [95% CI: 0,14; 0,32], odpowiedź MRD vs brak odpowiedzi MRD). Podobne zależności obserwowano w ocenie RFS, gdzie mediana czasu wolnego od nawrotu choroby lub zgonu wynosiła 20,4 miesiące wśród chorych z odpowiedzią MRD, oraz 2,8 miesiąca w grupie chorych bez tej odpowiedzi (HR = 0,11 [95% CI: 0,07; 0,18], odpowiedź MRD vs brak odpowiedzi MRD).

Ogółem, terapia Oral-AZA+BSC wydłużała czas pozostawania w statusie MRD-, w porównaniu z terapią PBO+BSC: mediany 11,0 miesięcy vs 5,0 miesięcy. Wydłużenie tego czasu obserwowano zarówno wśród pacjentów wyjściowo ze statusem MRD- (mediana 26,4 vs 10,4 miesięcy, Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC), jak i chorych uzyskujących ten status w trakcie leczenia (chorzy z odpowiedzią MRD, mediana nie osiągnięta vs 12,9 miesięcy, Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC).

5.4.5 Obecność mutacji NPM1/FLT3 – szczegółowa ocena skuteczności klinicznej w wyróżnionych podgrupach

W doniesieniu konferencyjnym *Döhner 2021* przedstawiono dodatkową analizę skuteczności klinicznej dla badania QUAZAR AML-001, prowadzoną w podgrupie chorych wyróżnionych względem statusu

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

mutacji NPM1/FLT3 oraz obecności mierzalnej choroby resztkowej. Ogółem, mutacja NPM1 przy braku jednocześnie mutacji FLT3 rokuje korzystnie, natomiast współwystępowanie mutacji NPM1 oraz mutacji FLT3-ITD stanowi negatywny czynnik predykcyjny rozwoju AML; niewiele wiadomo o przebiegu AML wśród pacjentów z występującą razem z NPM1 rzadszą mutacją FLT3-TKD. Brak minimalnej choroby resztkowej po terapii indukującej jest również korzystnym czynnikiem prognostycznym dalszego przebiegu AML.

Ogółem, spośród 472 pacjentów włączonych do badania, 469 (99,4%) miało dostępne dane odnośnie mutacji w czasie diagnozy choroby, natomiast populacja pacjentów z możliwą oceną statusu MRD liczyła 463 (98,1%) pacjentów.

W momencie diagnozy, 137 (29%) pacjentów miało stwierdzoną mutację NPM1: 66 w grupie Oral-AZA+BSC oraz 71 w grupie PBO+BSC. Odnotowano istotną korelację pomiędzy obecnością mutacji NPM1, a statusem MRD- po terapii indukującej ($p = 0,0178$). W obrębie pacjentów z obecną mutacją NPM1 obserwowano istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, niezależnie od statusu MRD: mediany przeżycia wśród chorych z mutacją NPM1 oraz statusem MRD- wynosiły odpowiednio (Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC) 48,6 miesięcy vs 26,2 miesięcy, natomiast wśród chorych z mutacją NPM1 oraz statusem MRD+ 39,4 miesięcy vs 10,3 miesięcy (w obu przypadkach $p < 0,0001$). Podczas gdy mediany OS w grupie Oral-AZA+BSC uległy pewnej poprawie w podgrupie MRD- vs MRD+ (48,6 miesięcy vs 39,4 miesięcy), to w grupie PBO+BSC różnice były znacznie większe: 26,2 vs 10,3 miesięcy. Podobnie, mediana czasu wolnego od nawrotu choroby w podgrupie z mutacją NPM1 i statusem MRD- wynosiła 24,9 miesięcy vs 9,9 miesięcy (Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC), a dla pacjentów z mutacją NPM1 i statusem MRD+ mediany te wyniosły odpowiednio 19,4 miesięcy oraz 4,6 miesiąca.

Ogółem, 66 (14,1%) analizowanych pacjentów miało mutacje FLT3: u 46 (69,7%) chorych stwierdzono mutacje FLT3-ITD, natomiast u 24 (36,4%) FLT3-TKD. Status zmutowanego genu NPM1 przy jednoczesnym braku mutacji genu FLT3-ITD (NPM1+/FLT3-ITD-) miało 107 chorych; mutacje w obu tych genach (NPM1+/FLT3-ITD+) odnotowano u 30 pacjentów, natomiast brak mutacji NPM1 przy obecności zmutowanego genu FLT3-ITD (NPM1-/FLT3-ITD+) stwierdzono u 16 pacjentów. W ramieniu Oral-AZA+BSC, mediana OS wśród pacjentów ze zmutowanym genem FLT3 nie różniła się od tej obserwowanej w grupie pacjentów bez mutacji tego genu: 28,2 miesięcy vs 24,7 miesiące, ale obecność mutacji w tym genie w grupie PBO+BSC wiązała się ze zmniejszeniem mediany przeżycia w porównaniu do niezmutowanego genu: 9,7 miesięcy vs 15,2 miesięcy. Obserwowano 46% zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów leczonych Oral-AZA+BSC w porównaniu do PBO+BSC w obrębie chorych z mutacją genu FLT3: HR = 0,54 (95%

CI: 0,25; 1,14). Przy uwzględnieniu statusu MRD, mediana OS wśród pacjentów FLT3+/MRD- wynosiła 28,2 miesiące w grupie Oral-AZA+BSC (n = 14) oraz 15,9 miesiące w grupie PBO+BSC (n = 17), natomiast wśród chorych FLT3+/MRD+ mediany te wyniosły odpowiednio 24,0 miesiące w grupie Oral-AZA+BSC (n = 16) oraz 8,0 miesiące w grupie PBO+BSC (n = 18).

W analizie wieloczynnikowej terapia Oral-AZA+BSC istotnie zwiększała przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu do PBO+BSC przy dopasowaniu względem wybranych czynników (p = 0,035). Statusy genów NPM1 (p = 0,001) oraz FLT3 (p = 0,035), a także ryzyko cytogenetyczne w momencie diagnozy (p < 0,001) były istotnymi czynnikami prognostycznymi dla OS, podobnie jak status MRD po terapii indukującej (p < 0,001). Większość tych parametrów, z wyjątkiem statusu FLT3 (p = 0,737), była istotnym czynnikiem predykcyjnym czasu do nawrotu choroby (RFS).

Tabela 29. Ocena skuteczności klinicznej w podgrupach wyróżnionych względem statusu mutacji NPM1/FLT3 oraz statusu MRD; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie QUAZAR ALM-001.

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC	PBO+BSC	Efekt Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC
Mediana OS, status NPM1+/MRD- [miesiące] N = 40 vs 42	48,6	26,2	p < 0,0001
Mediana OS, status NPM1+/MRD+ [miesiące] N = 26 vs 25	39,4	10,3	p < 0,0001
Mediana OS, status FLT3+ [miesiące]	28,2	9,7	HR = 0,54 (95% CI: 0,25; 1,14)
Mediana OS, status FLT3- [miesiące]	24,7	15,2	bd.
Mediana OS, status FLT3+/MRD- [miesiące] N = 14 vs 17	28,2	15,9	bd.
Mediana OS, status FLT3+/MRD+ [miesiące] N = 16 vs 18	24,0	8,0	bd.
Mediana RFS, status NPM1+/MRD- [miesiące] N = 40 vs 42	24,9	9,9	bd.
Mediana RFS, status NPM1+/MRD+ [miesiące] N = 26 vs 25	19,4	4,6	bd.

Znaki + oraz – określają obecność lub brak danego statusu: mutacji genu NPM1 lub FLT3 oraz obecności mierzalnej choroby resztkowej po terapii indukującej (MRD).

5.4.6 Ocena wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie

W badaniu QUAZAR AML-001, chorzy na wczesnym etapie nawrotu choroby (stwierdzenie 5-15% blastów w szpiku lub krwi obwodowej – nawrót definiowano powyżej 5% udziału tych komórek) mogli otrzymać bardziej intensywne leczenie w ramach próby powstrzymania nawrotu (podawanie leku przez

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

21 dni w cyklu, zamiast standardowych 14 dni). Autorzy badania *QUAZAR AML-001* podsumowali wyniki leczenia w takiej grupie pacjentów.

Ogółem, zintensyfikowane leczenie otrzymało 91 chorych: 51 (21%) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 40 (17%) w grupie PBO+BSC. Mediana czasu do intensyfikacji leczenia wynosiła 9,2 (zakres: 1,0-52,7) miesięcy w grupie Oral-AZA+BSC oraz 6,0 (zakres: 0,5-19,3) miesięcy w grupie PBO+BSC. Pacjenci przeciętnie otrzymywali 2 cykle intensywnego leczenia: mediana liczby cykli wyniosła 2 (zakres: 1-45) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 2 (zakres 1-16) w grupie PBO+BSC; więcej niż 3 cykle takiego leczenia otrzymało 43% chorych z grupy Oral-AZA+BSC, oraz 18% z grupy placebo.

Mediana OS wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie wyniosła 22,8 miesięcy w grupie Oral-AZA+BSC oraz 14,6 miesięcy w grupie PBO+BSC. Wśród 78 chorych (43 w grupie Oral-AZA+BSC oraz 35 w grupie PBO+BSC), którzy dodatkowo mieli potwierdzony centralnie udział blastów $\geq 5\%$ w komórkach szpiku kostnego (przed lub pierwszego dnia rozpoczęcia leczenia zintensyfikowaną dawką), 10/43 (23%) chorych z grupy Oral-AZA+BSC oraz 4/35 (11%) z grupy PBO+BSC uzyskało znowu całkowitą remisję w trakcie zintensyfikowanej terapii (różnice nie były znamienne statystycznie). Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie *QUAZAR ALM-001*.

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC (N = 51)	PBO+BSC (N = 40)	Efekt Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC
Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie [miesiące]	22,8	14,6	b.d.
Uzyskanie ponownie całkowitej remisji w wyniku zintensyfikowania leczenia (populacja z potwierdzonym centralnie udziałem blastów), n/N (%)	10/43 (23,3%)	4/35 (11,4%)	RB = 2,03 (95% CI: 0,70; 5,93), p = 0,1932 RD = 0,12 (95% CI: -0,05; 0,28), p = 0,1587

5.4.7 Jakość życia

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu *QUAZAR AML-001* przedstawiono w publikacji *Roboz 2021*. Ocenę jakości życia prowadzono przy użyciu dwóch kwestionariuszy: FACIT (ocena objawów zmęczenia – FACIT-Fatigue) oraz EQ-5D-3L. Szczegółowe informacje odnośnie kwestionariusza zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy. Populację, w której oceniano jakość życia zdefiniowano jako grupę pacjentów, którzy wypełnili wyjściowo dany kwestionariusz oceny jakości życia oraz mieli przynajmniej 1 ocenę poza wyjściową – w przypadku skali FACIT-

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Fatigue było to 225/238 (94,5%) pacjentów z grupy Oral-AZA+BSC, oraz 219/234 (93,6%) z grupy PBO+BSC, natomiast dla kwestionariusza EQ-5D-3L liczby te wyniosły odpowiednio 225/238 (94,5%) oraz 217/234 (92,7%). Ogółem, pacjenci w dużym stopniu współpracowali przy wypełnianiu kwestionariusz odnośnie jakości życia – odsetek *compliance rate* był wysoki i wynosił > 95% w obu ramionach wyjściowo, oraz > 85% podczas kolejnych ocen, z wyjątkiem oceny na końcu leczenia (około 65%), co wskazywało na niskie prawdopodobieństwo zaburzenia oceny jakości życia w wyniku brakujących danych.

Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów w populacji, w której oceniano jakość życia (dane dla szerszej populacji z oceną FACIT-Fatigue, 225 vs 219 chorych) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów uwzględnionych w ocenie jakości życia; badanie QUAZAR AML-001.

Charakterystyka	Oral-AZA+BSC N = 225	PBO+BSC N = 219	Ogółem N = 444
Wiek, mediana (zakres) [lata]	68 (55-86)	68 (55-82)	68 (55-86)
Mierzalna choroba resztkowa w momencie randomizacji, n/N (%)	99/225 (44,0%)	109/219 (49,8%)	208/444 (46,8%)
Odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym, mediana (zakres) [%]	2,0 (0,0-5,0)	2,0 (0,0-6,5)	2,0 (0,0-6,5)
Czas od rozpoznania choroby do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	4,2 (1,5-9,2)	4,2 (1,4-10,9)	4,2 (1,4-10,9)
Czas od terapii indukującej do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	4,0 (1,4-8,8)	4,0 (1,3-15,1)	4,0 (1,3-15,1)
Płeć			
Mężczyźni, n/N (%)	114/225 (50,7%)	101/219 (46,1%)	215/444 (48,4%)
Kobiety, n/N (%)	111/225 (49,3%)	118/219 (53,9%)	229/444 (51,6%)
Wstępna klasyfikacja AML wg WHO			
AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi, n/N (%)	37/225 (16,4%)	43/219 (19,6%)	80/444 (18,0%)
AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją, n/N (%)	47/225 (20,9%)	38/219 (17,4%)	85/444 (19,1%)
Nowotwory szpikowe związane z leczeniem farmakologicznym, n/N (%)	2/225 (0,9%)	0/219 (0,0%)	2/444 (0,5%)
Nieokreślony inaczej rodzaj AML, n/N (%)	139/225 (61,8%)	137/219 (62,6%)	276/444 (62,2%)
Brak danych, n/N (%)	0/225 (0,0%)	1/219 (0,5%)	1/444 (0,2%)
Rodzaj AML			
Pierwotna (<i>de novo</i>), n/N (%)	201/225 (89,3%)	204/219 (93,2%)	405/444 (91,2%)
Wtórna, n/N (%)	24/225 (10,7%)	15/219 (6,8%)	39/444 (8,8%)
Ryzyko cytogenetyczne w momencie indukcji			

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Charakterystyka	Oral-AZA+BSC N = 225	PBO+BSC N = 219	Ogółem N = 444
Pośrednie, n/N (%)	195/225 (86,7%)	192/219 (87,7%)	387/444 (87,2%)
Wysokie, n/N (%)	30/225 (13,3%)	27/219 (12,3%)	57/444 (12,8%)
ECOG			
0, n/N (%)	112/225 (49,8%)	109/219 (49,8%)	221/444 (49,8%)
1, n/N (%)	95/225 (42,2%)	95/219 (43,4%)	190/444 (42,8%)
2 lub 3, n/N (%)	18/225 (8,0%)	15/219 (6,8%)	33/444 (7,4%)
Odpowiedź na terapię indukującą			
Całkowita remisja, n/N (%)	176/225 (78,2%)	185/219 (84,5%)	361/444 (81,3%)
Całkowita remisja z niepełną regeneracją morfologii krwi, n/N (%)	49/225 (21,8%)	34/219 (15,5%)	83/444 (18,7%)
Otrzymanie terapii konsolidującej			
Tak, n/N (%)	178/225 (79,1%)	180/219 (82,2%)	358/444 (80,6%)
1 cykl terapii konsolidującej, n/N (%)	108/225 (60,7%)	96/219 (53,3%)	204/444 (57,0%)
2 cykle terapii konsolidującej, n/N (%)	65/225 (36,5%)	71/219 (39,4%)	136/444 (38,0%)
3 cykle terapii konsolidującej, n/N (%)	5/225 (2,8%)	13/219 (7,2%)	18/444 (5,0%)
Nie, n/N (%)	47/225 (20,9%)	39/219 (17,8%)	86/444 (19,4%)

Autorzy podali, że wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne były dobrze zbalansowane w ocenianych grupach chorych. Ogółem, mediana czasu trwania leczenia wśród osób uwzględnionych w ocenie jakości życia wynosiła 12 cykli w grupie Oral-AZA+BSC oraz 7 cykli w grupie PBO+BSC.

Ogółem, nie stwierdzono pogorszenia jakości życia po wprowadzeniu do terapii doustnej azacytydyny, w porównaniu do standardowego leczenia. Autorzy zaznaczyli dodatkowo, że podobne wyniki (brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami) uzyskano w analizowanych podgrupach (wyróżnionych względem ryzyka cytogenetycznego, odpowiedzi na terapię indukującą, otrzymania terapii konsolidującej, wyniku ECOG, wieku oraz percentyli wyjściowych wartości oceny jakości życia) pacjentów (nie przedstawiono szczegółowych danych), ponadto podano, że zwiększenie dawki doustnej azacytydyny nie wiązało się z klinicznie istotnym pogorszeniem jakości życia pacjentów.

Szczegółowe wyniki oceny jakości życia podsumowano w rozdziałach poniżej.

5.4.7.1 Ocena zmęczenia w skali FACIT

Ogółem, skala oceniająca zmęczenie (FACIT-Fatigue) obejmowała 13 indywidualnych elementów, mierzących poziom zmęczenia u pacjentów podczas codziennych czynności w tygodniu poprzedzającym

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

ocenę. Wyższy wynik kwestionariusza oznaczał zmniejszenie poziomu zmęczenia (poprawę), a za klinicznie istotną zmianę wyniku uznawano poprawę lub pogorszenie o przynajmniej 3 punkty. Pomiar jakości życia prowadzono 1 dnia każdego cyklu leczenia oraz w momencie zakończenia leczenia (EOT, ang. *end of treatment*). Wyniki przedstawiono jako zmianę od wartości wyjściowej średniego wyniku skali FACIT-Fatigue, podano także skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy/pogorszenia wyniku w kolejnych cyklach (3, 6, 12 oraz 24), a także analizowano czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku FACIT-Fatigue. Ten ostatni parametr traktowano jako punkt końcowy typu „czas do zdarzenia”, gdzie ocenianym zdarzeniem było uzyskanie w 2 kolejnych wizytach klinicznie istotnego pogorszenia (zmniejszenie o przynajmniej 3 punkty) wyniku FACIT-Fatigue lub zgonu. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Ocena jakości życia według skali FACIT-Fatigue; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie QUA-ZAR ALM-001.

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC	PBO+BSC	Efekt Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC
Zmiana średniego wyniku skali FACIT-Fatigue (95% CI)	-0,60 (-2,19; 0,99)	0,29 (-1,44; 2,02)	MD = -0,89 (95% CI: -2,37; 0,59)
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku FACIT-Fatigue, mediana [tygodnie]	41	44	HR = 1,06 (95% CI: 0,80; 1,40), p = 0,6984
Liczba pacjentów z klinicznie istotną poprawą wyniku FACIT-Fatigue			
Po 3 cyklu leczenia	69/190 (36%)	65/183 (36%)	OR = 1,1 (95% CI: 0,7; 1,6), p = 0,80
Po 6 cyklu leczenia	63/167 (38%)	49/128 (38%)	OR = 1,0 (95% CI: 0,6; 1,7), p = 0,92
Po 12 cyklu leczenia	48/121 (40%)	31/71 (44%)	OR = 0,8 (95% CI: 0,4; 1,4), p = 0,42
Po 24 cyklu leczenia	28/70 (40%)	16/34 (47%)	OR = 0,8 (95% CI: 0,4; 1,9) p = 0,60
Liczba pacjentów z klinicznie istotnym pogorszeniem wyniku FACIT-Fatigue			
Po 3 cyklu leczenia	46/190 (24%)	37/183 (20%)	OR = 1,2 (95% CI: 0,7; 2,0), p = 0,80
Po 6 cyklu leczenia	47/167 (28%)	34/128 (27%)	OR = 1,1 (95% CI: 0,7; 1,9), p = 0,64
Po 12 cyklu leczenia	34/121 (28%)	18/71 (25%)	OR = 1,2 (95% CI: 0,6; 2,4), p = 0,66
Po 24 cyklu leczenia	22/70 (31%)	8/34 (24%)	OR = 1,5 (95% CI: 0,6; 3,7), p = 0,42

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Różnica w zmianie wyniku FACIT-Fatigue pomiędzy ocenianymi grupami nie była istotna statystycznie, MD = -0,89 (95% CI: -2,37; 0,59), co świadczyło o braku pogorszenia jakości życia pacjentów po wprowadzeniu do leczenia doustnej azacytydyny. Różnica ta również nie wskazywała na istotność kliniczną różnic (zmiana mniejsza niż 3 punkty), ponadto dolna granica 95% przedziału ufności obliczona dla wspomnianej różnicy wyniosła -2,37 i była wyższa niż założony próg -3 punkty, wskazując na nie gorszy wynik oceny jakości życia niż w populacji leczonej standardowo (analiza *non-inferiority*).

Mediana czasu do pogorszenia jakości życia według oceny FACIT-Fatigue wyniosła 41 tygodni w grupie Oral-AZA+BSC oraz 44 tygodnie w grupie PBO+BSC – wartości te były więc podobne w obu grupach i nie świadczyły o istotnym ryzyku pogorszenia jakości życia po zastosowaniu Oral-AZA+BSC: HR = 1,06 (95% CI: 0,80; 1,40), p = 0,6984. Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku pacjentów uzyskujących istotne klinicznie pogorszenie lub istotnie kliniczną poprawę jakości życia według skali FACIT-Fatigue po otrzymaniu określonej liczby cykli terapii (3, 6, 12 oraz 24).

5.4.7.2 Ogólna ocena jakości życia w skali EQ-5D3L3L

Kwestionariusz EQ-5D-3L to standardowe narzędzie do oceny jakości życia, na który składały się 2 wskaźniki: ogólny wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (HUI, *health utility index*), obliczany na podstawie 5 domen (mobilność, samoopieka, ból/dyskomfort, aktywności codzienne, lęk/depresja) ocenianych w 3-stopniowej skali nasilenia (brak upośledzenia, umiarkowane upośledzenie, ciężkie upośledzenie) oraz wskaźnik wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*), na której pacjent wyrażał swoją subiektywną ocenę stanu zdrowia na skali 0-100. W obu przypadkach, wyższy wynik oznaczał lepszą ocenę stanu zdrowia. Jako klinicznie istotne dla wskaźnika HUI przyjęto zmiany o 0,08 punktu (poprawa) oraz o -0,10 (pogorszenie), natomiast dla wskaźnika VAS za klinicznie istotną uznawano zmianę o 11 punktów (+ poprawa/- pogorszenie). Wyniki rozpatrywano w kontekście średniej zmiany od wartości wyjściowej wskaźnika HUI oraz VAS, a także czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według tych dwóch wskaźników, definiowanego jako czas do wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według tych wskaźników (zmniejszenie wyniku o -0,10 punktów dla wskaźnika HUI oraz zmniejszenie o -11 punktów dla wskaźnika VAS) na przynajmniej 2 kolejnych wizytach, lub do zgonu pacjenta. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Ocena jakości życia według skali EQ-5D-3L; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie QUAZAR ALM-001.

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC	PBO+BSC	Efekt Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC
Zmiana średniego wyniku wskaźnika HUI (<i>health utility index</i>) skali EQ-5D-3L (95% CI)	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,00 (-0,02; 0,02)	MD = -0,01 (95% CI: -0,03; 0,01)
Zmiana średniego wyniku wskaźnika VAS (<i>visual analog scale</i>) skali EQ-5D-3L (95% CI)	2,64 (-0,59; 5,86)	3,59 (0,01; 7,17)	MD = -0,95 (95% CI: -4,38; 2,47)
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wskaźnika HUI skali EQ-5D-3L, mediana [tygodnie]	200	164	HR = 0,91 (95% CI: 0,62; 1,34), p = 0,6330
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wskaźnika VAS skali EQ-5D-3L, mediana [tygodnie]	NO	136	HR = 0,86 (95% CI: 0,61; 1,22) p = 0,4019

Podobnie jak w ocenie jakości życia przy wykorzystaniu skali FACIT-Fatigue, również wyniki oceny kwestionariusza EQ-5D-3L wskazywały na brak istotnych różnic między analizowanymi grupami, co przekładało się na brak upośledzenia jakości życia pacjenta po zastosowaniu doustnej azacytydyny: MD = -0,01 (95% CI: -0,03; 0,01) dla wskaźnika HUI, oraz MD = -0,95 (95% CI: -4,38; 2,47) dla skali VAS. Dolne granice oszacowanych przedziałów ufności w obu przypadkach nie przekroczyły założonych progów, więc odnotowano nie gorszą jakość życia pacjentów niż po zastosowaniu standardowej terapii (*non-inferiority*).

Mediana czasu do pogorszenia jakości życia według wskaźnika HUI była nieco wyższa wśród pacjentów otrzymujących Oral-AZA+BSC niż w grupie otrzymującej PBO+BSC: 200 tygodni vs 164 tygodnie, ale różnice nie były znamienne statystycznie: HR = 0,91 (95% CI: 0,62; 1,34), p = 0,6330. W przypadku oceny według skali VAS, mediana czasu do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku oceny nie została osiągnięta w grupie Oral-AZA+BSC, natomiast w grupie PBO+BSC wynosiła 136 tygodni – nie stwierdzono różnic w ryzyku pogorszenia jakości życia według tego wskaźnika pomiędzy analizowanymi grupami, HR = 0,86 (95% CI: 0,61; 1,22), p = 0,4019.

5.4.8 Hospitalizacje

Szczegółowe informacje dotyczące ryzyka konieczności hospitalizacji pacjentów w ramach badania QUAZAR AML-001 przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Oliva 2020*. W opracowaniu tym analizowano ryzyko hospitalizacji oraz czas jej trwania, a także koszty związane z hospitalizacją pacjenta. Ocenę ryzyka hospitalizacji oraz czasu jej trwania prowadzono w populacji chorych biorących udział w badaniu, od momentu wyrażenia zgody na udział do 28 dni po ostatniej dawce leczenia w ramach badania. Średni miesięczny czas trwania hospitalizacji (przyjmując miesiąc jako 30 dni) obliczano dzieląc połączoną liczbę dni hospitalizacji przez liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu w danym punkcie czasowym.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Dodatkowo, przeprowadzono również analizę częstości hospitalizacji oraz czasu jej trwania, skorygowanych o czas ekspozycji na Oral-AZA oraz PBO (tzn. podzielono średnią liczbę hospitalizacji lub dni hospitalizacji przez okres ekspozycji wyrażony w pacjento-latach).

Ogółem, hospitalizacji poddano 108 (45,8%) chorych w grupie Oral-AZA+BSC oraz 118 (50,6%) w grupie PBO+BSC. Całkowita liczba hospitalizacji w tych grupach wyniosła odpowiednio 173 vs 151, ale częstość hospitalizacji skorygowana o czas ekspozycji na leczenie była istotnie niższa w grupie Oral-AZA+BSC: 0,48/pacjento-rok vs 0,64/pacjento-rok, RR = 0,740 (95% CI: 0,595; 0,920), p = 0,0068. Całkowita liczba dni hospitalizacji wynosiła 2872 w grupie Oral-AZA+BSC oraz 3139 w grupie PBO+BSC – po dopasowaniu tej liczby względem czasu ekspozycji, była ona istotnie mniejsza u osób otrzymujących schemat Oral-AZA+BSC: 7,89/pacjento-rok oraz 13,36/pacjento-rok, RR = 0,591 (95% CI: 0,562; 0,621), p < 0,0001. Wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie QUAZAR AML-001.

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC (N = 236)	PBO+BSC (N = 233)	Efekt (95% CI)
Ekspozycja na leczenie w pacjento-latach	363,8	234,9	-
Pacjenci wymagający hospitalizacji, n (%)	108 (45,8%)	118 (50,6%)	RR* = 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,2908 RD* = -0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,2896
Ogólna liczba hospitalizacji	173	151	-
Częstość hospitalizacji skorygowana o ekspozycję na leczenie [liczba hospitalizacji/pacjento-lata]	0,48	0,64	RR = 0,740 (0,595; 0,920) p = 0,0068
Ogólna liczba dni z hospitalizacją	2872	3139	-
Liczba dni hospitalizacji skorygowana o ekspozycję na leczenie [liczba dni/pacjento-lata]	7,89	13,36	RR = 0,591 (0,562; 0,621) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy doniesienia przedstawili również analizę kosztów hospitalizacji na rynku amerykańskim – ogółem, skumulowane koszty hospitalizacji pacjentów w ramieniu Oral-AZA+BSC, w porównaniu z ramieniem PBO+BSC były niższe - oszczędności po zastosowaniu azacytydyny doustnej wynosiły od 2837 USD w 2 miesiącu hospitalizacji, do 40000 USD w miesiącu 24.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa prowadzono do 28 dni po ostatniej dawce leku. Premedykacja (profilaktyka przeciwwymiotna) związana ze zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi była dozwolona zgodnie z decyzją badacza. Nawrót AML nie był traktowany jako zdarzenie w analizie bezpieczeństwa. Populację bezpieczeństwa w badaniu *QUAZAR AML-001* stanowili pacjenci otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przypisanego leczenia: 236 w grupie Oral-AZA+BSC oraz 233 w grupie PBO+BSC. Mediana liczby cykli terapii Oral-AZA+BSC wyniosła 12 (zakres: 1-80), natomiast PBO+BSC – 6 cykli (zakres: 1-73). W czasie leczenia w obu grupach obserwowano zdarzenia niepożądane – przynajmniej jedno AEs bez względu na stopień nasilenia stwierdzono u 97,9% chorych z grupy Oral-AZA+BSC oraz u 96,6% chorych z grupy PBO+BSC – a więc podobny odsetek pacjentów doświadczył jakichkolwiek AEs w obu analizowanych grupach ($p = 0,3869$). Szczegółowe informacje odnośnie oceny bezpieczeństwa w badaniu *QUAZAR AML-001* podsumowano w rozdziałach poniżej, na podstawie danych z publikacji *Wei 2020* oraz *Ravandi 2021*.

W publikacji *Ravandi 2021* podano wybrane charakterystyki wyjściowe kliniczne i demograficzne chorych uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa w badaniu *QUAZAR AML-001*.

Charakterystyka	Oral-AZA+BSC N = 236	PBO+BSC N = 233
Wiek, mediana (zakres) [lata]	68 (55-86)	68,0 (55-82)
Pierwotna AML (<i>de novo</i>), n/N (%)	211 (89,4%)	215 (92,3%)
Obecność mierzalnej choroby resztkowej (MRD+), n/N (%)	102 (43,2%)	115 (49,4%)
Czas od terapii indukującej do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	3,9 (1,4-8,8)	4,0 (1,3-15,1)
Czas od kompletnej remisji do randomizacji, mediana (zakres) [dni]	84 (7-154)	86 (7-263)
Odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym, mediana (zakres) [%]	2,0 (0,0-5,0)	2,0 (0,0-6,5)
Wstępna klasyfikacja AML wg WHO		
AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi, n/N (%)	38 (16,1%)	46 (19,7%)
AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją, n/N (%)	49 (20,8%)	42 (18%)
Nieokreślony inaczej rodzaj AML, n/N (%)	147 (62,3%)	144 (61,8%)
Nowotwory szpikowe związane z leczeniem farmakologicznym, n/N (%)	2 (0,8%)	0 (0%)
ECOG		
0, n/N (%)	116 (49,2%)	111 (47,6%)
1, n/N (%)	99 (41,9%)	105 (45,1%)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Charakterystyka	Oral-AZA+BSC N = 236	PBO+BSC N = 233
2 lub 3, n/N (%)	21 (8,9%)	17 (7,3%)
Ryzyko cytogenetyczne w momencie diagnozy		
Pośrednie, n/N (%)	202 (85,6%)	202 (86,7%)
Wysokie, n/N (%)	34 (14,4%)	31 (13,3%)
Odpowiedź na terapię indukującą		
Całkowita remisja, n/N (%)	185 (78,4%)	197 (84,5%)
Całkowita remisja z niepełną regeneracją morfologii krwi, n/N (%)	51 (21,6%)	36 (15,5%)
Otrzymanie terapii konsolidującej		
Tak, n/N (%)	184 (78%)	191 (82%)
1 cykl terapii konsolidującej, n/N (%)	110 (46,6%)	101 (43,3%)
2 cykle terapii konsolidującej, n/N (%)	69 (29,2%)	77 (33%)
3 cykle terapii konsolidującej, n/N (%)	5 (2,1%)	13 (5,6%)
Nie, n/N (%)	52 (22%)	42 (18%)
Przyczyna braku możliwości zastosowania HSCT		
Wiek, n/N (%)	154 (65%)	152 (65%)
Choroby współistniejące, n/N (%)	52 (22%)	50 (21%)
Brak odpowiedniego dawcy, n/N (%)	37 (16%)	35 (15%)
Decyzja pacjenta, n/N (%)	19 (8%)	32 (14%)
Stan sprawności, n/N (%)	14 (6%)	9 (4%)
Niekorzystny profil cytogenetyczny, n/N (%)	6 (3%)	10 (4%)
Inne, n/N (%)	28 (12%)	21 (9%)
Parametry morfologii krwi		
Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [g/l]	11,3 (7,5-15,9)	10,8 (7,7-14,9)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [x10 ⁹ /l]	154 (22-801)	179 (16-636)
Liczba neutrofilii, mediana (zakres) [x10 ⁹ /l]	3,0 (0,3-15,9)	2,8 (0,5-9,6)
Liczba leukocytów, mediana (zakres) [x10 ⁹ /l]	4,9 (0,8-18,7)	4,5 (1,3-12,6)

Ogółem, prezentowane charakterystyki były zbliżone w obu analizowanych grupach i jednocześnie podobne do charakterystyk raportowanych dla całej populacji badania.

5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej zebrano informacje odnośnie liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane klasyfikowane w ogólnych kategoriach.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie *QUAZAR AML-001*.

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC (N = 236) n (%*)	PBO+BSC (N = 233) n (%*)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
≥ 1 AEs ogółem	231 (97,9%)	225 (96,6%)	1,01 (0,98; 1,05) p = 0,3869	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3861
≥ 1 AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia	169 (71,6%)	147 (63,1%)	1,14 (1,00; 1,29) p = 0,0504	0,09 (0,00; 0,17) p = 0,0483
≥ 1 SAEs (ciężkie AEs)	79 (33,5%)	59 (25,3%)	1,32 (0,99; 1,76) p = 0,0545	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0517
≥ 1 żołądkowo-jelitowe AEs	215 (91,1%)	144* (62%)	1,47 (1,32; 1,64) p < 0,0001	0,29 (0,22; 0,37) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
≥ 1 hematologiczne AEs	155 (65,7%)	110 (47,2%)	1,39 (1,18; 1,64) p < 0,0001	0,18 (0,10; 0,27) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
≥ 1 zakażenie	146* (62%)	123* (53%)	1,17 (1,00; 1,37) p = 0,0483	0,09 (0,00; 0,18) NNH = 12 (6; 630) p = 0,0461
≥ 1 AEs prowadzące do zakłócenia schematu dawkowania leku	102 (43,2%)	40 (17,2%)	2,52 (1,83; 3,46) p < 0,0001	0,26 (0,18; 0,34) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
≥ 1 AEs prowadzące do redukcji dawki leku	37 (15,7%)	6 (2,6%)	6,09 (2,62; 14,15) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001
≥ 1 AEs prowadzące do zakończenia leczenia ocenianym lekiem	31 (13,1%)	10 (4,3%)	3,06 (1,54; 6,10) p = 0,0015	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (8; 27) p = 0,0006
Konieczność hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny	108 (45,8%)	118 (50,6%)	0,90 (0,75; 1,09) p = 0,2908	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,2896
≥ 1 AEs prowadzące do zgonu	9 (3,8%)	4 (1,7%)	2,22 (0,69; 7,11) p = 0,1789	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1648

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *QUAZAR AML-001* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w tym również zdarzeń w stopniu nasilenia 3 lub 4 oraz ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych.

Pacjenci otrzymujący terapię Oral-AZA+BSC mieli ogółem zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń żołądkowo-jelitowych, hematologicznych oraz zakażeń, w porównaniu do chorych otrzymujących terapię PBO+BSC. Należy jednak podkreślić, że pacjenci w grupie Oral-AZA+BSC otrzymywali aktywne leczenie podtrzymujące remisję (chemioterapię podtrzymującą), natomiast w grupie kontrolnej podlegali uważnej obserwacji oraz otrzymywali jedynie leczenie wspomagające i objawowe. Ryzyko wystąpienia żołądkowo-jelitowych AEs było zwiększone o 47% w stosunku do leczenia kontrolnego: RR = 1,47 (95% CI:

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

1,32; 1,64), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 5). Z kolei, ryzyko hematologicznych zdarzeń niepożądanych wzrastało o 39% po zastosowaniu Oral-AZA+BSC: RR = 1,39 (95% CI: 1,18; 1,64), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 4; 11), a ryzyko zakażeń o 17%: RR = 1,17 (95% CI: 1,00; 1,37), przy czym w tym wypadku wynik zbliżał się do granicy istotności statystycznej ($p = 0,0483$), NNH = 12 (95% CI: 6; 630).

Chorzy otrzymujący terapię Oral-AZA+BSC mieli istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących koniecznością modyfikacji lub zakończenia stosowanego leczenia. Największe różnice odnotowano dla ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących redukcją stosowanej dawki leczenia – było ono ponad 6-krotnie wyższe w grupie Oral-AZA+BSC w stosunku do grupy PBO+BSC, RR = 6,09 (95% CI: 2,62; 14,15), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 13). Ryzyko zakończenia leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych było ponad 3-krotnie wyższe u chorych otrzymujących terapię Oral-AZA+BSC: RR = 3,06 (95% CI: 1,54; 6,10), $p = 0,0015$, NNH = 12 (95% CI: 8; 27).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nie były częste – odnotowano je u 9 (3,8%) chorych w grupie Oral-AZA+BSC (dwóch chorych – posocznica, dwóch – krwotok mózgowy, jeden – posocznica i niewydolność wielonarządowa, po jednym – krwawienie wewnątrzczaszkowe, wstrząs kardiogeny, zachłyśtowe zapalenie płuc, samobójstwo) oraz u 4 (1,7%) pacjentów w grupie kontrolnej (dwóch – niewydolność wielonarządowa, jeden – krwotok mózgowy, jeden – ogólne pogorszenie stanu zdrowia); nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zgonu w wyniku AEs pomiędzy ocenianymi grupami.

5.5.2 Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia nasilenia.

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia występujące u co najmniej 10% pacjentów w jakiegokolwiek grupie; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie QUAZAR AML-001.

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n (%)	PBO+BSC n (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Nudności	153 (64,8%)	55 (23,6%)	2,75 (2,14; 3,52) $p < 0,0001$	0,41 (0,33; 0,49) NNH = 3 (3; 4) $p < 0,0001$
Wymioty	141 (59,7%)	23 (9,9%)	6,05 (4,05; 9,05) $p < 0,0001$	0,50 (0,43; 0,57) NNH = 3 (2; 3) $p < 0,0001$

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n (%)	PBO+BSC n (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Biegunka	119 (50,4%)	50 (21,5%)	2,35 (1,78; 3,10) p < 0,0001	0,29 (0,21; 0,37) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Neutropenia	105 (44,5%)	61 (26,2%)	1,70 (1,31; 2,20) p < 0,0001	0,18 (0,10; 0,27) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
Zaparcia	91 (38,6%)	56 (24,0%)	1,60 (1,21; 2,12) p = 0,0009	0,15 (0,06; 0,23) NNH = 7 (5; 17) p = 0,0006
Małopłytkowość	79 (33,5%)	63 (27,0%)	1,24 (0,94; 1,63) p = 0,1311	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1282
Zmęczenie	70 (29,7%)	45 (19,3%)	1,54 (1,11; 2,13) p = 0,0103	0,10 (0,03; 0,18) NNH = 10 (6; 39) p = 0,0086
Niedokrwistość	48 (20,3%)	42 (18,0%)	1,13 (0,78; 1,64) p = 0,5252	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5244
Astenia	44 (18,6%)	13 (5,6%)	3,34 (1,85; 6,04) p < 0,0001	0,13 (0,07; 0,19) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001
Gorączka	36 (15,3%)	44 (18,9%)	0,81 (0,54; 1,21) p = 0,2975	-0,04 (-0,10; 0,03) p = 0,2957
Ból stawów	32 (13,6%)	24 (10,3%)	1,32 (0,80; 2,16) p = 0,2787	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,2755
Ból brzucha	31 (13,1%)	16 (6,9%)	1,91 (1,08; 3,40) p = 0,0272	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 115) p = 0,0228
Zakażenie górnych dróg oddechowych	31 (13,1%)	32 (13,7%)	0,96 (0,60; 1,51) p = 0,8493	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8493
Zmniejszenie łaknienia	30 (12,7%)	15 (6,4%)	1,97 (1,09; 3,57) p = 0,0245	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 102) p = 0,0201
Kaszel	29 (12,3%)	39 (16,7%)	0,73 (0,47; 1,15) p = 0,1736	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1706
Gorączka neutropeniczna	28 (11,9%)	18 (7,7%)	1,54 (0,87; 2,70) p = 0,1358	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1304
Ból pleców	28 (11,9%)	23 (9,9%)	1,20 (0,71; 2,02) p = 0,4890	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4877
Leukopenia	25 (10,6%)	19 (8,2%)	1,30 (0,74; 2,29) p = 0,3669	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,3643
Ból kończyn	25 (10,6%)	12 (5,2%)	2,06 (1,06; 4,00) p = 0,0333	0,05 (0,01; 0,10) NNH = 19 (10; 168) p = 0,0277
Zwroty głowy	25 (10,6%)	21 (9,0%)	1,18 (0,68; 2,04) p = 0,5656	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5647

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n (%)	PBO+BSC n (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Ból głowy	23 (9,7%)	26 (11,2%)	0,87 (0,51; 1,49) p = 0,6173	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6170
Obrzęki obwodowe	21 (8,9%)	24 (10,3%)	0,86 (0,49; 1,51) p = 0,6066	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6063

W obu grupach, najczęściej obserwowanymi AEs w trakcie leczenia (tzn. w okresie leczenia oraz do 28 dni po ostatniej dawce Oral-AZA lub PBO) były zdarzenia związane z układem pokarmowym, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcia ból brzucha czy zmniejszenie łaknienia; występowały one istotnie częściej w grupie Oral-AZA+BSC w porównaniu do grupy PBO+BSC. Autorzy badania zaznaczyli, że nudności i wymioty wynikające ze stosowania Oral-AZA+BSC występowały głównie w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia, a częstość ich występowania malała w kolejnych cyklach.

W badaniu odnotowano również istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia neutropenii po zastosowaniu Oral-AZA+BSC w porównaniu z PBO+BSC (44,5% vs 26,2%, $p < 0,0001$), a także zwiększone ryzyko pojawienia się zmęczenia (29,7% vs 19,3%, $p = 0,0103$) lub astenii (18,6% vs 5,6%, $p < 0,0001$), oraz bólu kończyn (10,6% vs 5,2%, $p = 0,0333$).

Częstości zdarzeń żołądkowo-jelitowych była największa podczas początkowej profilaktyki i terapii, a następnie zmniejszały się. W cyklach 1-2, 3-4 i 5-6 nudności zgłaszano odpowiednio u 53%, 17% i 15% pacjentów leczonych Oral-AZA+BSC, wymioty u 49%, 15% i 10%, a biegunkę u 29%, 16% i 11% pacjentów. Najczęstszymi dodatkowymi lekami stosowanymi w premedykacji zdarzeń żołądkowo-jelitowych byli antagoniści 5-HT₃, metoklopramid, laktuloza i loperamid; ich użycie zmniejszyło się po pierwszych 2 cyklach terapii. Zdarzenia żołądkowo-jelitowe wymagały przerwania terapii Oral-AZA u 13% pacjentów, zmniejszenia dawki u 6% i zakończenia terapii Oral-AZA+BSC u 5% chorych (doniesienie konferencyjne Pfeilstöcker 2021).

5.5.3 Poszczególne AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia

W tabeli poniżej zebrano informacje dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub 4.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie *QUAZAR AML-001*.

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n (%)	PBO+BSC n (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Nudności	6 (2,5%)	1 (0,4%)	5,92 (0,72; 48,82) p = 0,0983	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0571
Wymioty	7 (3,0%)	0 (0,0%)	14,81 (0,85; 257,83) p = 0,0645	0,03 (0,01; 0,05) p = 0,0117
Biegunka	12 (5,1%)	3 (1,3%)	3,95 (1,13; 13,81) p = 0,0316	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 27 (15; 156) p = 0,0183
Neutropenia	97 (41,1%)	55 (23,6%)	1,74 (1,32; 2,30) p < 0,0001	0,17 (0,09; 0,26) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
Zaparcia	3 (1,3%)	0 (0,0%)	6,91 (0,36; 133,07) p = 0,2002	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1300
Małopłytkowość	53 (22,5%)	50 (21,5%)	1,05 (0,74; 1,47) p = 0,7940	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7940
Zmęczenie	7 (3,0%)	2 (0,9%)	3,46 (0,73; 16,46) p = 0,1195	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0941
Niedokrwistość	33 (14,0%)	30 (12,9%)	1,09 (0,69; 1,72) p = 0,7252	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7250
Astenia	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1,97 (0,18; 21,63) p = 0,5775	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5690
Gorączka	4 (1,7%)	1 (0,4%)	3,95 (0,44; 35,07) p = 0,2177	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1796
Ból stawów	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1,97 (0,18; 21,63) p = 0,5775	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5690
Ból brzucha	2 (0,8%)	0 (0,0%)	4,94 (0,24; 102,28) p = 0,3018	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2451
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,4%)	0 (0,0%)	2,96 (0,12; 72,34) p = 0,5054	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4779
Zmniejszenie łaknienia	2 (0,8%)	2 (0,9%)	0,99 (0,14; 6,95) p = 0,9897	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9897
Kaszel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Gorączka neutropeniczna	27 (11,4%)	18 (7,7%)	1,48 (0,84; 2,61) p = 0,1756	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1706
Ból pleców	3 (1,3%)	2 (0,9%)	1,48 (0,25; 8,78) p = 0,6655	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6629
Leukopenia	18 (7,6%)	14 (6,0%)	1,27 (0,65; 2,49) p = 0,4883	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4865
Ból kończyn	1 (0,4%)	0 (0,0%)	2,96 (0,12; 72,34) p = 0,5054	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4779
Zwroty głowy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n (%)	PBO+BSC n (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Ból głowy	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4955	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Obrzęki obwodowe	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4955	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4750

Ogółem, zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach – w większości raportowanych AEs nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku ich pojawienia się w grupie Oral-AZA+BSC oraz PBO+BSC. W przypadku dwóch zdarzeń niepożądanych odnotowano jednak istotne zwiększenie ryzyka po zastosowaniu Oral-AZA+BSC: biegunki oraz neutropenii. Ryzyko wystąpienia biegunki w 3 lub 4 stopniu nasilenia było niemal 4-krotnie wyższe w grupie azacytydyny: RR = 3,95 (95% CI: 1,13; 13,81), p = 0,0316, NNH = 27 (95% CI: 15; 156), natomiast ryzyko wystąpienia neutropenii stopnia 3-4 było zwiększone około dwukrotnie w grupie Oral-AZA+BSC: RR = 1,74 (95% CI: 1,32; 2,30), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 4; 11).

5.5.4 AEs w podziale na cykle leczenia

Autorzy badania QUAZAR ALM-001 przedstawili dodatkowo szczegółową analizę żołądkowo-jelitowych oraz hematologicznych zdarzeń niepożądanych w podziale na określone cykle leczenia – wyniki tych analiz podsumowano w rozdziałach poniżej.

5.5.4.1 Żołądkowo-jelitowe AEs w poszczególnych cyklach leczenia

Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane w podziale na poszczególne cykle leczenia (bez względu na stopień nasilenia) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Żołądkowo-jelitowe AEs niezależnie od stopnia nasilenia występujące u co najmniej 5% pacjentów w jakiegokolwiek grupie, w podziale na cykle leczenia; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie QUAZAR AML-001.

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n/N (%)	PBO+BSC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Cykle 1-2				
Jakiegokolwiek żołądkowo-jelitowe AEs	190/236 (80,5%)	101/233 (43,3%)	1,86 (1,58; 2,18) p < 0,0001	0,37 (0,29; 0,45) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Nudności	125/236 (53,0%)	36/233 (15,5%)	3,43 (2,48; 4,74) p < 0,0001	0,38 (0,30; 0,45) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n/N (%)	PBO+BSC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Wymioty	116/236 (49,2%)	13/233 (5,6%)	8,81 (5,11; 15,18) p < 0,0001	0,44 (0,37; 0,51) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Biegunka	68/236 (28,8%)	21/233 (9,0%)	3,20 (2,03; 5,04) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,27) NNH = 6 (4; 8) p < 0,0001
Zaparcia	56/236 (23,7%)	42/233 (18,0%)	1,32 (0,92; 1,88) p = 0,1310	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1276
Ból w górnej części podbrzusza	14/236 (5,9%)	3/233 (1,3%)	4,61 (1,34; 15,82) p = 0,0152	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 77) p = 0,0065
Ból brzucha	12/236 (5,1%)	11/233 (4,7%)	1,08 (0,48; 2,39) p = 0,8553	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8553
Cykle 3-6				
Jakiegokolwiek żołądkowo-jelitowe AEs	106/204 (52,0%)	56/195 (28,7%)	1,81 (1,40; 2,34) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,33) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Nudności	48/204 (23,5%)	14/195 (7,2%)	3,28 (1,87; 5,75) p < 0,0001	0,16 (0,09; 0,23) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Wymioty	41/204 (20,1%)	5/195 (2,6%)	7,84 (3,16; 19,42) p < 0,0001	0,18 (0,12; 0,23) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Biegunka	44/204 (21,6%)	23/195 (11,8%)	1,83 (1,15; 2,91) p = 0,0109	0,10 (0,03; 0,17) NNH = 11 (6; 40) p = 0,0081
Zaparcia	30/204 (14,7%)	15/195 (7,7%)	1,91 (1,06; 3,44) p = 0,0307	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 114) p = 0,0250
Ból w górnej części podbrzusza	5/204 (2,5%)	7/195 (3,6%)	0,68 (0,22; 2,12) p = 0,5083	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5071
Ból brzucha	6/204 (2,9%)	5/195 (2,6%)	1,15 (0,36; 3,70) p = 0,8183	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8179
Cykle 7-12				
Jakiegokolwiek żołądkowo-jelitowe AEs	89/162 (54,9%)	25/113 (22,1%)	2,48 (1,71; 3,61) p < 0,0001	0,33 (0,22; 0,44) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Nudności	31/162 (19,1%)	9/113 (8,0%)	2,40 (1,19; 4,85) p = 0,0144	0,11 (0,03; 0,19) NNH = 9 (6; 31) p = 0,0053
Wymioty	28/162 (17,3%)	3/113 (2,7%)	6,51 (2,03; 20,90) p = 0,0016	0,15 (0,08; 0,21) NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n/N (%)	PBO+BSC n/N (%)	RR (95% CI) p	RD (95% CI) NNH = (95% CI) p
Biegunka	33/162 (20,4%)	9/113 (8,0%)	2,56 (1,27; 5,13) p = 0,0083	0,12 (0,04; 0,20) NNH = 9 (5; 23) p = 0,0023
Zaparcia	25/162 (15,4%)	4/113 (3,5%)	4,36 (1,56; 12,18) p = 0,0050	0,12 (0,05; 0,18) NNH = 9 (6; 19) p = 0,0004
Ból w górnej części podbrzusza	2/162 (1,2%)	0/113 (0,0%)	3,50 (0,17; 72,15) p = 0,4176	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2807
Ból brzucha	10/162 (6,2%)	2/113 (1,8%)	3,49 (0,78; 15,62) p = 0,1024	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0515
Cykle ≥ 13				
Jakiegokolwiek żołądkowo-jelitowe AEs	71/113 (62,8%)	22/68 (32,4%)	1,94 (1,34; 2,82) p = 0,0005	0,30 (0,16; 0,45) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
Nudności	33/113 (29,2%)	5/68 (7,4%)	3,97 (1,63; 9,68) p = 0,0024	0,22 (0,11; 0,32) NNH = 5 (4; 9) p < 0,0001
Wymioty	16/113 (14,2%)	3/68 (4,4%)	3,21 (0,97; 10,61) p = 0,0560	0,10 (0,02; 0,18) p = 0,0179
Biegunka	41/113 (36,3%)	10/68 (14,7%)	2,47 (1,32; 4,60) p = 0,0045	0,22 (0,09; 0,34) NNH = 5 (3; 11) p = 0,0005
Zaparcia	22/113 (19,5%)	2/68 (2,9%)	6,62 (1,61; 27,27) p = 0,0089	0,17 (0,08; 0,25) NNH = 7 (5; 13) p = 0,0001
Ból w górnej części podbrzusza	3/113 (2,7%)	3/68 (4,4%)	0,60 (0,12; 2,90) p = 0,5265	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5465
Ból brzucha	9/113 (8,0%)	0/68 (0,0%)	11,50 (0,68; 194,49) p = 0,0905	0,08 (0,03; 0,13) p = 0,0042

W poszczególnych cyklach leczenia obserwowano podobne zależności, co w analizie w całym okresie obserwacji – większość żołądkowo-jelitowych AEs występowała istotnie częściej po stronie Oral-AZA+BSC, choć ogółem obserwowano zmniejszenie częstości zdarzeń niepożądanych w kolejnych cyklach leczenia.

5.5.4.2 Hematologiczne AEs w poszczególnych cyklach leczenia

W tabeli poniżej podsumowano hematologiczne AEs odnotowane w poszczególnych cyklach terapii.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 40. Hematologiczne AEs niezależnie od stopnia nasilenia występujące u co najmniej 5% pacjentów w jakiegokolwiek grupie, w podziale na cykle leczenia; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie QUAZAR AML-001.

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n/N (%)	PBO+BSC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Cykle 1-2				
Jakiegokolwiek hematologiczne AEs	81/236 (34,3%)	47/233 (20,2%)	1,70 (1,25; 2,32) p = 0,0008	0,14 (0,06; 0,22) NNH = 8 (5; 17) p = 0,0005
Neutropenia	53/236 (22,5%)	23/233 (9,9%)	2,28 (1,44; 3,58) p = 0,0004	0,13 (0,06; 0,19) NNH = 8 (6; 17) p = 0,0002
Przerwanie leczenia z powodu neutropenii	20/236 (8,5%)	2/233 (0,9%)	9,87 (2,33; 41,76) p = 0,0019	0,08 (0,04; 0,11) NNH = 14 (9; 26) p < 0,0001
Trombocytopenia	37/236 (15,7%)	28/233 (12,0%)	1,30 (0,83; 2,06) p = 0,2534	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2503
Przerwanie leczenia z powodu trombocytopenii	8/236 (3,4%)	1/233 (0,4%)	7,90 (1,00; 62,65) p = 0,0505	0,03 (0,01; 0,05) p = 0,0182
Niedokrwistość	13/236 (5,5%)	17/20.08.1900 (7,3%)	0,75 (0,38; 1,52) p = 0,4307	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4290
Przerwanie leczenia z powodu niedokrwistości	1/236 (0,4%)	0/233 (0,0%)	2,96 (0,12; 72,34) p = 0,5054	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4779
Gorączka neutropeniczna	4/236 (1,7%)	7/233 (3,0%)	0,56 (0,17; 1,90) p = 0,3558	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3492
Przerwanie leczenia z powodu gorączki neutropenicznej	0/236 (0,0%)	1/233 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4955	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Leukopenia	7/236 (3,0%)	10/233 (4,3%)	0,69 (0,27; 1,78) p = 0,4453	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4427
Przerwanie leczenia z powodu leukopenii	1/236 (0,4%)	0/233 (0,0%)	2,96 (0,12; 72,34) p = 0,5054	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4779
Cykle 3-6				
Jakiegokolwiek hematologiczne AEs	75/204 (36,8%)	44/195 (22,6%)	1,63 (1,19; 2,24) p = 0,0025	0,14 (0,05; 0,23) NNH = 8 (5; 19) p = 0,0016
Neutropenia	53/204 (26,0%)	20/195 (10,3%)	2,53 (1,57; 4,07) p = 0,0001	0,16 (0,08; 0,23) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
Przerwanie leczenia z powodu neutropenii	22/204 (10,8%)	4/195 (2,1%)	5,26 (1,85; 14,98) p = 0,0019	0,09 (0,04; 0,13) NNH = 12 (8; 25) p = 0,0003
Trombocytopenia	24/204 (11,8%)	25/195 (12,8%)	0,92 (0,54; 1,55) p = 0,7481	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,7482
Przerwanie leczenia z powodu trombocytopenii	2/204 (1,0%)	4/195 (2,1%)	0,48 (0,09; 2,58) p = 0,3908	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3829

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n/N (%)	PBO+BSC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Niedokrwistość	13/204 (6,4%)	15/195 (7,7%)	0,83 (0,40; 1,70) p = 0,6065	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6065
Przerwanie leczenia z powodu niedokrwistości	1/204 (0,5%)	2/195 (1,0%)	0,48 (0,04; 5,23) p = 0,5453	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5390
Gorączka neutropeniczna	6/204 (2,9%)	8/195 (4,1%)	0,72 (0,25; 2,03) p = 0,5306	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5298
Przerwanie leczenia z powodu gorączki neutropenicznej	1/204 (0,5%)	0/195 (0,0%)	2,87 (0,12; 69,99) p = 0,5180	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4811
Leukopenia	14/204 (6,9%)	6/195 (3,1%)	2,23 (0,87; 5,69) p = 0,0930	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0796
Przerwanie leczenia z powodu leukopenii	4/204 (2,0%)	0/195 (0,0%)	8,60 (0,47; 158,78) p = 0,1479	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0707
Cykle 7-12				
Jakiegokolwiek hematologiczne AEs	58/162 (35,8%)	29/113 (25,7%)	1,40 (0,96; 2,03) p = 0,0822	0,10 (-0,01; 0,21) p = 0,0689
Neutropenia	41/162 (25,3%)	19/113 (16,8%)	1,51 (0,92; 2,45) p = 0,1005	0,08 (-0,01; 0,18) p = 0,0832
Przerwanie leczenia z powodu neutropenii	16/162 (9,9%)	6/113 (5,3%)	1,86 (0,75; 4,61) p = 0,1799	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1476
Trombocytopenia	19/162 (11,7%)	10/113 (8,8%)	1,33 (0,64; 2,74) p = 0,4477	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4338
Przerwanie leczenia z powodu trombocytopenii	3/162 (1,9%)	0/113 (0,0%)	4,90 (0,26; 93,87) p = 0,2919	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1521
Niedokrwistość	12/162 (7,4%)	7/113 (6,2%)	1,20 (0,49; 2,94) p = 0,6972	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6921
Przerwanie leczenia z powodu niedokrwistości	0/162 (0,0%)	0/113 (0,0%)	-	-
Gorączka neutropeniczna	11/162 (6,8%)	3/113 (2,7%)	2,56 (0,73; 8,96) p = 0,1421	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0966
Przerwanie leczenia z powodu gorączki neutropenicznej	2/162 (1,2%)	0/113 (0,0%)	3,50 (0,17; 72,15) p = 0,4176	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2807
Leukopenia	7/162 (4,3%)	3/113 (2,7%)	1,63 (0,43; 6,16) p = 0,4732	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4488
Przerwanie leczenia z powodu leukopenii	2/162 (1,2%)	0/113 (0,0%)	3,50 (0,17; 72,15) p = 0,4176	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2807
Cykle ≥ 13				
Jakiegokolwiek hematologiczne AEs	63/113 (55,8%)	22/68 (32,4%)	1,72 (1,18; 2,52) p = 0,0051	0,23 (0,09; 0,38) NNH = 5 (3; 12) p = 0,0015
Neutropenia	43/113 (38,1%)	13/68 (19,1%)	1,99 (1,16; 3,42) p = 0,0129	0,19 (0,06; 0,32) NNH = 6 (4; 17) p = 0,0041

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n/N (%)	PBO+BSC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Przerwanie leczenia z powodu neutropenii	18/113 (15,9%)	3/68 (4,4%)	3,61 (1,10; 11,81) p = 0,0337	0,12 (0,03; 0,20) NNH = 9 (6; 32) p = 0,0067
Trombocytopenia	29/113 (25,7%)	12/68 (17,6%)	1,45 (0,80; 2,65) p = 0,2225	0,08 (-0,04; 0,20) p = 0,1949
Przerwanie leczenia z powodu trombocytopenii	8/113 (7,1%)	0/68 (0,0%)	10,29 (0,60; 175,49) p = 0,1072	0,07 (0,02; 0,12) p = 0,0079
Niedokrwistość	16/113 (14,2%)	10/68 (14,7%)	0,96 (0,46; 2,00) p = 0,9191	-0,01 (-0,11; 0,10) p = 0,9194
Przerwanie leczenia z powodu niedokrwistości	1/113 (0,9%)	1/68 (1,5%)	0,60 (0,04; 9,46) p = 0,7179	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7312
Gorączka neutropeniczna	8/113 (7,1%)	1/68 (1,5%)	4,81 (0,62; 37,66) p = 0,1343	0,06 (0,00; 0,11) p = 0,0467
Przerwanie leczenia z powodu gorączki neutropenicznej	3/113 (2,7%)	0/68 (0,0%)	4,24 (0,22; 80,79) p = 0,3371	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1648
Leukopenia	10/113 (8,8%)	5/68 (7,4%)	1,20 (0,43; 3,37) p = 0,7246	0,01 (-0,07; 0,10) p = 0,7179
Przerwanie leczenia z powodu leukopenii	1/113 (0,9%)	1/68 (1,5%)	0,60 (0,04; 9,46) p = 0,7179	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7312

Ogółem, poza cyklami 7-12, obserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu azacytydyny. Dodatkowo, obserwowano również wzrost odsetka pacjentów doświadczających hematologicznych zdarzeń niepożądanych po dłuższym stosowaniu terapii (cykle \geq 13).

Autorzy badania podali, że hematologiczne zdarzenia niepożądane były najczęściej obserwowanymi zdarzeniami w trakcie zintensyfikowanego leczenia (podawanie leku przez 21 dni w cyklu zamiast standardowo 14, dla chorych z udziałem blastów 5-15% w szpiku kostnym lub krwi).

5.5.5 Ocena bezpieczeństwa wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie

W badaniu *QUAZAR AML-001*, chorzy na wczesnym etapie nawrotu choroby (stwierdzenie 5-15% blastów w szpiku lub krwi obwodowej) mogli otrzymać bardziej intensywne leczenie w ramach próby powstrzymania nawrotu (podawanie leku przez 21 dni w cyklu, zamiast standardowych 14 dni). W poniższej tabeli podsumowano wyniki oceny bezpieczeństwa w takiej grupie pacjentów badania *QUAZAR AML-001*.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zintensyfikowane leczenie otrzymało 91 chorych: 51 (21%) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 40 (17%) w grupie PBO+BSC. Najczęstszymi AEs (> 20%) wśród pacjentów otrzymujących Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC były: gorączka neutropeniczna (23,5% vs 2,5%), małopłytkowość (21,6% vs 22,5%) oraz niedokrwistość (21,6% vs 20,0%). Tylko w przypadku gorączki neutropenicznej wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia tego AE w grupie Oral-AZA+BSC względem grupy PBO+BSC, RR = 9,41 (95% CI: 1,28; 69,37), NNH = 5 (95% CI: 3; 12), p = 0,0278.

Natomiast w przypadku AEs o nasileniu 3-4 stopnia, najczęstszymi były: gorączka neutropeniczna (23,5% vs 2,5%), małopłytkowość (17,6% vs 30,0%) oraz neutropenia (21,6% vs 12,5%). Również w przypadku AEs 3-4 stopnia tylko dla gorączki neutropenicznej wykazano znamienne większe ryzyko u chorych leczonych Oral-AZA+BSC w porównaniu do PBO+BSC, HR = 9,41 (95% CI: 1,28; 69,37), NNH = 5 (95% CI: 3; 12), p = 0,0278.

Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie QUAZAR ALM-001.

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC (N = 51) n (%*)	PBO+BSC (N = 40) n (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem				
Gorączka neutropeniczna	12/51 (23,5%)	1/40 (2,5%)	9,41 (1,28; 69,37) p = 0,0278	0,21 (0,08; 0,34) NNH = 5 (3; 12) p = 0,0011
Małopłytkowość	11/51 (21,6%)	9/40 (22,5%)	0,96 (0,44; 2,09) p = 0,9151	-0,01 (-0,18; 0,16) p = 0,9153
Niedokrwistość	11/51 (21,6%)	8/40 (20,0%)	1,08 (0,48; 2,43) p = 0,8552	0,02 (-0,15; 0,18) p = 0,8545
Neutropenia	10/51 (19,6%)	4/40 (10,0%)	1,96 (0,66; 5,79) p = 0,2231	0,10 (-0,05; 0,24) p = 0,1886
Zmęczenie	7/51 (13,7%)	1/40 (2,5%)	5,49 (0,70; 42,82) p = 0,1042	0,11 (0,01; 0,22) p = 0,0381
Gorączka	7/51 (13,7%)	8/40 (20,0%)	0,69 (0,27; 1,73) p = 0,4256	-0,06 (-0,22; 0,09) p = 0,4300
Biegunka	6/51 (11,8%)	3/40 (7,5%)	1,57 (0,42; 5,89) p = 0,5047	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,4873
Astenia	6/51 (11,8%)	0/40 (0,0%)	10,25 (0,59; 176,70) p = 0,1091	0,12 (0,02; 0,21) p = 0,0163
Zaparcia	5/51 (9,8%)	2/40 (5,0%)	1,96 (0,40; 9,58) p = 0,4056	0,05 (-0,06; 0,15) p = 0,3741
Obrzęk obwodowy	5/51 (9,8%)	1/40 (2,5%)	3,92 (0,48; 32,24) p = 0,2036	0,07 (-0,02; 0,17) p = 0,1313

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC (N = 51) n (%*)	PBO+BSC (N = 40) n (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipokaliemia	2/51 (3,9%)	5/40 (12,5%)	0,31 (0,06; 1,53) p = 0,1522	-0,09 (-0,20; 0,03) p = 0,1455
AEs o nasileniu 3-4 stopnia				
Gorączka neutropeniczna	12/51 (23,5%)	1/40 (2,5%)	9,41 (1,28; 69,37) p = 0,0278	0,21 (0,08; 0,34) NNH = 5 (3; 12) p = 0,0011
Małopłytkowość	9/51 (17,6%)	12/40 (30,0%)	0,59 (0,28; 1,26) p = 0,1704	-0,12 (-0,30; 0,05) p = 0,1699
Niedokrwistość	8/51 (15,7%)	7/40 (17,5%)	0,90 (0,36; 2,26) p = 0,8169	-0,02 (-0,17; 0,14) p = 0,8179
Neutropenia	11/51 (21,6%)	5/40 (12,5%)	1,73 (0,65; 4,56) p = 0,2717	0,09 (-0,06; 0,24) p = 0,2437
Zmęczenie	3/51 (5,9%)	0/40 (0,0%)	5,52 (0,29; 103,86) p = 0,2539	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1289
Gorączka	2/51 (3,9%)	0/40 (0,0%)	3,94 (0,19; 79,87) p = 0,3715	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2524
Biegunka	0/51 (0,0%)	0/40 (0,0%)	–	–
Astenia	0/51 (0,0%)	0/40 (0,0%)	–	–
Zaparcia	3/51 (5,9%)	0/40 (0,0%)	5,52 (0,29; 103,86) p = 0,2539	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1289
Obrzęk obwodowy	0/51 (0,0%)	0/40 (0,0%)	–	–
Hipokaliemia	1/51 (2,0%)	0/40 (0,0%)	2,37 (0,10; 56,56) p = 0,5950	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4968

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Onureg (*ChPL Onureg 2021*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności (64,8%), wymioty (59,7%), biegunka (50,4%), neutropenia (44,5%), zmęczenie i (lub) osłabienie (44,1%), zaparcia (38,6%), małopłytkowość (33,5%), ból brzucha (21,6%), zakażenie dróg oddechowych (17%), ból stawów (13,6%), zmniejszenie łaknienia (12,7%), gorączka neutropeniczna (11,9%), ból pleców (11,9%), leukopenia (10,6%), ból kończyn (10,6%) i zapalenie płuc (10,2%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 16,1% pacjentów przyjmujących produkt Onureg. Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane to gorączka neutropeniczna (6,8%) i zapalenie płuc (5,1%).

U 6,8% pacjentów trwale przerwano stosowanie produktu Onureg z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do najczęściej występujących działań niepożądanych wymagających przerwania podawania leku należą: nudności (2,1%), biegunka (1,7%) oraz wymioty (1,3%).

U 36,4% pacjentów, którzy przyjmowali produkt Onureg, przerwano dawkowanie z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do działań niepożądanych wymagających przerwania dawkowania leku należą: neutropenia (19,9%), małopłytkowość (8,5%), nudności (5,5%), biegunka (4,2%), wymioty (3,8%), zapalenie płuc (3,4%)¹, leukopenia (2,5%), gorączka neutropeniczna (2,1%) i ból brzucha (2,1%).

U 14% pacjentów, którzy przyjmowali produkt Onureg, zmniejszono dawkę leku z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki leku należą: neutropenia (5,5%), biegunka (3,4%), małopłytkowość (1,7%) i nudności (1,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane według kategorii częstości występowania zgłaszane w głównym badaniu klinicznym fazy III produktu Onureg. Łącznie 236 pacjentów przyjmowało

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

produkt Onureg. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 11,6 miesiąca (zakres: od 0,5 do 74,3 miesiąca) w grupie pacjentów przyjmujących produkt Onureg.

Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najłżejszych. Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z największą obserwowaną częstością występowania.

Tabela 42. Działania niepożądane u pacjentów z AML otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu Onureg, ChPL Onureg 2021.

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia ^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^{1, 6} , zakażenie dróg oddechowych ²	Bardzo często
	Grypa, zakażenie dróg moczowych ³ , zapalenie oskrzeli, nieżyt nosa	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, małopłytkowość ⁶ , gorączka neutropeniczna ⁶ , leukopenia	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, ból brzucha ⁴	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców, ból kończyn	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie i (lub) osłabienie ⁵	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Często

- a Wszystkie działania niepożądane występujące u co najmniej 5,0% pacjentów w grupie leczonych produktem Onureg są o co najmniej 2,0% częstsze niż w grupie placebo;
- 1 Złożony termin obejmuje zapalenie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną, zakażenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, atypowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc i grzybicze zapalenie płuc;
- 2 Złożony termin obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych i wirusowe zakażenie dróg oddechowych;
- 3 Złożony termin obejmuje zakażenie dróg moczowych, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Escherichia* i zapalenie pęcherza moczowego;
- 4 Złożony termin obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej i ból żołądkowo-jelitowy;
- 5 Złożony termin obejmują zmęczenie i osłabienie;
- 6 Działania niepożądane, z których co najmniej jedno zostało uznane za zagrażające życiu (jeżeli jego wynikiem był zgon, to wlicza się go do przypadków zgonu).

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczność hematologiczna

Nowo występująca lub pogarszająca się neutropenia (41,1%), małopłytkowość (22,5%) lub gorączka neutropeniczna (11,4%) stopnia 3. lub wyższego były często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem Onureg. Pierwsze wystąpienie neutropenii, małopłytkowości lub gorączki neutropenicznej stopnia 3. lub 4. wystąpiło w czasie pierwszych 2 cykli, odpowiednio u 19,9%, 10,6% i 1,7% pacjentów leczonych produktem Onureg.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

U pacjentów leczonych produktem Onureg najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy dotyczące żołądka i jelit. U pacjentów leczonych produktem Onureg zgłaszano nudności (64,8%), wymioty (59,7%) i biegunkę (50,4%). Biegunka stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u 5,1% pacjentów, a wymioty i nudności stopnia 3. lub wyższego wystąpiły odpowiednio u 3,0% i 2,5% pacjentów leczonych produktem Onureg. Pierwsze wystąpienie nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3. lub 4. miało miejsce w czasie pierwszych 2 cykli, odpowiednio u 1,7%, 3,0% i 1,3% pacjentów leczonych produktem Onureg.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Onureg (azacytydyna doustna), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Onureg (URPL 2022).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Onureg są nudności, wymioty, biegunka, neutropenia z lub bez gorączki, zmęczenie, osłabienie, zaparcia, małopłytkowość, ból brzucha, zakażenie dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc (*pneumonia*), ból stawów, zmniejszenie apetytu, ból pleców lub kończyn oraz leukopenia. Najczęstszymi ciężkimi (*serious*) działaniami niepożądanymi są neutropenia z gorączką i zapalenie płuc (*pneumonia*), ale najczęstszymi przyczynami całkowitego zaprzestania leczenia są niekontrolowane nudności, wymioty lub biegunka (EMA 2022).

W dokumentach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2018-2021 dostępnych na stronie EMA nie odnaleziono wzmianek dotyczących produktu leczniczego Onureg (PRAC 2022).

W *European database of suspected adverse drug reaction reports*, bazie danych zawierającej informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 69 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii produktem leczniczym Onureg (dane do

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

05.03.2022). Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia żołądka i jelit (n = 21; 30,4%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 16; 23,2%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 13; 18,8%), zakażenia i zarażenia (n = 11; 15,9%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 8; 11,6%) (*EudraVigilance 2022*).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Onureg, które obejmowały nudności, wymioty, biegunkę, zmęczenie/astenię, zaparcia, zapalenie płuc, ból brzucha, ból stawów, zmniejszenie łaknienia, gorączkę neutropeniczną, zawroty głowy oraz ból kończyn (*FDA 2022*).

W bazie FAERS, prowadzonej przez FDA (stan na 31 grudnia 2021 r.), dla produktu leczniczego Onureg odnotowano łącznie 126 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 67 (53,2%) przypadki ciężkie (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 24 (19,0%) zgony. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 6 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 45; 35,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 34; 27,0%), badania diagnostyczne (n = 21; 16,7%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 10; 7,9%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 10; 7,9%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 7; 5,5%) (*FDA 2022a*).

W bazie *VigiAccessTM*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*, zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 12735 stosujących azacytydynę ogółem, tj. także w innych formach niż w postaci doustnych tabletek, w jakiej występuje produkt Onureg. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 3869; 30,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 3535; 27,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3351; 26,3%), badania diagnostyczne (n = 1927; 15,1%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 1803; 14,1%) (*VigiAccess 2022*).

Data ostatniego wyszukiwania: 07 marca 2022.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających doustną azacytydynę (Onureg®) w dniu 07 marca 2022 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań oceniających azacytydynę doustną w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, z ang. *acute myeloid leukaemia*) po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy są w całkowitej remisji (CR, z ang. *complete remission*) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRI, z ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, z ang. *haematopoietic stem cell transplantation*) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Wpisano kwerendę (Onureg OR oral azacitidine OR CC-486) AND (acute myeloid leukaemia OR acute myeloid leukemia OR AML). W bazie *clinicaltrials.gov* uzyskano 95 trafień, natomiast w bazie *clinicaltrialsregister.eu* uzyskano 348 trafień.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy (w tym również te określane w bazie *clinicaltrials.gov* jako wczesne badania I fazy) oraz wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *Terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *Withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *Suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *Unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *Has results*).

Ostatecznie włączono 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria, które zostało opisane w niniejszej analizie. Odnaleziony rekord został opisany w poniższej tabeli.

Tabela 43. Badania w toku oceniające preparat Onureg®.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT04102020	Randomized, Double-Blind, 2-Arm, Multicenter, Phase 3 Study of Venetoclax and Oral Azacitidine Versus Oral Azacitidine as Maintenance Therapy for Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Remission After	<p>Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, z równoległą grupą kontrolną</p> <p>Cel: Głównym celem badania jest ocena skuteczności terapii skojarzonej wenetoklaks + doustna azacytydyna vs doustna azacytydyna w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w pierwszej remisji po chemioterapii.</p>	<p>Rozpoczęcie: 26 marca 2020</p> <p>Zakończenie: 21 października 2027 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 12 listopada 2026)</p> <p>Liczba uczestników: 482</p>

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Conventional Chemotherapy (VIALE-M)		Sponsor: AbbVie i Roche-Genentech Badanie w toku, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT05197426	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Compare Efficacy and Safety of Oral Azacitidine Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care as Maintenance Therapy in Japanese Subjects With Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission	Metodyka: wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy, z równoległą grupą kontrolną placebo Cel: Głównym celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii doustną azacytydyną vs placebo w leczeniu podtrzymującym u dorosłych japońskich chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji po chemioterapii.	Rozpoczęcie: 28 stycznia 2022 Zakończenie: 22 kwietnia 2026 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 23 czerwca 2024) Liczba uczestników: 66 Sponsor: Bristol-Myers Squibb Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

9 Wyniki

Włączono jeden przegląd systematyczny *Swaminathan 2020*, w którym przedstawiono opis nowych terapii, niedawno zatwierdzonych przez FDA do stosowania w ostrej białaczce szpikowej (AML), przytaczając wyniki badania klinicznego z randomizacją *QUAZAR AML-001*. Włączone opracowanie wtórne potwierdziło zatem trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nim dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedną dużą, wieloośrodkową próbę kliniczną z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem *QUAZAR AML-001*, w którym testowano wyższość (*superiority*) leczenia podtrzymującego lekiem Onureg® (Oral-AZA, azacytydyna doustna) nad placebo (PBO), dodanymi do standardowej terapii (BSC), po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych (≥ 55 lat) z AML, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Ponadto ocenę szpiku kostnego oraz krwi obwodowej prowadzono centralnie przez hematopatologa nieświadomego przydziału pacjentów do poszczególnych grup.

Badanie opisano w 5 publikacjach: *Roboz 2016* (opis założeń i metodyki badania), *Wei 2020* (główna publikacja, podstawowe wyniki badania), *Ravandi 2021* (dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa), *Roboz 2021* (szczegółowe wyniki oceny jakości życia) oraz *Roboz 2022* (dodatkowe wyniki w podgrupach wyróżnionych względem statusu mierzalnej choroby resztkowej [MRD]). Dodatkowo, odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Wei 2021*, prezentujące uaktualnione wyniki oceny przeżycia całkowitego z dłuższego okresu obserwacji, doniesienie *Döhner 2021* w którym przedstawiono analizę w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na status mutacji genów NPM1/FLT3, doniesienie *Döhner 2021a* z wynikami OS i RFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby wcześniejszych terapii konsolidujących, doniesienie *Pfeilstöcker 2021* w którym przedstawiono ocenę częstości zdarzeń żołądkowo-jelitowych w trakcie terapii Oral-AZA+BSC i opis stosowanej premedykacji oraz doniesienie *Oliva 2020*, w którym przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka hospitalizacji pacjentów uczestniczących w badaniu. W analizie wykorzystano również dane prezentowane w dokumencie EPAR dostępnym na stronach agencji EMA, dotyczącym oceny klinicznej preparatu Onureg® (*EPAR 2021*), oraz dane dostępne na stronie clinicaltrials.gov podsumowującej badanie (*CT 2022*).

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Leczenie prowadzono do momentu odnotowania > 15% blastów (w szpiku kostnym lub krwi obwodowej) lub do momentu zaobserwowania nieakceptowalnej toksyczności stosowanego leczenia. Chorzy na wczesnym etapie nawrotu choroby (stwierdzenie 5-15% blastów w szpiku lub krwi obwodowej) mogli otrzymać bardziej intensywne leczenie (podawanie leku przez 21 dni w cyklu, zamiast standardowych 14 dni). Zintensyfikowane leczenie otrzymało 91 chorych: 51 (21%) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 40 (17%) w grupie PBO+BSC. Po pierwszym odcięciu danych w lipcu 2019 r. nastąpiło odśledzenie i pacjenci byli nadal obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego (ale nie RFS), ci z grupy AZA+BSC kontynuowali przypisane leczenie podtrzymujące w ramach fazy rozszerzonej, a chorzy w grupie kontrolnej kończyli przyjmowanie placebo i nadal byli obserwowani.

Ogółem, skryningowi poddano 555 chorych, przy czym kryteria włączenia do badania spełniło 472 chorych, którzy zostali poddani randomizacji i stanowili populację ITT: 238 pacjentów w grupie Oral-AZA+BSC oraz 234 chorych w grupie PBO+BSC. Przepisane leczenie otrzymało odpowiednio 236 (99,2%) oraz 233 (99,6%) pacjentów i stanowili oni populację oceny bezpieczeństwa. Charakterystyki wyjściowe pacjentów w obu grupach były dobrze zbalansowane. Mediana wieku uwzględnionych pacjentów wynosiła 68 lat w obu analizowanych grupach. U znacznej większości pacjentów diagnoza AML dotyczyła postaci pierwotnej (*de novo*) – 89,5% w grupie Oral-AZA+BSC oraz 92,3% w grupie PBO+BSC. W momencie rozpoznania ryzyko cytogenetyczne określono jako pośrednie u większości pacjentów: 85,3% vs 86,8%, natomiast wysokie ryzyko dotyczyły jedynie kilkunastu procent chorych: 14,7% vs 13,2%. Większość pacjentów – 79% w grupie Oral-AZA+BSC oraz 84% w grupie PBO+BSC była w całkowitej remisji po terapii indukującej, natomiast pozostali pacjenci (21% vs 16%) mieli całkowitą remisję z niepełną regeneracją morfologii krwi. Terapię konsolidującą otrzymała większość analizowanych chorych: 78,2% w grupie Oral-AZA+BSC vs 82,1% w grupie PBO+BSC, przy czym ogółem 45% wszystkich pacjentów otrzymało 1 cykl takiego leczenia, a 31% – dwa cykle. Mierzalną chorobę resztkową stwierdzono u nieco większego odsetka chorych przydzielonych do grupy placebo: 49,6% w porównaniu do 43,3% w grupie Oral-AZA+BSC.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Był to główny punkt końcowy, wyniki przedstawiono w momencie głównej analizy (odcięcie danych 15 lipca 2019 roku, mediana obserwacji 41,2 miesięcy), gdzie z uwagi na fakt, że ogony krzywych Kaplana-Meiera zaczęły się zbiegać w dłuższym okresie obserwacji (po 48 miesiącu), a autorzy odnotowali istotną zależność skuteczności leczenia od czasu podawania leku, uznano

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

założenie proporcjonalności hazardu za niespełnione, w związku z czym nie przedstawiono wartości hazardu względnego, jedynie wartość p oraz różnicę median przeżycia. Po tym nastąpiło odśledzenie i pacjenci byli nadal obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego. W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych wrzesień 2020 r.; mediana okresu obserwacji 51,7 miesiący) krzywe Kaplana-Meiera wykazywały wyraźne oddzielenie i nie dotykały się lub przecinały w żadnym punkcie czasowym, co pozwala wizualnie potwierdzić spełnienie założenia o proporcjonalności hazardu oraz wskazuje na utrzymywanie się długookresowych korzyści w przeżyciu całkowitym. Wydaje się, że zbliżenie się krzywych w okolicach 48 miesiąca w przypadku pierwszego odcięcia danych mogło być spowodowane intensywnym cenzorowaniem danych w tym okresie.

Terapia podtrzymująca Oral-AZA+BSC w istotny sposób zmniejszała ryzyko zgonu w porównaniu do PBO+BSC: HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86), $p = 0,0009$ (analiza główna), a mediana przeżycia całkowitego została wydłużona o 9,9 miesiąca (95% CI: 4,6; 15,3), odpowiednio 24,7 miesiący (95% CI: 18,7; 30,5) vs 14,8 (95% CI: 11,7; 17,6). Wynik ten został potwierdzony również w dłuższym okresie obserwacji (analiza dodatkowa): mediany przeżycia pozostały te same, podobnie hazard względny: 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86), $p = 0,0008$. Wyniki w podgrupach były spójne, niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali terapię konsolidującą, byli w całkowitej remisji po chemioterapii indukującej lub mieli obecną mierzalną chorobę resztkową.

Wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie mediana OS była podobna do wyników uzyskanych w populacji ogólnej, wyniosła 22,8 miesiący w grupie Oral-AZA+BSC oraz 14,6 miesiący w grupie PBO+BSC.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS): terapia Oral-AZA+BSC w istotny sposób zmniejszała ryzyko nawrotu choroby w porównaniu do PBO+BSC: HR = 0,65 (95% CI: 0,52; 0,81), $p = 0,0001$; a mediana czasu do nawrotu lub zgonu uległa wydłużeniu o 5,3 miesiąca (95%CI: 3,1; 7,5), odpowiednio 10,2 (95% CI: 7,9; 12,9) vs 4,8 (95% CI: 4,6; 6,4). Wyniki w podgrupach były spójne z analizą w ogólnej populacji.

Negatywizacja mierzalnej choroby resztkowej (MRD). Chorzy z obecną wyjściowo mierzalną chorobą resztkową (MRD+) otrzymujący schemat Oral-AZA+BSC mieli istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania statusu MRD- niż pacjenci otrzymujący jedynie PBO+BSC: 37% vs 19%, OR = 2,50 (95% CI: 1,35; 4,61). Leczenie podtrzymujące Oral-AZA+BSC wydłużało czas pozostawania w statusie MRD-, w porównaniu z terapią PBO+BSC: mediany 11,0 miesiący vs 5,0 miesiący. Wydłużenie tego czasu obserwowano zarówno wśród pacjentów wyjściowo ze statusem MRD- (mediana 26,4 vs 10,4 miesiący), jak i chorych

uzyskujących ten status w trakcie leczenia (chorzy z odpowiedzią MRD, mediana nie osiągnięta vs 12,9 miesięcy).

Jakość życia: różnica w zmianie wyniku FACIT-Fatigue pomiędzy ocenianymi grupami nie była istotna statystycznie, MD = -0,89 (95% CI: -2,37; 0,59), co świadczyło o braku pogorszenia jakości życia pacjentów po zastosowaniu w leczeniu podtrzymującym doustnej azacytydyny. Różnica ta również nie wskazywała na istotność kliniczną (zmiana mniejsza niż 3 punkty), ponadto dolna granica 95% przedziału ufności obliczona dla wspomnianej różnicy wyniosła -2,37 i była wyższa niż założony próg -3 punkty, wskazując na nie gorszy wynik oceny jakości życia niż w populacji leczonej standardowo (analiza *non-inferiority*). Mediana czasu do pogorszenia jakości życia według oceny FACIT-Fatigue wyniosła 41 tygodni w grupie Oral-AZA+BSC oraz 44 tygodnie w grupie PBO+BSC, HR = 1,06 (95% CI: 0,80; 1,40), p = 0,6984 (brak istotnych różnic).

Wyniki oceny kwestionariusza EQ-5D-3L wskazywały na brak istotnych różnic między analizowanymi grupami: MD = -0,01 (95% CI: -0,03; 0,01) dla wskaźnika HUI, oraz MD = -0,95 (95% CI: -4,38; 2,47) dla skali VAS. Dolne granice oszacowanych przedziałów ufności w obu przypadkach nie przekroczyły założonych progów (odpowiednio 0,08 oraz -11 punktów), więc odnotowano nie gorszą jakość życia pacjentów niż po zastosowaniu standardowej terapii (*non-inferiority*). Mediana czasu do pogorszenia jakości życia według wskaźnika HUI wyniosła wśród pacjentów otrzymujących Oral-AZA+BSC 200 tygodni, a w grupie otrzymującej PBO+BSC 164 tygodnie, ale różnice nie były znamienne statystycznie: HR = 0,91 (95% CI: 0,62; 1,34), p = 0,6330. W przypadku oceny według skali VAS, mediana czasu do klinicznie istotnego pogorszenia nie została osiągnięta w grupie Oral-AZA+BSC, natomiast w grupie PBO+BSC wynosiła 136 tygodni – nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, HR = 0,86 (95% CI: 0,61; 1,22), p = 0,4019.

Hospitalizacje. Ogółem, hospitalizacji poddano 108 (45,8%) chorych w grupie Oral-AZA+BSC oraz 118 (50,6%) w grupie PBO+BSC. Całkowita liczba hospitalizacji w tych grupach wyniosła odpowiednio 173 vs 151, ale częstość hospitalizacji skorygowana o czas ekspozycji na leczenie była istotnie niższa w grupie Oral-AZA+BSC: 0,48/pacjento-rok vs 0,64/pacjento-rok, RR = 0,740 (95% CI: 0,595; 0,920), p = 0,0068. Całkowita liczba dni hospitalizacji wynosiła 2872 w grupie Oral-AZA+BSC oraz 3139 w grupie PBO+BSC – po dopasowaniu tej liczby względem czasu ekspozycji, była ona istotnie mniejsza u osób otrzymujących schemat Oral-AZA+BSC: 7,89/pacjento-rok oraz 13,36/pacjento-rok, RR = 0,591 (95% CI: 0,562; 0,621), p < 0,0001.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Bezpieczeństwo

W badaniu *QUAZAR AML-001* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń w stopniu nasilenia 3 lub 4 oraz ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych. Pacjenci otrzymujący terapię Oral-AZA+BSC mieli zwiększone o 47% ryzyko wystąpienia zdarzeń żołądkowo-jelitowych: RR = 1,47 (95% CI: 1,32; 1,64), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 5); o 39% hematologicznych: RR = 1,39 (95% CI: 1,18; 1,64), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 4; 11); oraz o 17% zakażeń: RR = 1,17 (95% CI: 1,00; 1,37), $p = 0,0483$, NNH = 12 (95% CI: 6; 630), w porównaniu do chorych otrzymujących terapię PBO+BSC. Należy jednak podkreślić, że pacjenci w grupie Oral-AZA+BSC otrzymywali aktywne leczenie podtrzymujące remisję (chemioterapię podtrzymującą), natomiast w grupie kontrolnej podlegali uważnej obserwacji oraz otrzymywali jedynie leczenie wspomagające i objawowe.

Istotne różnice odnotowano również dla ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących redukcją stosowanej dawki leku – było ono ponad 6-krotnie wyższe w grupie Oral-AZA+BSC w stosunku do grupy PBO+BSC: RR = 6,09 (95% CI: 2,62; 14,15), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 13). Ryzyko zakończenia leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych było ponad 3-krotnie wyższe u chorych otrzymujących terapię Oral-AZA+BSC: RR = 3,06 (95% CI: 1,54; 6,10), $p = 0,0015$, NNH = 12 (95% CI: 8; 27).

W większości porównań obserwowano podobne ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących Oral-AZA+BSC, w porównaniu z terapią PBO+BSC. Istotnie częściej obserwowano nudności, wymioty, biegunki, neutropenię, zaparcia, zmęczenie, astenię, bóle brzucha oraz zmniejszenie łaknienia, a także bóle kończyn. Autorzy badania zaznaczyli, że nudności i wymioty wynikające ze stosowania Oral-AZA+BSC występowały głównie w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia, a częstość ich występowania malała w kolejnych cyklach.

Ogółem, zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach, jedynie w przypadku biegunki: RR = 3,95 (95% CI: 1,13; 13,81), $p = 0,0316$, NNH = 27 (95% CI: 15; 156); oraz neutropenii: RR = 1,74 (95% CI: 1,32; 2,30), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 4; 11) odnotowano istotne zwiększenie ryzyka po zastosowaniu Oral-AZA+BSC.

Ocena bezpieczeństwa wśród chorych otrzymujących zintensyfikowane leczenie była spójna z wynikami oceny w populacji ogólnej. Obserwowano podobne AEs, które występowały z częstością podobną do tej w całej populacji oceny bezpieczeństwa.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

10 Dyskusja

Ostra białaczka szpikowa (AML, z ang. *acute myeloid leukemia*) jest chorobą nowotworową układu krwiotwórczego, w przebiegu której dochodzi do proliferacji i kumulacji w szpiku kostnym niedojrzałych komórek blastycznych. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Ostra białaczka szpikowa wciąż pozostaje chorobą obarczoną bardzo niekorzystnym rokowaniem. Zgodnie z danymi o polskich chorych na AML sprawozdawanymi w systemie NFZ mediana przeżycia całkowitego w latach 2009–2015 wynosiła 6 miesięcy, a szacowane 3- i 5-letnie OS osiągnęło odpowiednio 26,5% i 23,4% chorych. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania (AOTMiT 19/02/2021). Standardem postępowania w ramach leczenia I linii jest zastosowanie u chorych leczenia indukującego remisję i poremisyjnego. Potencjalną opcją terapeutyczną, która z założenia ma na celu wyleczenie jest przeprowadzenie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, zwykle w ramach leczenia po uzyskaniu remisji. Postępowanie to nie jest jednak możliwe u wszystkich pacjentów, zwłaszcza starszych. U chorych tych dochodzi bowiem, wraz z wiekiem, do rozwoju chorób współistniejących lub niewydolności narządów uniemożliwiających wykonanie HSCT. Nie należy również zapominać, że część z pacjentów może odmawiać poddania się HSCT (APD Onureg 2022).

Zastosowanie leczenia podtrzymującego może wydłużyć okres remisji i przeżycia po leczeniu indukującym lub indukującym i konsolidującym, szczególnie u osób z pośrednim i wysokim ryzykiem, także u tych, którzy nie kwalifikują się do HSCT (EPAR 2021). Obecnie obiecującym lekiem mogącym znaleźć zastosowanie w takim wskazaniu jest preparat Onureg® - doustna azacytydyna. Objęcie refundacją leku Onureg umożliwi więc polskim chorym na AML nie kwalifikującym się do HSCT lub nie wyrażającym zgody na taką procedurę, dostęp do jedynej terapii (o tak korzystnych wynikach). Należy także podkreślić, że azacytydyna jest doustnym lekiem zarejestrowanym i stosowanym w leczeniu podtrzymującym AML, co znacząco wpłynie na redukcję kosztów terapii, które w głównej mierze zależą od kosztów leczenia nawrotu/choroby odpornej. Ponadto, w przypadku azacytydyny doustnej nie ma wymogu oznaczania mutacji i jest to jedyny zarejestrowany lek dla pacjentów bez mutacji FLT3, czyli większości chorych na AML (ok. 80-90% populacji). Jest to uniwersalny lek, który wykazuje korzyści kliniczne u pacjentów z mutacją lub bez niej (APD Onureg 2022).

Proponowany program lekowy zakłada udostępnienie produktu leczniczego Onureg® (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. W warunkach polskich chorzy na AML mają dostęp do zalecanych wytycznymi klinicznymi schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu I linii (tj. leczeniu indukującym remisję oraz stosowanym u części chorych leczeniu konsolidującym) lub HSCT. Brak jest jednak finansowania terapii rekomendowanych wytycznymi klinicznymi jako leczenie podtrzymujące remisję. Zgodnie z Analizą Problemu Decyzyjnego (APD *Onureg 2022*) właściwym komparatorem dla azacytydyny doustnej we wnioskowanej populacji docelowej jest najlepsza opieka medyczna (BSC) zapewniana chorym w sytuacji braku dostępu do leczenia rekomendowanego wytycznymi praktyki klinicznej.

W celu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa doustnej azacytydyny we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono przegląd badań systematycznych i w jego wyniku odnaleziono jedno badanie RCT – próbę *QUAZAR AML-001*. Próba ta była badaniem rejestracyjnym dla preparatu Onureg® - było to stosunkowo duże (obejmujące łącznie 472 pacjentów) badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnej azacytydyny w leczeniu podtrzymującym w porównaniu ze standardową opieką medyczną i placebo, w populacji pacjentów (≥ 55 lat), uzyskujących całkowitą remisję (lub remisję z niepełną regeneracją morfologii krwi) po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy nie kwalifikowali się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

W badaniu odnotowano istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące doustną azacytydyną, w porównaniu do placebo i BSC. Terapia ta wydłużała również istotnie czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby, zwiększając jego medianę niemal dwukrotnie. W trakcie terapii nie odnotowano istotnego pogorszenia jakości życia pacjentów – ocena zarówno ogólnych parametrów jakości życia, jak i specyficznego objawu zmęczenia była podobna w grupie otrzymującej doustną azacytydynę, co w przypadku standardowej terapii. Na obserwowane wyniki mogła mieć wpływ forma podania leku – stosowanie doustne jest wygodniejsze dla pacjenta i nie wymaga wizyt w celu administracji leku, co może przekładać się na lepsze przestrzeganie zalecanego dawkowania przez pacjentów, a brak konieczności wykonania wkłucia w celu administracji leku może w mniejszym stopniu wpływać na jakość życia pacjenta i ograniczać cały szereg zdarzeń niepożądanych związanych z takim sposobem podania. W badaniu nie odnotowano różnic w odsetku pacjentów wymagających

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

hospitalizacji, ale różnice te stawały się istotne, gdy obliczenia skorygowano o czas ekspozycji na dane leczenie – ryzyko hospitalizacji malało wtedy istotnie wśród chorych otrzymujących doustną azacytydynę, przekładając się także na zyski kosztowe.

Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, z podobnym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia) oraz ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. Stosowanie doustnej azacytydyny wiązało się jednak ze zwiększeniem ryzyka pojawienia się żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, hematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń, a także wiązało się z istotnie większym ryzykiem konieczności wstrzymania lub zakończenia terapii, choć ogółem przypadki zakończenia terapii z powodu AEs były rzadkie. Należy przy tym podkreślić, że pacjenci w grupie Oral-AZA+BSC otrzymywali aktywne leczenie podtrzymujące remisję (chemioterapię podtrzymującą), natomiast w grupie kontrolnej podlegali uważnej obserwacji oraz otrzymywali jedynie leczenie wspomagające i objawowe. Pomimo zwiększenia ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych, najczęściej były one łatwo kontrolowane określonym leczeniem (np. leki przeciwwymiotne oraz przeciwbiegunkowe w przypadku najczęściej obserwowanych zdarzeń żołądkowo-jelitowych) i najczęściej występowały w początkowych etapach terapii, po czym ich intensywność ulegała zmniejszeniu.

Analizy wykonane w wybranych podgrupach chorych ogółem były zgodne z wnioskami płynącymi z analizy całej badanej populacji, wskazując na korzystny efekt terapii podtrzymującej. W szczególności, odnotowano istotny, korzystny wpływ doustnej azacytydyny na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu choroby w podgrupie chorych z obecną mierzalną chorobą resztkową po terapii indukującej (MRD), a więc w podgrupie z gorszym rokowaniem. Istotne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego obserwowano również w podgrupie ze zmutowanym genem NPM1, niezależnie od statusu MRD, a w podgrupach z obecną mutacją FLT3 oraz brakiem tej mutacji obserwowano trend w wydłużaniu przeżycia całkowitego po podaniu doustnej azacytydyny. Wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie mediana przeżycia całkowitego była podobna do wyników uzyskanych w populacji ogólnej, a ocena bezpieczeństwa wskazała podobną częstość i charakter obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie *QUAZAR AML-001* w docelowej populacji oceniające doustną azacytydynę w leczeniu podtrzymującym – niemniej jednak było ta prawidłowo przeprowadzona, odpowiednio liczna (N = 472), wielośrodkowa próba kliniczna z randomizacją i podwójnym zaślepieniem o bardzo dobrej jakości (5 punktów w skali Jadad, niskie ryzyko wystąpienia błędów systematycznych). Ponadto ocenę szpiku kostnego oraz krwi obwodowej (RFS) przeprowadzono centralnie w sposób zaślepiiony;
- Odnalezione badanie uwzględniało populację osób w wieku 55 lat lub więcej, a więc węższą niż wnioskowana populacja (w proponowanym programie lekowym wiek kwalifikowanych pacjentów wynosił 18 lat lub więcej) – wynika to z faktu, że większość pacjentów z AML stanowią osoby starsze (*Roboz 2016*). Zapis programowy jest odzwierciedleniem wskazania rejestracyjnego i umożliwia podanie leku każdemu dorosłemu pacjentowi, niemniej jednak zakłada się, że populacja kwalifikowana do programu będzie w przeważającej większości obejmowała starsze osoby – 77% osób z AML było w wieku 55 lub więcej lat (obliczenia według danych KRN za 2018 rok, *KRN 2022*), w związku z czym zawężenie populacji w badaniu do osób starszych nie stanowi istotnego ograniczenia, gdyż populacja badania będzie odpowiadać większości potencjalnej populacji programu lekowego, a nawet może mieć charakter konserwatywny (lepsze wyniki leczenia u młodszych pacjentów). Podobnie bazując na wynikach badania *QUAZAR AML-001* europejski organ rejestracyjny dopuścił stosowanie azacytydyny doustnej u wszystkich dorosłych pacjentów.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Wyniki oceny przeżycia całkowitego w momencie głównej analizy (odcięcie danych 15 lipca 2019 roku, mediana obserwacji 41,2 miesięcy) przedstawiono w publikacji *Wei 2020*. Z uwagi na fakt, że krzywe Kaplana-Meiera zaczynają się zbiegać w późniejszych punktach czasowych w analizie pierwotnej (po 48 miesiącu), a autorzy odnotowali istotną zależność skuteczności leczenia od czasu podawania leku, uznano założenie proporcjonalności hazardu za niespełnione, w

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

związku z czym nie przedstawiono wartości hazardu względnego, jedynie wartość p dla testu log-rank oraz wartość różnicy median przeżycia. W doniesieniu konferencyjnym *Wei 2021* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy OS z dłuższego okresu obserwacji (po zniesieniu zaślepienia w badaniu) – wyniki te odzwierciedlały dodatkowy rok obserwacji, z odcięciem danych we wrześniu 2020 roku i medianą okresu obserwacji 51,7 miesięcy. W dłuższym o ponad rok okresie obserwacji krzywe Kaplana-Meiera wykazywały wyraźne oddzielenie i nie dotykały się lub przecinały w żadnym punkcie czasowym, co pozwala wizualnie potwierdzić spełnienie założenia o proporcjonalności hazardu oraz wskazuje na utrzymywanie się długookresowych korzyści w przeżyciu całkowitym. Wydaje się, że zbliżenie się krzywych w okolicach 48 miesiąca w przypadku pierwszego odcięcia danych mogło być spowodowane intensywnym cenzorowaniem danych w tym okresie. Potwierdzono zatem wyniki głównej analizy, wspierając tym samym wnioski o istotnym wpływie terapii podtrzymującej doustną azacytydyną na wydłużenie przeżycia pacjentów z AML (*EPAR 2021*);

- W trakcie badania *QUAZAR AML-001* wprowadzono dwie poprawki do protokołu, przy czym w jednej z nich wydłużono dopuszczalny czas od uzyskania całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi do randomizacji z 3 miesięcy do 4 miesięcy (± 7 dni). Zmiana ta nie powinna jednak wpływać na wyniki badania, gdyż odsetek takich pacjentów powinien być równo rozłożony w obu grupach w wyniku randomizacji, na co wskazywała podobna mediana czasu od uzyskania odpowiedzi do randomizacji (84,5 vs 86,0 dni);
- Po pierwszym odcięciu danych w lipcu 2019 r. nastąpiło odświeżenie badania i pacjenci z grupy kontrolnej przestawali przyjmować placebo, natomiast pozostali kontynuowali przypisane leczenie doustną azacytydyną w ramach fazy wydłużonej, wszyscy byli nadal obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego (ale nie RFS). Przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym, nieobciążanym brakiem zaślepienia.

12 Wnioski końcowe

Ostra białaczka szpikowa wciąż pozostaje chorobą obarczoną bardzo niekorzystnym rokowaniem. Leczenie podtrzymujące doustną azacytydyną, inhibitorem metylotransferaz DNA i modyfikatorem epigenetycznym, po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, prowadzi do znaczącego wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez nawrotu choroby. Ponadto obok podtrzymywania remisji leczenie podtrzymujące doustną azacytydyną zwiększa szanse wystąpienia negatywizacji mierzalnej choroby resztkowej u pacjentów, u których taki stan nie wystąpił po intensywnej chemioterapii. Leczenie charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, z najczęściej obserwowanymi objawami ze strony układu pokarmowego, występującymi głównie w pierwszych cyklach, oraz zdarzeniami hematologicznymi i zakażeniami. Nie zaobserwowano obniżenia jakości życia leczonych pacjentów.

Podsumowując, lek Onureg jest skuteczny w podtrzymywaniu remisji i zapobieganiu nawrotom choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, opowiada zatem na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów. Doustna administracja poprawia komfort chorych, umożliwiając stosowanie w warunkach domowych i ograniczając miejscowe zdarzenia niepożądane często towarzyszące terapiom w postaci wlewu dożylnego.

13 Załączniki

13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2020).

Tabela 44. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.) 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 45. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 46. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Obydwie N/PN	ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 47. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 48. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 49. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 50. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

13.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.1.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do

przeгляdu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku niewłączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 52. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>		
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : <ul style="list-style-type: none"> szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
			RCTs
		Ocena RoB wynikającego z: <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności) 	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>		nie-RCT
		Ocena RoB wynikającego z: <ul style="list-style-type: none"> obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>) 	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: <ul style="list-style-type: none"> metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> przeгляд zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
		–	Spełnione wszystkie z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			<p>przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie</p> <p>zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi</p> <p>dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających</p> <p>przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań</p>
12.	<p>Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?</p> <p><i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i></p>	–	<p>przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB</p> <p>lub</p> <p>autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)</p>
13.	<p>Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB?</p> <p><i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i></p>	–	<p>do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB</p> <p>lub</p> <p>jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>
14.	<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i></p>	–	<p>brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu</p> <p>lub</p> <p>w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu</p>
15.	<p>Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?</p> <p><i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i></p>	–	<p>wynik oceny ryzyka błędów publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.1.4 EQ-5D-3L (EuroQol 5-Dimension 3-Level)

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, przyjmującej wartości 0-100, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (HUI, z ang. *Health Utility Index*) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (QoL).

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

Kwestionariusz powinien być wypełniany przez pacjenta na wizycie przed wykonaniem zabiegów/procedur.

13.1.5 FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale)

Skala FACIT-Fatigue jest zwalidowanym narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów onkologicznych. Skala Zmęczenia FACIT to 13-elementowy kwestionariusz, który mierzy poziom zmęczenia danej osoby podczas codziennych czynności w ciągu poprzedniego tygodnia, generujący ocenę w zakresie od 0 do 52 punktów, gdzie wyższe wyniki oznaczają mniejsze zmęczenie. Wyniki jakości życia na skalach FACT ulegają znacznemu obniżeniu wraz z pogarszaniem się stanu sprawności pacjentów. Interwencje odwracające zmęczenie powinny mieć pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów (Wei 2020, Roboz 2021).

Kwestionariusz powinien być wypełniany przez pacjenta na wizycie przed wykonaniem zabiegów/procedur.

Tabela 53. FACIT-Fatigue Scale, version 4 (Wei 2020).

Pyt.	Oceniany stan	Zupełnie nie (Not at all)	Troszkę (A little bit)	Nieco (Somewhat)	Trochę (Quite a bit)	Bardzo (Very much)
HI7	Czuję się zmęczony (<i>fatigued</i>)	0	1	2	3	4
HI12	Czuję się osłabiony (<i>weak all over</i>)	0	1	2	3	4
An1	Czuję się apatyczny („wyprany”)	0	1	2	3	4
An2	Czuję brak energii (<i>tired</i>)	0	1	2	3	4
An3	Mam problem z zaczynaniem rzeczy, ponieważ jestem zmęczony	0	1	2	3	4
An4	Mam problem z dokończeniem rzeczy, ponieważ jestem zmęczony	0	1	2	3	4
An5	Mam energię	0	1	2	3	4
An7	Jestem w stanie wykonywać swoje zwykłe czynności	0	1	2	3	4
An8	Muszę spać w ciągu dnia	0	1	2	3	4
An12	Jestem zbyt zmęczona, żeby jeść	0	1	2	3	4
An14	Potrzebuję pomocy w wykonywaniu moich zwykłych czynności	0	1	2	3	4
An15	Jestem sfrustrowana tym, że jestem zbyt zmęczona, aby robić to, co chcę	0	1	2	3	4
An16	Muszę ograniczyć swoją aktywność towarzyską, bo jestem zmęczona	0	1	2	3	4

13.2 Szczegóły oceny RoB2 badania QUAZAR AML-001

Tabela 54. Szczegóły oceny RoB2 badania QUAZAR AML-001.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		QUAZAR AML-001
Oceniane porównanie		ONU+BSC vs PBO+BSC
Oceniany punkt końcowy		OS, RFS, jakość życia, bezpieczeństwo
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem centralnego systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IVRS, <i>interactive voice response system</i>); zastosowano stratyfikację z uwzględnieniem wieku w momencie terapii indukcyjnej (55-64 vs ≥ 65 lat), MDS lub CMML w wywiadzie (tak vs nie), kategorię ryzyka cytogenetycznego w momencie terapii indukcyjnej (pośrednie vs wysokie) oraz otrzymanie terapii konsolidacyjnej po terapii indukcyjnej (tak vs nie)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem centralnego systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IVRS, <i>interactive voice response system</i>)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie; pacjenci stosowali azacytydynę w postaci doustnych tabletek lub imitujące ją placebo.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie; pacjenci stosowali azacytydynę w postaci doustnych tabletek lub imitujące ją placebo.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	–	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	–	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	–	brak

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia Ocenę jakości życia prowadzono w populacji chorych, którzy wypełnili dany kwestionariusz wyjściowo oraz mieli przynajmniej 1 wynik oceny poza wyjściowym
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	–	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę OS oraz RFS wykonano w populacji ITT Ocenę jakości życia prowadzono w populacji chorych, którzy wypełnili dany kwestionariusz wyjściowo oraz mieli przynajmniej 1 wynik oceny poza wyjściowym - pacjenci tacy stanowili większość populacji ITT: dla oceny kwestionariuszem FACIT-Fatigue 225/238 (94,5%) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 219/234 (93,6%) w grupie PBO+BSC, a dla oceny kwestionariuszem EQ-5D-3L odpowiednio 225/238 (94,5%) vs 217/234 (92,7%) Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji osób otrzymujących przynajmniej 1 dawkę zaplanowanego leczenia - populacja ta stanowiła większość populacji ITT badania: 236 (99,2%) w grupie Oral-AZA+BSC vs 233 (99,6%) w grupie PBO+BSC
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	–	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	–	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	–	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	–	brak

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	–	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

13.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2

Tabela 55. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Swaminathan 2020</i>	
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	NIE SPEŁNIONO Nie sprecyzowano metodyki włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano tylko jedną bazę danych: PubMed (1.04.2017 do 31.10.2020). Nie podano słów kluczowych. Nie podano informacji o ograniczeniach językowych włączanych badań. Nie podano szczegółowych kwerend wyszukiwania.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji na ten temat.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji na ten temat.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]	NIE SPEŁNIONO Nie wykonano oceny RoB.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	

Swaminathan 2020

NIE DOTYCZY

Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]

NIE SPEŁNIONO

Nie wykonano oceny RoB.

Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]

NIE SPEŁNIONO

Nie wykonano oceny RoB.

Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]

NIE SPEŁNIONO

Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności między włączonymi badaniami.

Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]

NIE DOTYCZY

Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]

NIE SPEŁNIONO

Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów oraz podali źródła finansowania przeglądu.

KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

13.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Publikacje do badania QUAZAR AML-001

- Ravandi 2021** Ravandi F, Roboz GJ, Wei AH, Döhner H, Pocock C, Selleslag D, Montesinos P, Sayar H, Musso M, Figuera-Alvarez A, et al. Management of adverse events in patients with acute myeloid leukemia in remission receiving oral azacitidine: experience from the phase 3 randomized QUAZAR AML-001 trial. *Journal of hematology & oncology* 2021; 14(1):133
- Roboz 2016** Roboz G J, Montesinos P, Selleslag D, Wei A, Jang J H, Falantes J, Voso M T, Sayar H, Porkka K, Marlton P, et al. Design of the randomized, Phase III, QUAZAR AML Maintenance trial of CC-486 (oral azacitidine) maintenance therapy in acute myeloid leukemia. 2016; 12(3)
- Roboz 2021** Roboz GJ, Döhner H, Pocock C, Dombret H, Ravandi F, Jang JH, Selleslag D, Mayer J, Martens UM, Liesveld J, Bernal T, Wang MC, Yu P, Shi L, Guo S, La Torre I, Skikne B, Dong Q, Braverman J, Nehme SA, Beach CL, Wei AH. Oral azacitidine preserves favorable level of fatigue and health-related quality of life for patients with acute myeloid leukemia in remission: results from the phase 3, placebo-controlled QUAZAR AML-001 trial. *Haematologica* 2021; 106(12):3240-3244
- Roboz 2022** Roboz GJ, Ravandi F, Wei AH, Dombret H, Thol F, Voso MT, Schuh AC, Porkka K, La Torre I, Skikne BS, Zhong J, Beach CL, Risueño A, Lopes de Menezes D, Ossenkoppele GJ, Döhner H. Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independent of measurable residual disease status. *Blood* 2022
- Wei 2020** Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang JH, Porkka K, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *New England journal of medicine* 2020; 383(26):2526-2537
- Döhner 2021 (doniesienie konferencyjne)** Döhner H, Wei AH, Roboz GJ, Montesinos P, Thol FR, Ravandi F, Dombret H, Porkka K, Sandhu I, Skikne B, See WL, Ugidos M, Risueño A, Chan E, Thakurta A, Beach CL, Lopes de Menezes D. Prognostic Impact of NPM1 and FLT3 Mutations at Diagnosis and Presence of Measurable Residual Disease (MRD) after Intensive Chemotherapy (IC) for Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in Remission: Outcomes from the QUAZAR AML-001 Trial of Oral Azacitidine (Oral--AZA) Maintenance. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):804. doi:10.1182/blood-2021-147465
- Döhner 2021a (doniesienie konferencyjne)** Döhner H, Wei A, Roboz G, Dombret H, Schuh A, Montesinos P, Pocock C, Selleslag D, La Torre I, Skikne B, Beach C, Ravandi F. Oral Azacitidine (Oral-AZA) improves Overall Survival (OS) and Relapse-free Survival (RFS) for patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in first remission after Intensive Chemotherapy (IC), regardless of amount of consolidation received: Results of the QUAZAR AML-001 maintenance trial. *Oncology Research and Treatment* 2021; 44(SUPPL 2):30.
- Oliva 2020 (doniesienie konferencyjne)** Oliva EN, Kambhampati S, Oriol A, La Torre I, Skikne B, Beach CL, Kumar K, Dong Q, Chen C, Ranjan S, Kiendrebeogo Z, Braun T. CC-486 Reduces Hospitalization and Associated Estimated Costs in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission after Intensive Chemotherapy: Results from the QUAZAR AML-001 Maintenance Trial. *Blood*. 2020;136:14-15. doi:10.1182/blood-2020-137562
- Pfeilstöcker 2021 (doniesienie konferencyjne)** Pfeilstöcker M, Ravandi F, Pocock C, Selleslag D, Montesinos P, Sayar H, Musso M, Figuera A, Safah H, Tse W, Sohn SK, Hiwase D, Chevassut T, Pierdomenico F, La Torre I, Skikne B, Beach CL, Dombret H. Gastrointestinal events and management strategies for patients with acute myeloid leukemia (aml) in first remission receiving oral

azacitidine (oral-aza) in the randomized, placebo-controlled, phase 3 quazar aml-001 maintenance trial. *Oncology Research and Treatment* 2021; 44(SUPPL 2):142-143.

Wei 2021
(doniesienie konfe-
rencyjne)

Wei AH, Döhner H, Sayar H, Ravandi F, Montesinos P, Dombret H, Selleslag D, Porkka K, Jang JH, Skikne B, Beach CL, Tian Y, Roboz GJ. Long-Term Overall Survival (OS) with Oral Azacitidine (Oral-AZA) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission after Intensive Chemotherapy (IC): Updated Results from the Phase 3 QUAZAR AML-001 Trial, *Blood* 2021; 138 (Suppl 1): 871. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-147501>.

13.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Brak.

13.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Swaminathan 2020 Swaminathan M, Wang ES. Novel therapies for AML: a round-up for clinicians. Expert Rev Clin Pharmacol 2020; 13(12):1389-1400

13.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Bewersdorf JP, Tallman MS, Stahl M. Maintenance therapies in acute myeloid leukemia: the renaissance of an old therapeutic concept. Curr Opin Oncol 2021; 33(6):658-669

Cogle CR, Scott BL, Boyd T, Garcia-Manero G. Oral Azacitidine (CC-486) for the Treatment of Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. Oncologist 2015; 20(12):1404-1412

Garcia-Manero G, Döhner H, Wei AH, La Torre I, Skikne B, Beach CL, Santini V. Oral Azacitidine (CC-486) for the Treatment of Myeloid Malignancies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021

Schiffer M, Zhao J, Johnson A, Lee J, Bewersdorf JP, Zeidan AM. The development and clinical use of oral hypomethylating agents in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: dawn of the total oral therapy era. Expert Rev Anticancer Ther 2021; 21(9):989-1002

Schuh AC, Döhner H, Pleyer L, Seymour JF, Fenaux P, Dombret H. Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia. Crit Rev Oncol Hematol 2017; 116:159-177

Brak znamion przeglądu systematycznego - przegląd opisywał zastosowanie terapii podtrzymujących w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - przegląd opisywał zastosowanie doustnej azacytydyny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - przegląd opisywał zastosowanie doustnej azacytydyny w leczeniu nowotworów szpikowych, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawia historię rozwoju terapii hipometylujących w ogólnym ujęciu, nie przedstawiono żadnych informacji o wykonaniu przeglądu badań, w związku z czym nie można było zakwalifikować opracowania jako przeglądu systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie prezentuje różne aspekty zastosowania azacytydyny jako terapii w ALM, ale nie podano wystarczających informacji by zakwalifikować je jako przegląd systematyczny (brak informacji o wykonanym przeglądzie badań klinicznych)

13.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 07 marca 2022 roku.

Tabela 56. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"oral azacitidine"[all]	39
2	onureg[tw] OR "cc-486"[nm]	7
3	#1 OR #2	42
4	"Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Acute Myeloid Leukemia"[all] OR AML	83221
5	#3 AND #4	28

Tabela 57. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'oral azacitidine' AND [embase]/lim	110
2	(onureg OR 'cc-486') AND [embase]/lim	182
3	#1 OR #2	221
4	('acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR aml) AND [embase]/lim	133828
5	#3 AND #4	154

Tabela 58. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"oral azacitidine"	66
2	onureg OR 'cc-486'	85
3	#1 OR #2	101
4	"acute myeloid leukemia" OR [mh "Leukemia, Myeloid, Acute"] OR AML	6289
5	#3 AND #4	55

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

13.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 59. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *QUAZAR AML-001*.

Metodyka			
Rodzaj badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne 3 fazy w układzie równoległym z grupą kontrolną placebo		
Zaślepienie	Podwójnie zaślepienie		
Skala Jadad	5/5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	148 w 23 krajach (4 w Polsce)	Sponsor	Celgene (Bristol Myers Squibb)
Okres obserwacji	Mediana 41,2 miesiąca (data odcięcia zbierania danych: 15.07.2019)		
Oszacowanie wielkości próby	Obliczono, że włączenie około 460 pacjentów (230 w każdej grupie) umożliwi wykrycie HR = 0,70 z mocą 90% i stwierdzenie istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupami, przy założeniu mediany przeżycia całkowitego równej 16,0 miesiąca w grupie kontrolnej i 22,9 miesiąca w grupie interwencji, 60 miesięcy czasu trwania badania, utraty 5% uczestników i wystąpienia 330 zgonów; obliczenia wykonano dla poziomu istotności alfa = 0,025 (test jednostronny)		
Analiza statystyczna	Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od nawrotu (RFS) oszacowano metodą Kaplana-Meiera, a rozkłady przeżycia porównano z wykorzystaniem stratyfikowanego testu <i>log-rank</i> ; OS, a następnie RFS przetestowano z użyciem <i>sequential gate-keeping approach</i> ; w związku wykazaniem istotnej interakcji leczenia w zależności od czasu i naruszeniem proporcjonalności hazardów przetestowanej przy użyciu zależnego od czasu modelu Coxa przy wartości p = 0,006 odstąpiono od zaprezentowania HR; przedziały ufności dla szacunków przeżycia po 6 miesiącach, 1 roku i 2 latach obliczono za pomocą wzoru wariancji Greenwooda; nie wykonano korekt dla wielokrotności dla pozostałych punktów końcowych; przeprowadzono analizę jednoczynnikową OS i RFS w podgrupach według istotnych klinicznie charakterystyk wyjściowych (wiek, płci, klasyfikacji AML według WHO, stopnia sprawności według ECOG, MDS lub CMML w wywiadzie, ryzyka cytogenetycznego w momencie indukcji, otrzymywania terapii konsolidacyjnej, liczby cykli terapii konsolidacyjnej, odpowiedzi w momencie randomizacji, minimalnej choroby resztkowej w momencie randomizacji)		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkty końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny <p>Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od nawrotu (RFS, <i>relapse-free survival</i>) zdefiniowane jako czas od randomizacji do nawrotu lub zgonu <p>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem oceniona przy użyciu kwestionariuszy <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i> (FACIT-Fatigue) oraz <i>European Quality of Life–5 Dimensions–3 Levels</i> (EQ-5D-3L) Bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
<p>Oral-AZA+BSC: azacytydyna (Onureg, CC-486) w postaci doustnych tabletek w dawce 300 mg raz dziennie w dniach 1-14 każdego 28-dniowego cyklu</p> <p>PBO+BSC: placebo dostosowane wyglądem i schematem dawkowania do aktywnej interwencji</p> <p>Dodatkowo pacjenci mogli otrzymywać najlepszą dostępną opiekę medyczną (BSC) według lokalnej praktyki ośrodka, która mogła obejmować:</p>			

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

QUAZAR AML-001 (NCT01757535; publikacje *Roboz 2016, Wei 2020, Ravandi 2021, Roboz 2021, Roboz 2022* oraz doniesienia *Döhner 2021, Döhner 2021a, Oliva 2020, Pfeilstöcker 2021 i Wei 2021*)

- przetoczenie produktów krwiopochodnych
- leki stymulujące erytropoezę
- czynniki stymulujące formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF)
- suplementację składnikami odżywczymi
- podanie antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych, przeciwwymiotnych oraz leków przeciwbiegunkowych

Status remisji oceniano na podstawie badania szpiku kostnego i krwi obwodowej co 3 cykle leczenia podczas pierwszych 24 cykli, a następnie w 30. i 36. cyklu oraz kiedykolwiek, gdy było to uzasadnione klinicznie.

Leczenie prowadzono do zaobserwowania > 15% komórek blastycznych w szpiku kostnym lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci z nawrotem zdefiniowanym przez obecność 5-15% komórek blastycznych w szpiku kostnym lub krwi mogli zwiększyć częstotliwość podawania do 21 dni w cyklu według decyzji badacza. W badaniu nie dopuszczono przechodzenia pacjentów między grupami (*cross-over*).

Pacjenci byli obserwowani do momentu wystąpienia zgonu, wycofania zgody na udział w badaniu lub utraty z obserwacji.

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety lub mężczyźni w wieku ≥ 55 lat (w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu) ▪ Nowo zdiagnozowana, potwierdzona histologicznie ostra białaczka szpikowa (AML, z ang. <i>acute myeloid leukemia</i>), pierwotna (<i>de novo</i>) lub wtórna względem wcześniejszego zespołu mielodysplastycznego (MDS, z ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>) lub przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML, z ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>) ▪ Pośrednie lub wysokie ryzyko cytogenetyczne w momencie diagnozy (według wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network 2011</i>) ▪ Otrzymanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej, z lub bez terapii konsolidującej ▪ Uzyskanie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi) w ciągu 4 miesięcy (± 7 dni) przed randomizacją, według definicji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym ▪ Brak komórek blastycznych z obecnością pałeczek Auera ▪ Brak objawów choroby pozaszpikowej ▪ Brak zależności od przetoczenia krwi ▪ Liczba neutrofilii $> 1 \times 10^9/l$ oraz liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ w przypadku całkowitej remisji; liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$ i liczba płytek $< 100 \times 10^9/l$ w przypadku remisji z niepełną regeneracją morfologii ▪ Stan sprawności według ECOG 0-3 ▪ Odpowiednia czynność szpiku kostnego: liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$ oraz płytek $\geq 20 \times 10^9/l$ ▪ Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 1,5 \times GGN$ ▪ Aktywność AST oraz ALT $\leq 2,5 \times GGN$ ▪ Stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 2,5 \times GGN$ ▪ Wykluczenie ciąży u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę; konieczność powstrzymania się od stosunków seksualnych lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji (w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu) w przypadku takich kobiet lub w przypadku mężczyzn biorących udział w badaniu, których partnerki były zdolne do zajścia w ciążę ▪ Zrozumienie i wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu ▪ Możliwość przestrzegania warunków protokołu badania ▪ Możliwość przyjęcia ocenianego leczenia (możliwość połknięcia leku w postaci tabletki)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podejrzewana lub udowodniona ostra białaczka promielocytowa (APL, z ang. <i>acute promyelocytic leukemia</i>) w oparciu o wyniki badań (morfologia, fenotyp immunologiczny, testy molekularne,

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

QUAZAR AML-001 (NCT01757535; publikacje *Roboz 2016, Wei 2020, Ravandi 2021, Roboz 2021, Roboz 2022* oraz doniesienia *Döhner 2021, Döhner 2021a, Oliva 2020, Pfeilstöcker 2021 i Wei 2021*)

- badanie kariotypu); AML wraz z innymi wcześniej występującymi zaburzeniami hematologicznymi jak przewlekła białaczka szpikowa lub nowotwory mieloproliferacyjne (wykluczając MDS oraz CMML)
- Obecność AML związanej ze zmianami kariotypu: inv(16), t(8;21), t(16;16), t(15;17) lub t(9;22) lub dowody molekularne potwierdzające te translokacje
 - Wcześniejsze przeszczepienia szpiku kostnego lub komórek macierzystych
 - Uzyskanie CR/CRi w wyniku terapii lekami hipometylującymi
 - Otrzymanie terapii lekami hipometylującymi w leczeniu MDS i progresja do AML w ciągu 4 miesięcy od zakończenia terapii tymi lekami
 - Udowodnione rozprzestrzenienie choroby na ośrodkowy układ nerwowy
 - Kwalifikowanie się do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego lub komórek macierzystych w momencie skryningu
 - Diagnoza innego nowotworu złośliwego w ciągu uprzednich 12 miesięcy (z wykluczeniem raka podstawnocomórkowego skóry bez komplikacji, raka in situ szyjki macicy lub piersi lub innych miejscowych zmian nowotworowych poddanych zabiegowi chirurgicznemu lub radioterapii z wysokim prawdopodobieństwem wyleczenia)
 - Niestabilna dławica piersiowa, istotna arytmia lub zastoinowa niewydolność serca oceniona na stopień 3 lub 4 według skali NYHA
 - Niekontrolowane, ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze, bakteryjne lub wirusowe (definiowane jako obecne objawy zakażenia bez poprawy po zastosowaniu odpowiednich antybiotyków lub innych terapii)
 - Aktywne zakażenie HIV, HBV lub HCV
 - Potwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na azacytydynę lub mannitol
 - Stosowanie jakiegokolwiek leczenia będącego w fazie badań w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką terapii ocenianej w ramach badania
 - Brak woli lub możliwości wypełniania kwestionariuszy oceny punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta bez pomocy osób trzecich (lub z minimalną pomocą wykwalifikowanego personelu danego ośrodka lub opiekuna)
 - Jakiegokolwiek stany zdrowotne lub nieprawidłowości wyników laboratoryjnych mogące narażać pacjenta na dodatkowe ryzyko, mogące zakłócać lub uniemożliwiać udział pacjenta w badaniu lub ograniczać możliwość interpretacji wyników badania
 - Jakiegokolwiek schorzenia mogące uniemożliwiać połknięcie leku w postaci tabletki lub schorzenia mogące zaburzać wchłanianie leku (zespół krótkiego jelita, zespół złego wchłaniania)

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć, n (%)	Rodzaj AML, n (%)	ECOG, n (%)	Odpowiedź na terapię indukcyjną, n (%)
Oral-AZA+BSC (N = 238)	68 (55; 86)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni: 118 (49,6%) ▪ Kobiety: 120 (50,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwotna (<i>de novo</i>): 213 (89,5%) ▪ Wtórna: 25 (10,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 116 (48,7%) ▪ 1: 101 (42,4%) ▪ 2 lub 3: 21 (8,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR: 187 (78,6%) ▪ CRi: 51 (21,4%)
PBO+BSC (N = 234)	68 (55; 82)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni: 127 (54,3%) ▪ Kobiety: 107 (45,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwotna (<i>de novo</i>): 216 (92,3%) ▪ Wtórna: 18 (7,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 111 (47,4%) ▪ 1: 106 (45,3%) ▪ 2 lub 3: 17 (7,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR: 197 (84,2%) ▪ CRi: 37 (15,8%)
Ogółem (N = 472)	68 (55; 86)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni: 245 (51,9%) ▪ Kobiety: 227 (48,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwotna (<i>de novo</i>): 429 (90,9%) ▪ Wtórna: 43 (9,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 227 (48,1%) ▪ 1: 207 (43,9%) ▪ 2 lub 3: 38 (8,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR: 384 (81,4%) ▪ CRi: 88 (18,6%)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

QUAZAR AML-001 (NCT01757535; publikacje *Roboz 2016, Wei 2020, Ravandi 2021, Roboz 2021, Roboz 2022* oraz doniesienia *Döhner 2021, Döhner 2021a, Oliva 2020, Pfeilstöcker 2021 i Wei 2021*)

Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych	Skryning	Randominizacja	Otrzymanie leczenia, n/N (%)	Kontynuacja udziału w badaniu w momencie odcięcia danych, n/N (%)	Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych, n/N (%)	Utrata z obserwacji, n (%)
Oral-AZA+BSC		238	236/238 (99,2%)	71/238 (29,8%)	45/238 (18,9%)	0/238 (0,0%)
PBO+BSC	555	234	233/234 (99,6%)	54/234 (23,1%)	26/234 (11,1%)	1/234 (0,4%)
Ogółem		472	469/472 (99,4%)	125/472 (26,5%)	71/472 (15,1%)	1/472 (0,2%)

Wyniki

Ocena skuteczności

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC	PBO+BSC	Efekt pomiędzy grupami (95% CI), p
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)	HR = 0,69 (0,55; 0,86)[^] p = 0,0009
1-letnie OS [%]	72,8%	55,8%	MD = 17,0 (8,4; 25,6)
2-letnie OS [%]	50,6%	37,1%	MD = 13,5 (4,5; 22,5)
Mediana RFS (95% CI) [miesiące]	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)	HR = 0,65 (0,52; 0,81)[^] p = 0,0001
6-miesięczne RFS [%]	67,4%	45,2%	MD = 22,2 (13,2; 31,2)
1-letnie RFS [%]	44,9%	27,4%	MD = 17,5 (8,5; 26,4)
Zmiana średniego wyniku skali FACIT-Fatigue (95% CI)	-0,60 (-2,19; 0,99)	0,29 (-1,44; 2,02)	MD = -0,89 (-2,37; 0,59)
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku FACIT-Fatigue, mediana [tygodnie]	41	44	HR = 1,06 (0,80; 1,40), p = 0,6984
Zmiana średniego wyniku wskaźnika HUI (<i>health utility index</i>) skali EQ-5D-3L (95% CI)	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,00 (-0,02; 0,02)	MD = -0,01 (-0,03; 0,01)
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wskaźnika HUI skali EQ-5D-3L, mediana [tygodnie]	200	164	HR = 0,91 (0,62; 1,34), p = 0,6330
Zmiana średniego wyniku wskaźnika VAS (<i>visual analog scale</i>) skali EQ-5D-3L (95% CI)	2,64 (-0,59; 5,86)	3,59 (0,01; 7,17)	MD = -0,95 (-4,38; 2,47)
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wskaźnika VAS skali EQ-5D-3L, mediana [tygodnie]	NO	136	HR = 0,86 (0,61; 1,22) p = 0,4019

Ocena bezpieczeństwa

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC n (%)	PBO+BSC n (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
AEs bez względu na stopień nasilenia, występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek grupie				
<i>Jakiegokolwiek</i>	231 (97,9%)	225 (96,6%)	1,01 (0,98; 1,05) p = 0,3869	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3861

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

QUAZAR AML-001 (NCT01757535; publikacje *Roboz 2016, Wei 2020, Ravandi 2021, Roboz 2021, Roboz 2022* oraz doniesienia *Döhner 2021, Döhner 2021a, Oliva 2020, Pfeilstöcker 2021 i Wei 2021*)

<i>Nudności</i>	153 (64,8%)	55 (23,6%)	2,75 (2,14; 3,52) p < 0,0001	0,41 (0,33; 0,49) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
<i>Wymioty</i>	141 (59,7%)	23 (9,9%)	6,05 (4,05; 9,05) p < 0,0001	0,50 (0,43; 0,57) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
<i>Biegunka</i>	119 (50,4%)	50 (21,5%)	2,35 (1,78; 3,10) p < 0,0001	0,29 (0,21; 0,37) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
<i>Neutropenia</i>	105 (44,5%)	61 (26,2%)	1,70 (1,31; 2,20) p < 0,0001	0,18 (0,10; 0,27) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
<i>Zaparcia</i>	91 (38,6%)	56 (24,0%)	1,60 (1,21; 2,12) p = 0,0009	0,15 (0,06; 0,23) NNH = 7 (5; 17) p = 0,0006
<i>Małopłytkowość</i>	79 (33,5%)	63 (27,0%)	1,24 (0,94; 1,63) p = 0,1311	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1282
<i>Zmęczenie</i>	70 (29,7%)	45 (19,3%)	1,54 (1,11; 2,13) p = 0,0103	0,10 (0,03; 0,18) NNH = 10 (6; 39) p = 0,0086
<i>Niedokrwistość</i>	48 (20,3%)	42 (18,0%)	1,13 (0,78; 1,64) p = 0,5252	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5244
<i>Astenia</i>	44 (18,6%)	13 (5,6%)	3,34 (1,85; 6,04) p < 0,0001	0,13 (0,07; 0,19) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001
<i>Gorączka</i>	36 (15,3%)	44 (18,9%)	0,81 (0,54; 1,21) p = 0,2975	-0,04 (-0,10; 0,03) p = 0,2957
<i>Ból stawów</i>	32 (13,6%)	24 (10,3%)	1,32 (0,80; 2,16) p = 0,2787	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,2755
<i>Ból brzucha</i>	31 (13,1%)	16 (6,9%)	1,91 (1,08; 3,40) p = 0,0272	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 115) p = 0,0228
<i>Zakażenie górnych dróg oddechowych</i>	31 (13,1%)	32 (13,7%)	0,96 (0,60; 1,51) p = 0,8493	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8493
<i>Zmniejszenie łaknienia</i>	30 (12,7%)	15 (6,4%)	1,97 (1,09; 3,57) p = 0,0245	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 102) p = 0,0201
<i>Kaszel</i>	29 (12,3%)	39 (16,7%)	0,73 (0,47; 1,15) p = 0,1736	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1706
<i>Gorączka neutropeniczna</i>	28 (11,9%)	18 (7,7%)	1,54 (0,87; 2,70) p = 0,1358	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1304
<i>Ból pleców</i>	28 (11,9%)	23 (9,9%)	1,20 (0,71; 2,02) p = 0,4890	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4877

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

QUAZAR AML-001 (NCT01757535; publikacje *Roboz 2016, Wei 2020, Ravandi 2021, Roboz 2021, Roboz 2022* oraz doniesienia *Döhner 2021, Döhner 2021a, Oliva 2020, Pfeilstöcker 2021 i Wei 2021*)

<i>Leukopenia</i>	25 (10,6%)	19 (8,2%)	1,30 (0,74; 2,29) p = 0,3669	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,3643
<i>Ból kończyn</i>	25 (10,6%)	12 (5,2%)	2,06 (1,06; 4,00) p = 0,0333	0,05 (0,01; 0,10) NNH = 19 (10; 168) p = 0,0277
<i>Zwroty głowy</i>	25 (10,6%)	21 (9,0%)	1,18 (0,68; 2,04) p = 0,5656	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5647
<i>Ból głowy</i>	23 (9,7%)	26 (11,2%)	0,87 (0,51; 1,49) p = 0,6173	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6170
<i>Obrzęki obwodowe</i>	21 (8,9%)	24 (10,3%)	0,86 (0,49; 1,51) p = 0,6066	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6063
Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia				
<i>Jakiegolwiek</i>	169 (71,6%)	147 (63,1%)	1,14 (1,00; 1,29) p = 0,0504	0,09 (0,00; 0,17) p = 0,0483
<i>Nudności</i>	6 (2,5%)	1 (0,4%)	5,92 (0,72; 48,82) p = 0,0983	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0571
<i>Wymioty</i>	7 (3,0%)	0 (0,0%)	14,81 (0,85; 257,83) p = 0,0645	0,03 (0,01; 0,05) p = 0,0117
<i>Biegunka</i>	12 (5,1%)	3 (1,3%)	3,95 (1,13; 13,81) p = 0,0316	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 27 (15; 156) p = 0,0183
<i>Neutropenia</i>	97 (41,1%)	55 (23,6%)	1,74 (1,32; 2,30) p < 0,0001	0,17 (0,09; 0,26) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
<i>Zaparcia</i>	3 (1,3%)	0 (0,0%)	6,91 (0,36; 133,07) p = 0,2002	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1300
<i>Małopłytkowość</i>	53 (22,5%)	50 (21,5%)	1,05 (0,74; 1,47) p = 0,7940	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7940
<i>Zmęczenie</i>	7 (3,0%)	2 (0,9%)	3,46 (0,73; 16,46) p = 0,1195	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0941
<i>Niedokrwistość</i>	33 (14,0%)	30 (12,9%)	1,09 (0,69; 1,72) p = 0,7252	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7250
<i>Astenia</i>	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1,97 (0,18; 21,63) p = 0,5775	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5690
<i>Gorączka</i>	4 (1,7%)	1 (0,4%)	3,95 (0,44; 35,07) p = 0,2177	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1796
<i>Ból stawów</i>	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1,97 (0,18; 21,63) p = 0,5775	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5690
<i>Ból brzucha</i>	2 (0,8%)	0 (0,0%)	4,94 (0,24; 102,28) p = 0,3018	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2451
<i>Zakażenie górnych dróg oddechowych</i>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	2,96 (0,12; 72,34) p = 0,5054	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4779

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

QUAZAR AML-001 (NCT01757535; publikacje *Roboz 2016, Wei 2020, Ravandi 2021, Roboz 2021, Roboz 2022* oraz doniesienia *Döhner 2021, Döhner 2021a, Oliva 2020, Pfeilstöcker 2021 i Wei 2021*)

Zmniejszenie tężenia	2 (0,8%)	2 (0,9%)	0,99 (0,14; 6,95) p = 0,9897	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9897
Kaszel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Gorączka neutropeniczna	27 (11,4%)	18 (7,7%)	1,48 (0,84; 2,61) p = 0,1756	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1706
Ból pleców	3 (1,3%)	2 (0,9%)	1,48 (0,25; 8,78) p = 0,6655	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6629
Leukopenia	18 (7,6%)	14 (6,0%)	1,27 (0,65; 2,49) p = 0,4883	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4865
Ból kończyn	1 (0,4%)	0 (0,0%)	2,96 (0,12; 72,34) p = 0,5054	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4779
Zwroty głowy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Ból głowy	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4955	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Obrzęki obwodowe	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4955	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4750

Uwagi

- Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (*Interactive Voice Response System*); uwzględniono stratyfikację ze względu na wiek w momencie terapii indukcyjnej (55-64 vs ≥ 65 lat), MDS lub CMML w wywiadzie (tak vs nie), ryzyko cytogenetyczne w momencie terapii indukcyjnej (pośrednie vs wysokie) oraz otrzymanie terapii konsolidacyjnej po terapii indukcyjnej (tak vs nie)
- Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, tj. odpowiednio 236 i 233 pacjentów w grupie Oral-AZA+BSC i PBO+BSC (2 pacjentów nie otrzymało Oral-AZA+BSC z powodu nawrotu AML i wycofania zgody na udział w badaniu, 1 pacjent nie otrzymał PBO+BSC z powodu wycofania zgody na udział w badaniu); analizę przeprowadzono dla zdarzeń niepożądanych występujących od otrzymania pierwszej dawki leczenia do 28. dnia od otrzymania ostatniej dawki

[^] dane z clinicaltrials.gov.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań wtórnych, opis skal wykorzystanych w raporcie, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań z randomizacją, dyskusja, wyniki, wnioski, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	analiza RoB2, charakterystyka tabelaryczna badania <i>QUAZAR AML-001</i> , opis dodatkowego bezpieczeństwa na podstawie ChPL, przegląd doniesień konferencyjnych
[REDAKCYJA]	Opis dodatkowego bezpieczeństwa na podstawie EMA, URPL oraz FDA, opis badań w toku
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	19
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	19
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	19
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	20
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	24
Tabela 6. Charakterystyka przeglądu systematycznego <i>Swaminathan 2020</i>	25
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>QUAZAR AML-001</i>	30
Tabela 8. Podsumowanie przepływu pacjentów w badaniu <i>QUAZAR AML-001</i>	31
Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>QUAZAR AML-001</i> według narzędzia RoB2.....	32
Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu <i>QUAZAR AML-001</i> według narzędzia RoB2.....	33
Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>QUAZAR AML-001</i>	34
Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania <i>QUAZAR AML-001</i>	36
Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniu <i>QUAZAR AML-001</i>	40
Tabela 14. Podsumowanie schematów terapii stosowanych w badaniu <i>QUAZAR AML-001</i>	43
Tabela 15. Terapie otrzymywane po zakończeniu leczenia w ramach badania <i>QUAZAR AML-001</i>	44
Tabela 16. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>QUAZAR ALM-001</i>	45
Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS); Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR ALM-001</i>	47
Tabela 18. Przeżycie całkowite 2-letnie w podgrupach; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	48
Tabela 19. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych pod względem charakterystyk demograficznych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	51
Tabela 20. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych pod względem charakterystyk klinicznych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	52
Tabela 21. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS); Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR ALM-001</i>	56
Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (RFS) w podgrupach wyróżnionych pod względem charakterystyk klinicznych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001 (Dohner 2021)</i>	57
Tabela 23. Roczne przeżycie wolne od progresji choroby w podgrupach; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	57

Tabela 24. Ocena ryzyka nawrotu choroby w badaniu <i>QUAZAR AML-001</i>	60
Tabela 25. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania <i>QUAZAR AML-001</i>	61
Tabela 26. Status MRD wśród pacjentów z możliwą oceną MRD w badaniu <i>QUAZAR ALM-001</i>	64
Tabela 27. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych pod względem statusu MRD; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	65
Tabela 28. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi MRD; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	66
Tabela 29. Ocena skuteczności klinicznej w podgrupach wyróżnionych względem statusu mutacji NPM1/FLT3 oraz statusu MRD; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR ALM-001</i>	68
Tabela 30. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR ALM-001</i>	69
Tabela 31. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów uwzględnionych w ocenie jakości życia; badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	70
Tabela 32. Ocena jakości życia według skali FACIT-Fatigue; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR ALM-001</i>	72
Tabela 33. Ocena jakości życia według skali EQ-5D-3L; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR ALM-001</i>	74
Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	75
Tabela 35. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa w badaniu <i>QUAZAR AML-001</i>	76
Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	78
Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia występujące u co najmniej 10% pacjentów w jakiegokolwiek grupie; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	79
Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	82
Tabela 39. Żołądkowo-jelitowe AEs niezależnie od stopnia nasilenia występujące u co najmniej 5% pacjentów w jakiegokolwiek grupie, w podziale na cykle leczenia; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	83
Tabela 40. Hematologiczne AEs niezależnie od stopnia nasilenia występujące u co najmniej 5% pacjentów w jakiegokolwiek grupie, w podziale na cykle leczenia; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	86
Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC; badanie <i>QUAZAR ALM-001</i>	89
Tabela 42. Działania niepożądane u pacjentów z AML otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu Onureg, <i>ChPL Onureg 2021</i>	92

Tabela 43. Badania w toku oceniające preparat Onureg®.	96
Tabela 44. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	109
Tabela 45. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	111
Tabela 46. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	111
Tabela 47. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	112
Tabela 48. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	113
Tabela 49. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	113
Tabela 50. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	113
Tabela 51. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	114
Tabela 52. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	116
Tabela 53. FACIT-Fatigue Scale, version 4 (<i>Wei 2020</i>).	122
Tabela 54. Szczegóły oceny RoB2 badania <i>QUAZAR AML-001</i>	123
Tabela 55. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	126
Tabela 56. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	131
Tabela 57. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	131
Tabela 58. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	131
Tabela 59. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>QUAZAR AML-001</i>	132

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	28
Wykres 2. Przeżycie całkowite 2-letnie w podgrupach; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001</i> . .	50
Wykres 3. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych pod względem charakterystyk demograficznych; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	52
Wykres 4. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych pod względem charakterystyk klinicznych; Oral- AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	55
Wykres 5. Roczne przeżycie wolne od progresji choroby w podgrupach; Oral-AZA+BSC vs PBO+BSC, badanie <i>QUAZAR AML-001</i>	59

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/>
- AOTMiT 19/02/2021** Podsumowanie wyników dla technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Opracowanie zbiorcze nr BP.425.1.2021. Data ukończenia: 19 lutego 2021 r. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/Opracowanie_zbiorcze.pdf Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- APD Onureg 2022** Analiza problemu decyzyjnego: Onureg® (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Aestimo, Kraków 2022
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Cheson 2003** Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21: 4642-9
- ChPL Onureg 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Onureg – EMEA/H/C/004761 - IAIN/0002 z dnia 06.09.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onureg>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- CT 2022** Efficacy of Oral Azacitidine Plus Best Supportive Care as Maintenance Therapy in Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML) in Complete Remission (QUAZAR AML-001). Study Results.
Dostępne pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757535>
Data ostatniego dostępu: 26 stycznia 2022
- Döhner 2021** Döhner H, Wei AH, Roboz GJ, Montesinos P, Thol FR, Ravandi F, Dombret H, Porkka K, Sandhu I, Skikne B, See WL, Ugidos M, Risueño A, Chan E, Thakurta A, Beach CL, Lopes de Menezes D. Prognostic Impact of NPM1 and FLT3 Mutations at Diagnosis and Presence of Measurable Residual Disease (MRD) after Intensive Chemotherapy (IC) for Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in Remission: Outcomes from the QUAZAR AML-001 Trial of Oral Azacitidine (Oral-AZA) Maintenance. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):804.
doi:10.1182/blood-2021-147465
- Döhner 2021a** Döhner H, Wei A, Roboz G, Dombret H, Schuh A, Montesinos P, Pocock C, Selleslag D, La Torre I, Skikne B, Beach C, Ravandi F. Oral Azacitidine (Oral-AZA) improves Overall Survival (OS) and Relapse-free Survival (RFS) for patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in first remission after Intensive Chemotherapy (IC), regardless of amount of consolidation received: Results of the QUAZAR AML-001 maintenance trial. *Oncology Research and Treatment* 2021; 44(SUPPL 2):30.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

- EMA 2022** What are the risks associated with Onureg?
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onureg>
Data ostatniego dostępu: 07.03.2022 r.
- EPAR 2021** European Medicines Agency. Assessment report: Onureg. 22 April 2021.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26 stycznia 2022
- EudraVigilance 2022** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 07.03.2022 r.
- FDA 2022** Highlights Of Prescribing Information Onureg
Dostęp on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214120s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.03.2022 r.
- FDA 2022a** FDA Adverse Events Reporting System (FEARS) Public Dashboard
Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 07.03.2022 r.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- KRN 2022** Opracowanie własne na podstawie danych opublikowanych na portalu Krajowego Rejestru Nowotworów - Raporty. Dostęp on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
Data ostatniego dostępu: 05.01.2022 r.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** 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
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Oliva 2020** Oliva EN, Kambhampati S, Oriol A, La Torre I, Skikne B, Beach CL, Kumar K, Dong Q, Chen C, Ranjan S, Kiendrebeogo Z, Braun T. CC-486 Reduces Hospitalization and Associated Estimated Costs in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission after

- Intensive Chemotherapy: Results from the QUAZAR AML-001 Maintenance Trial. *Blood*. 2020;136:14-15. doi:10.1182/blood-2020-137562
- Pfeilstöcker 2021** Pfeilstöcker M, Ravandi F, Pocock C, Selleslag D, Montesinos P, Sayar H, Musso M, Figuera A, Safah H, Tse W, Sohn SK, Hiwase D, Chevassut T, Pierdomenico F, La Torre I, Skikne B, Beach CL, Dombret H. Gastrointestinal events and management strategies for patients with acute myeloid leukemia (aml) in first remission receiving oral azacitidine (oral-aza) in the randomized, placebo-controlled, phase 3 quazar aml-001 maintenance trial. *Oncology Research and Treatment* 2021; 44(SUPPL 2):142-143.
- PRAC 2022** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-meetings>
Data ostatniego dostępu: 07.03.2022 r.
- Ravandi 2021** Ravandi F, Roboz GJ, Wei AH, Döhner H, Pocock C, Selleslag D, Montesinos P, Sayar H, Musso M, Figuera-Alvarez A, et al. Management of adverse events in patients with acute myeloid leukemia in remission receiving oral azacitidine: experience from the phase 3 randomized QUAZAR AML-001 trial. *Journal of hematology & oncology* 2021; 14(1):133
- Roboz 2016** Roboz G J, Montesinos P, Selleslag D, Wei A, Jang J H, Falantes J, Voso M T, Sayar H, Porkka K, Marlton P, et al. Design of the randomized, Phase III, QUAZAR AML Maintenance trial of CC-486 (oral azacitidine) maintenance therapy in acute myeloid leukemia. 2016; 12(3)
- Roboz 2021** Roboz GJ, Döhner H, Pocock C, Dombret H, Ravandi F, Jang JH, Selleslag D, Mayer J, Martens UM, Liesveld J, Bernal T, Wang MC, Yu P, Shi L, Guo S, La Torre I, Skikne B, Dong Q, Braverman J, Nehme SA, Beach CL, Wei AH. Oral azacitidine preserves favorable level of fatigue and health-related quality of life for patients with acute myeloid leukemia in remission: results from the phase 3, placebo-controlled QUAZAR AML-001 trial. *Haematologica* 2021; 106(12):3240-3244
- Roboz 2022** Roboz GJ, Ravandi F, Wei AH, Dombret H, Thol F, Voso MT, Schuh AC, Porkka K, La Torre I, Skikne BS, Zhong J, Beach CL, Risueño A, Lopes de Menezes D, Ossenkoppele GJ, Döhner H. Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independent of measurable residual disease status. *Blood* 2022
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Swaminathan 2020** Swaminathan M, Wang ES. Novel therapies for AML: a round-up for clinicians. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13(12):1389-1400
- URPL 2022** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/search/node/Onureg>
Data ostatniego dostępu: 07.03.2022 r.
- VigiAccess 2022** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.

Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>

Data ostatniego dostępu: 07.03.2022 r.

- Wei 2019** Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. The QUAZAR AML-001 maintenance trial: results of a phase iii international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission. *Blood*. 2019;134(Supplement_2): LBA-3-LBA-3.
- Wei 2020** Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang JH, Porkka K, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *New England journal of medicine* 2020; 383(26):-2537
- Wei 2021** Wei AH, Döhner H, Sayar H, Ravandi F, Montesinos P, Dombret H, Selleslag D, Porkka K, Jang JH, Skikne B, Beach CL, Tian Y, Roboz GJ. Long-Term Overall Survival (OS) with Oral Azacitidine (Oral-AZA) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission after Intensive Chemotherapy (IC): Updated Results from the Phase 3 QUAZAR AML-001 Trial. *Blood* 2021; 138 (Suppl 1): 871. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-147501>.