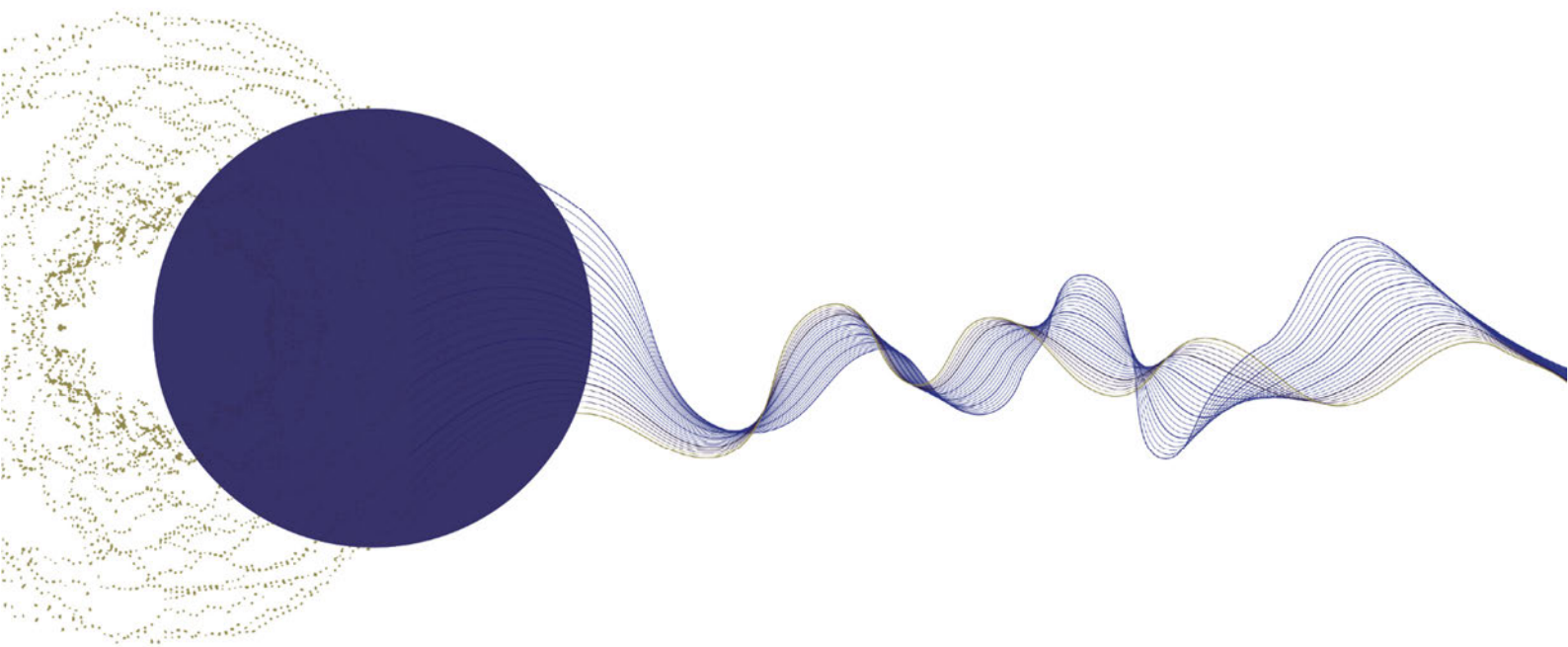




ANALIZA KLINICZNA

Iwosydenib (Tibsovo®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej

WERSJA 2.0,
KRAKÓW 2026



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 22 czerwca 2026 r.

Dokument podlegał aktualizacji 3.09.2026 r. w zakresie przeszukania dodatkowych źródeł informacji oraz uzupełniania poszerzonej analizy bezpieczeństwa o dane z bazy AEMS FDA.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta merytoryczna i językowa: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Servier Polska sp. z o. o.

Burakowska 14

01-066 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Wstęp	11
1.1. Cel analizy klinicznej	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. Problem zdrowotny	12
3. Metodyka analizy klinicznej	13
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	13
3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia	13
3.3. Wyszukiwanie badań	14
3.3.1. Strategia wyszukiwania	14
3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	15
3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	15
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	16
3.5. Ekstrakcja danych	17
3.6. Analiza statystyczna	17
4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	19
5. Charakterystyka badań	22
5.1. Badanie randomizowane	22
5.2. Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej	24
6. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji	26
6.1. Wyniki badania randomizowanego (IVO+AZA vs PLC+AZA)	26
6.1.1. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	26
6.1.2. Przeżycie całkowite (OS)	29
6.1.3. Odpowiedź na leczenie	32
6.1.4. Niezależność od transfuzji czerwonych krwinek (RCTI) lub płytek krwi (PTI)	33
6.1.5. Mierzalna choroba resztkowa (MRD)	34
6.1.6. Jakość życia	34
6.1.7. Bezpieczeństwo	35
6.2. Wyniki badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (IVO+AZA/DEC vs VEN+AZA/DEC)	38
6.3. Wyniki porównania pośredniego (IVO+AZA vs VEN+AZA)	39
[Redacted]	40
[Redacted]	42
6.3.3. Porównanie pośrednie metodą Büchera	45
6.4. Ocena EMA w ramach utrzymania statusu leku sierociego produktu leczniczego Tibsovo®	48
7. Opracowania wtórne	50
8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	52
8.1. Alerty bezpieczeństwa	52

8.2.	Raportowane działania niepożądane.....	52
9.	Ograniczenia.....	55
10.	Dyskusja.....	56
11.	Wnioski.....	61
12.	Bibliografia	62
13.	Spis tabel, rysunków i wykresów	65
Aneks A.	Dodatkowe informacje do analizy klinicznej	68
A.1.	Strategia wyszukiwania badań dla interwencji.....	68
A.2.	Charakterystyka badań.....	70
A.3.	Ocena wiarygodności badań	76
A.3.1.	Ocena wiarygodności badań randomizowanych.....	76
A.3.2.	Ocena wiarygodności badania z rzeczywistej praktyki klinicznej	80
A.3.3.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	81
A.4.	Definicje punktów końcowych.....	82
A.5.	Badania wykluczone	84
Aneks B.	Informacje dotyczące SLR-ITC dostarczone przez Zamawiającego [dane poufne]	90
	[Redacted]	90
	[Redacted]	90
	[Redacted]	90
B.4.	Aktualizacja SLR-ITC	93
B.4.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	93
B.4.2.	Wyszukiwanie badań	94
B.4.3.	Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	97
B.4.4.	Badania wykluczone	99
Aneks C.	Formularze wykorzystane w analizie klinicznej.....	102
C.1.	Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją	102
C.2.	Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych w skali Newcastle-Ottawa (NOS)	105
C.3.	Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	106
C.4.	Formularze do ekstrakcji danych z badań	110

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane <i>Adverse Event</i>
Allo-HCT	Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych <i>Allogeneic hematopoietic cell transplantation</i>
AML	Ostra białaczka szpikowa <i>Acute myeloid leukemia</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne <i>American Society of Hematology</i>
AZA	Azacytydyna <i>Azacitidine</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności <i>Confidence Interval</i>
CR	Całkowita remisja <i>Complete remission</i>
CRh	Całkowita remisja z częściową regeneracją szpiku kostnego <i>Complete remission with partial hematologic recovery</i>
CRi	Całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku kostnego <i>Complete remission with incomplete hematologic recovery</i>
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DOR	Czas trwania remisji/odpowiedzi <i>Duration of remission/response</i>
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń <i>Event-free survival</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicine Agency</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <i>European Society of Clinical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków <i>Food and Drug Administration</i>
HMA	Związek hipometylujący <i>Hypomethylating agent</i>
HR	Hazard względny <i>Hazard Ratio</i>
HTA	Ocena technologii medycznych

Health Technology Assessment

IDH1/2	Dehydrogenaza izocytrynianu 1/2
IDMC	Niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo badania <i>Independent Data Monitoring Committee</i>
IRT	System interaktywnej odpowiedzi <i>Interactive Response System</i>
ITC	Porównanie pośrednie <i>Indirect treatment comparison</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia <i>Intention To Treat Analysis</i>
IVO	Iwosydenib <i>Ivosidenib</i>
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów <i>Least square mean</i>
MAIC	Porównanie pośrednie z dopasowaniem <i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
MD	Różnica średnich <i>Mean difference</i>
MRD	Minimalna / mierzalna choroba resztkowa <i>Minimal / measurable residual disease</i>
NMA	Meta-analiza sieciowa <i>Network meta-analysis</i>
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie <i>Number Needed to Harm</i>
NNT	Liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego <i>Number Needed to Treat</i>
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans <i>Odds ratio</i>
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi <i>Objective response rate</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>Overall Survival</i>
PLC	Placebo
PTI	Niezależność od transfuzji płytek krwi <i>Platelet transfusion independence</i>
RCTI	Niezależność od transfuzji czerwonych krwinek <i>Red blood cell transfusion independence.</i>
RD	Różnica ryzyka <i>Risk difference</i>
RoB	Ryzyko błędu systematycznego <i>Risk of bias</i>
RR	Ryzyko względne <i>Relative risk</i>

RWD	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej <i>Real World Data</i>
SLR	Przegląd systematyczny <i>Systematic literature review</i>
TI	Niezależność od transfuzji <i>Transfusion independence</i>
TRAE	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem <i>Treatment related adverse event</i>
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie <i>Time to response</i>
VEN	Wenetoklaks <i>Venetoclax</i>

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa iwosydenibu (Tibsovo®, IVO) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA), w porównaniu do zdefiniowanego komparatora (wenetoklaksu z azacytydyną, VEN+AZA), w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), z mutacją R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).

METODYKA

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

WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo IVO+AZA z placebo (PLC) + AZA – AGILE. Oprócz powyższego, do przeglądu włączono 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej porównujące IVO+AZA/decytabina (DEC) z wenetoklaksem (VEN) w skojarzeniu z AZA/DEC (Lachowiec 2025), a także 2 przeglądy systematyczne, w tym 1 przegląd systematyczny dostarczony przez Zamawiającego wraz z porównaniem pośrednim przeprowadzonym metodą meta-analizy sieciowej (NMA) oraz z dostosowaniem populacji (MAIC).

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

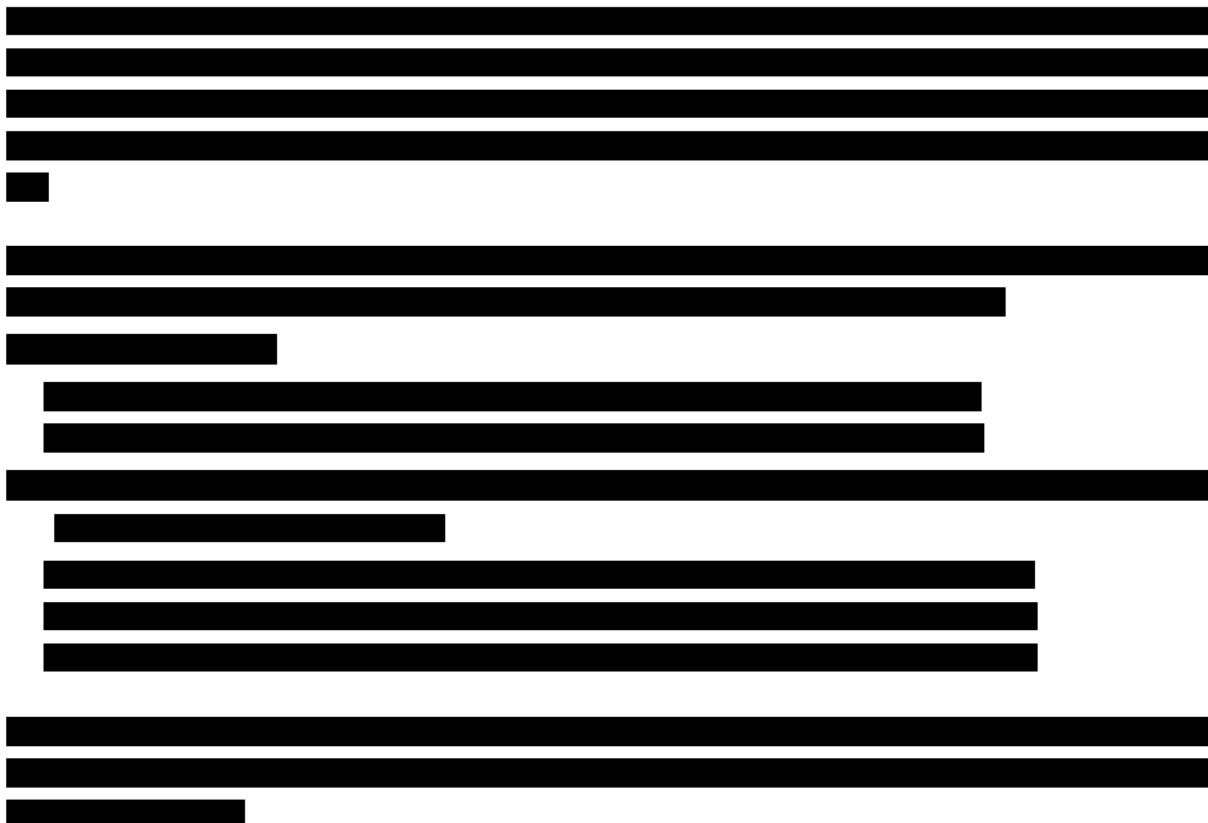
IVO+AZA vs PLC+AZA

Leczenie IVO+AZA w porównaniu z PLC+AZA w badaniu AGILE (data odcięcia danych: 18.03.2021) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem:

- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS): HR [95% CI] = 0,33 [0,16; 0,69], $p = 0,002$ (**wynik istotny klinicznie**),
- przeżycia całkowitego (OS): HR [95% CI] = 0,44 [0,27; 0,73] $p = 0,0005$ (**wynik istotny klinicznie**),
- zwiększeniem odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR): OR [95% CI] = 7,2 [3,3; 15,4], NNT [95% CI] = 3 [2; 4], $p = 0,001$, w tym z:
 - całkowitą remisją (CR): OR [95% CI] = 4,8 [2,2; 10,5], NNT [95% CI] = 4 [3; 6], $p = 0,001$,
 - całkowitą remisją lub całkowitą remisją z niekompletną regeneracją szpiku (CR+CRi): OR [95% CI] = 5,90 [2,69; 12,97], NNT [95% CI] = 3 [2; 5], $p = <0,0001$,
 - całkowitą remisją lub całkowitą remisją z częściową regeneracją szpiku (CR+CRh): OR [95% CI] = 5,0 [2,3; 10,8], NNT [95% CI] = 3 [3; 5], $p = 0,001$ (**wynik istotny klinicznie**),

- zwiększeniem odsetka pacjentów z niezależnością od transfuzji czerwonych krwinek (RCTI) lub płytek krwi (PTI) wyjściowo zależnych od RCTI/PTI: OR [95% CI] = 6,2 [2,0; 19,1], NNT [95% CI] = 3 [2; 6], $p = 0,0004$,
- poprawą jakości życia względem wartości wyjściowych wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30, w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia oraz zmęczenia w poszczególnych cyklach leczenia.

IVO+AZA VS VEN+AZA



Prezentowane wyniki porównań pośrednich były przedmiotem oceny Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP) EMA w ramach utrzymania statusu leku sierocego dla Tibsovo®. Podkreślono, że brak wykazania istotności statystycznej w porównaniu pośrednim metodą NMA wynika z przedwczesnego zakończenia AGILE (ze względu na korzystne efekty kliniczne), co skutkowało zmniejszeniem próby badawczej. Po analizie wszystkich dostępnych danych COMP uznał, że terapia IVO+AZA w leczeniu AML zapewnia istotną korzyść kliniczną względem dostępnych opcji terapeutycznych, w tym VEN+AZA.

Ponadto, w badaniu z rzeczywistej praktyki klinicznej (Lachowiec 2025) odnotowano istotną statystycznie przewagę terapii IVO+AZA/DEC nad VEN+AZA/DEC w zakresie odsetka EFS w 6 mies. obserwacji, odsetka pacjentów uzyskujących CR i CR lub CR z niepełną regeneracją płytek krwi oraz kwalifikacji do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

IVO+AZA VS PLC+AZA

W badaniu AGILE istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów w grupie IVO+AZA doświadczył ciężkich zdarzeń niepożądanych (AE) (RR [95% CI] = 0,81 [0,67; 0,98], NNT [95% CI] = 7 [4; 49]) oraz AE prowadzących do zgonu

(RR [95% CI] = 0,49 [0,26; 0,93], NNT [95% CI] = 7 [4; 43]) w porównaniu z PLC+AZA. Z kolei analiza szczegółowych AE wskazuje, że w grupie IVO+AZA vs PLC+AZA odnotowano istotnie niższe ryzyko wystąpienia zaparć, osłabienia i zakażeń dowolnego stopnia, natomiast istotnie częściej występowały leukocytoza, wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, bóle stawów, kończyn i głowy oraz krwaki dowolnego stopnia. Ponadto, terapia IVO+AZA wiązała się z wyższą częstością AE specjalnego zainteresowania (wydłużenie QT, leukocytoza). Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy IVO+AZA i PLC+AZA w odniesieniu do pozostałych analizowanych AE w zakresie ogólnego profilu bezpieczeństwa, szczegółowych AE, w tym ≥ 3 . stopnia oraz AE specjalnego zainteresowania.

IVO+AZA VS VEN+AZA

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Büchera wskazują, że leczenie IVO+AZA w porównaniu z VEN+AZA było związane z **istotnie mniejszą częstością występowania ciężkich AE** (RR [95%CI] = 0,71 [0,57; 0,88]), **gorączki neutropenicznej** (RR [95% CI] = 0,37 [0,20; 0,68]), **zakażeń** (RR [95% CI] = 0,54 [0,36; 0,82]) oraz **zaparć** (RR [95% CI] = 0,55 [0,35; 0,88]). Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy IVO+AZA i VEN+AZA.

Dodatkowo, w badaniu z rzeczywistej praktyki klinicznej (Lachowiec 2025), w grupie pacjentów leczonych IVO+AZA/DEC w porównaniu z VEN+AZA/DEC **istotnie rzadziej występowała gorączka neutropeniczna ≥ 3 . st.** w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia (RR [95% CI] = 0,21 [0,06; 0,76], NNT [95% CI] = 16 [9; 135], $p = 0,0082$) oraz niezaplanowane wykorzystanie opieki w trybie nagłym w pierwszych 12 tyg. leczenia (RR [95% CI] = 0,55 [0,44; 0,69], NNT [95% CI] = 4 [3; 5], $p = 0,001$). Z kolei częstość występowania pozostałych analizowanych w badaniu AE była porównywalna pomiędzy IVO+AZA/DEC a VEN+AZA/DEC.

WNIOSKI

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia skojarzona IVO+AZA stanowi skuteczną i klinicznie istotną opcję leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. W bezpośrednim porównaniu w zakresie skuteczności wykazano przewagę IVO+AZA nad PLC+AZA, natomiast w porównaniu pośrednim z dostosowaniem populacji stwierdzono przewagę względem VEN+AZA. Ponadto terapia IVO+AZA cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż terapia VEN+AZA. Przedłużenie refundacji IVO+AZA jest w pełni uzasadnione, ponieważ pozwoli utrzymać dostęp do jedynej zarejestrowanej terapii celowanej dla tej populacji pacjentów, zapewniając spójność i ciągłość leczenia oraz odpowiadając na istotną potrzebę terapeutyczną w grupie chorych o ograniczonych możliwościach leczenia.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa iwosydenibu (Tibsovo®, IVO) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w porównaniu do zdefiniowanego komparatora w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), z mutacją R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.)
Interwencja	IVO w skojarzeniu z AZA w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)
Komparatory	Wenetoklaks (VEN) w skojarzeniu z AZA w dawkowaniu zgodnym z ChPL
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z: • przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS, <i>event-free survival</i>), • przeżyciem całkowitym (OS, <i>overall survival</i>), • odpowiedzią na leczenie (ORR, <i>objective response rate</i>), • niezależnością od transfuzji (TI, <i>transfusion independance</i>), • mierzalną chorobą resztkową (MRD, <i>measurable residual disease</i>), • jakością życia, • bezpieczeństwem

2. Problem zdrowotny

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

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego, wykonanego według poniższego schematu:

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

3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano przeszukania źródeł informacji medycznej w celu identyfikacji dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (IVO+AZA) w populacji docelowej, w tym badań randomizowanych, badań obserwacyjnych, opisujących efektywność rzeczywistą oraz przeglądów systematycznych.

Do analizy klinicznej zostały włączone badania spełniające kryteria populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wyłączenia badań z analizy klinicznej – przeszukiwanie dla interwencji

Obszar	Przeszukiwanie dla interwencji	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.)	Inne niż zdefiniowane
Interwencja	IVO w skojarzeniu z AZA w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)	Inne niż zdefiniowane
	VEN w skojarzeniu z AZA w dawkowaniu zgodnym z ChPL	
Komparatory	W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję ze zdefiniowanymi komparatorami, a w przypadku ich braku poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego	Inne niż zdefiniowane

Obszar	Przeszukanie dla interwencji	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, <i>event-free survival</i>), • przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>), • odpowiedź na leczenie (ORR, <i>objective response rate</i>), • niezależność od transfuzji (TI, <i>transfusion independance</i>), • mierzalna choroba resztkowa (MRD, <i>measurable residual disease</i>), • jakość życia, • bezpieczeństwo	Inne niż zdefiniowane
Metodyka	• badania randomizowane, • badania nierandomizowane, • badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, • przeglądy systematyczne, • badania opublikowane w języku polskim lub angielskim	• Opracowania wtórne inne niż przeglądy systematyczne (np. prace pogładowe, komentarze i wywiady), • Badania i przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu, • Opisy pojedynczych przypadków

3.3. Wyszukiwanie badań

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

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w oparciu o przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji i interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe, połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, wykorzystane do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategie wyszukiwania obejmowały wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwań do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustalone strategie zostało przeprowadzone przez jednego analityka (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka (■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach dla poszczególnych przeszukań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1)

3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

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

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- stron agencji regulatorowych.

W przeszukaniu dla interwencji uwzględniono następujące źródła informacji medycznej dla odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne i opracowania oparte o przegląd systematyczny literatury, np. meta-analizy):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- Rejestry badań klinicznych:
 - Clinicaltrials.gov,
 - Clinicaltrialsregister.eu,
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *American Society of Hematology* (ASH),
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (dotyczy ocenianej interwencji):
 - *European Medicines Agency* (EMA),
 - *Food and Drug Administration* (FDA).

Ostatnie przeszukanie głównych źródeł informacji medycznej dla interwencji miało miejsce 19.06.2026 r. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych źródłach informacji medycznej przedstawiono w Aneksie (A.1).

3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne

stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

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

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

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

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną spełniających kryteria badań kohortowych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt., a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt.),
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt.),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt.) lub narażenia (0–3 pkt.) [5].

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

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć, stan sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),

- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano dążąc do konsensusu.

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (■■■■) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. C.4). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez drugiego analityka (■■■■).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, które uzupełniano dodatkowymi danymi pochodzącymi z raportów oraz innych źródeł (abstrakty, postery). W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych. W tabelach z wynikami każdorazowo podawano źródło danych.

3.6. Analiza statystyczna

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych tj. ryzyka względnego (RR, *relative risk*) oraz ilorazu szans (OR, *odds ratio*), a także parametrów bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka, *risk difference*). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. EFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych (np. jakość życia) prezentowano w postaci średniej najmniejszych kwadratów (LSM, *least squares mean*) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p, o ile były one dostępne. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI, *confidence intervals*). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, według których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych,

o ile były one dostępne. Parametry RR, RD, NNT, NNH zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że wskazano inaczej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting).

PORÓWNANIE POŚREDNIE

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem, w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dostarczonego przez Zamawiającego, [REDACTED]

Ponadto, z uwagi na fakt, że w porównaniach pośrednich dostarczonych przez Zamawiającego nie analizowano bezpieczeństwa terapii, w ramach niniejszej analizy uzupełniająco przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Büchera dla wybranych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Źródłem danych dla VEN+AZA były publikacje zidentyfikowane w ramach materiałów dostarczonych przez Zamawiającego [REDACTED]

W pierwszym kroku każde z porównywanych ramion (IVO+AZA, VEN+AZA) zestawiono ze wspólną grupą kontrolną (PLC+AZA) wyznaczając względne miary efektu (RR) wraz z 95% przedziałami ufności. Następnie obliczono parametry odzwierciedlające względne efekty pomiędzy interwencją a komparatorem (IVO+AZA vs VEN+AZA) zgodnie ze standardowym algorytmem Büchera, opartym na założeniu braku interakcji między interwencjami i porównywalności populacji. Wykorzystano dane podane przez autorów badań z maksymalną dokładnością (zgodną z raportowaną liczbą miejsc po przecinku) oraz obliczenia własne. Porównanie pośrednie przeprowadzono w pierwszej kolejności dla możliwie jak najbardziej zbliżonych okresów obserwacji w badaniach. W przypadku braku zbliżonych okresów obserwacji przeprowadzono porównanie pośrednie dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z każdego z porównywanych badań.

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1 573 pozycje bibliograficzne, z których po usunięciu duplikatów pozostało 1 286 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w wyniku której do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 83 pozycje.

Kryteria włączenia spełniły łącznie 4 badania (29 publikacji):

- 1 badanie randomizowane (AGILE) opisane w 18 publikacjach,
- 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) opisane w 3 publikacjach,
- 2 przeglądy systematyczne opisane w 8 publikacjach.

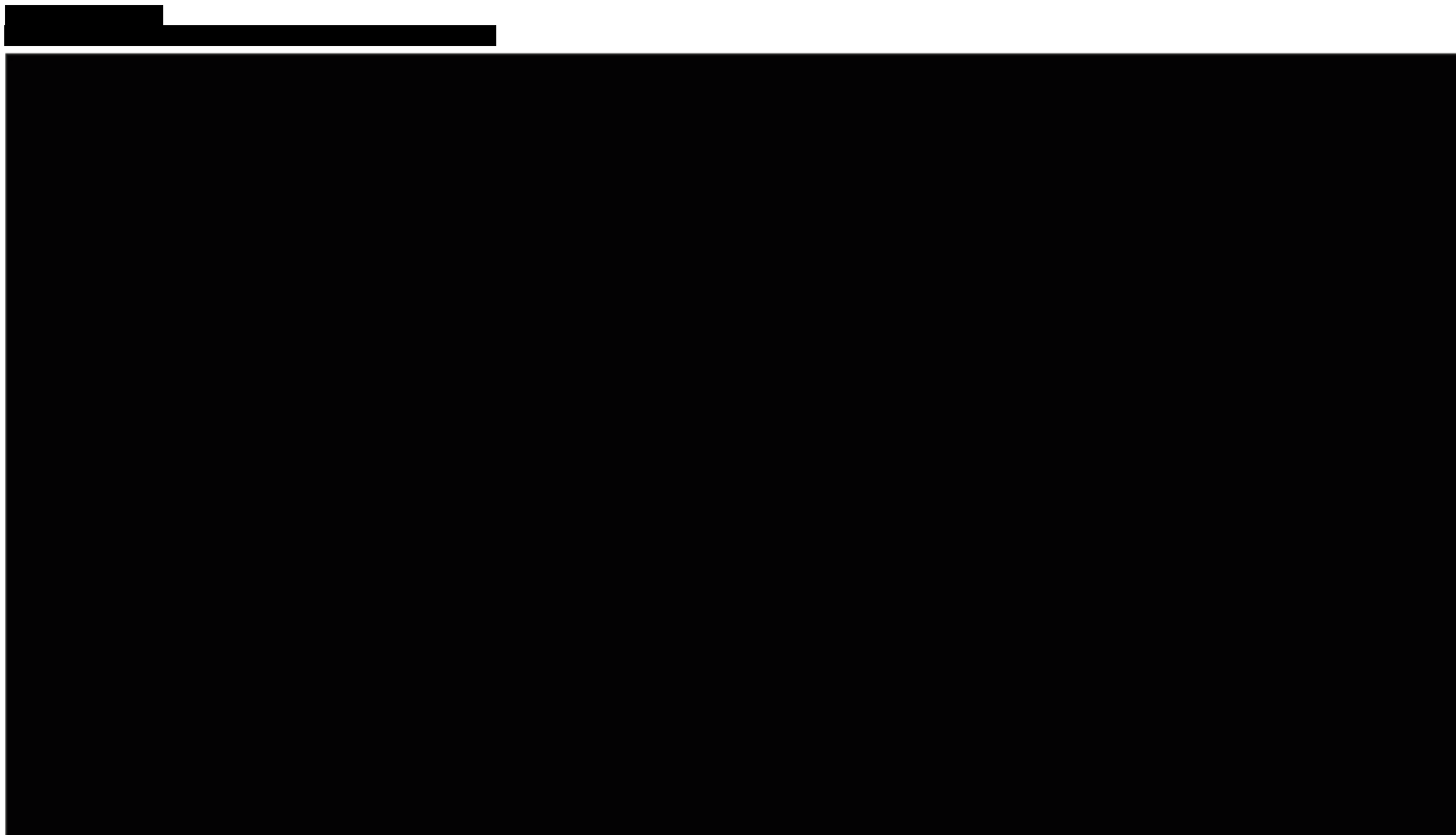
Poniżej zamieszczono tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 3) oraz diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 1). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.5).

Tabela 3.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania eksperymentalne			
AGILE	De Botton 2023	Abstrakt i poster do badania AGILE	[9, 10]
	De Botton 2023	Abstrakt do badania AGILE	[11]
	DiNardo 2023	Abstrakt do badania AGILE	[12]
	Dohner 2022	Abstrakt do badania AGILE	[13]
	Dohner 2022	Abstrakt do badania AGILE	[14]
	Dohner 2022	Abstrakt i poster do badania AGILE	[15, 16]
	Dohner 2023	Abstrakt do badania AGILE	[17]
	EMA 2023	Raport EMA dla IVO+AZA uwzględniający wyniki badania AGILE	[18]
	Fathi 2023	Abstrakt do badania AGILE	[19]
	Fathi 2025	Publikacja do badania AGILE	[20]
	Heuser 2023	Abstrakt do badania AGILE	[21]
	Montesinos 2021	Abstrakt do badania AGILE	[22]
	Montesinos 2022	Publikacja główna do badania AGILE	[23]
	Montesinos 2025	Publikacja do badania AGILE	[24]
	Murthy 2023	Abstrakt do badania AGILE	[25]
	NCT03173248 2017	Raport ze strony clinicaltrials.gov do badania AGILE	[26]
	Schuh 2022	Abstrakt do badania AGILE	[27]
	Schuh 2025	Abstrakt do badania AGILE	[28]
Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)			
Lachowiez 2025	Lachowiez 2025	Badanie RWD uwzględniające terapię IVO	[29]
	Smith 2023	Abstrakt do badania Lachowiez 2025	[30]
	Smith 2024	Abstrakt do badania Lachowiez 2025	[31]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Przeglądy systematyczne	Opracowania wtórne		
	Aiman 2023	Przegląd systematyczny obejmujący badanie AGILE	[32]
	EMA 2023	Raport EMA dla IVO+AZA uwzględniający wyniki porównania pośredniego	[33]
	Gil-Sierra 2024	Abstrakt do porównania pośredniego Gil-Sierra 2025	[34]
	Gil-Sierra 2024	Poster do porównania pośredniego Gil-Sierra 2025	[35]
	Gil-Sierra 2025	Porównanie pośrednie obejmujące badanie AGILE	[36]
	Heuser 2023	Przegląd systematyczny obejmujący badanie AGILE	[37]

a) Z uwagi na fakt, że przegląd systematyczny dostarczony przez Zamawiającego (SLR 2023), który stanowił źródło danych do ITC 2024 nie spełniał kryteriów określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1], przeprowadzono aktualizacyjne przeszukanie źródeł informacji medycznej w zakresie zgodnym z celem niniejszej analizy klinicznej. Szczegóły dotyczące aktualizacji SLR 2023 przedstawiono w Aneksie (Aneks B).



5. Charakterystyka badań

5.1. Badanie randomizowane

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne fazy III (podtyp IIA wg AOTMiT) – AGILE, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVO+AZA w porównaniu do PLC+AZA u pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej.

Randomizację w stosunku 1:1 przeprowadzono z wykorzystaniem metody ze zmienną wielkością bloków (*varynig block sizes*) oraz ze stratyfikacją według regionu geograficznego (USA i Kanada vs Europa Zachodnia vs Izrael vs Australia vs Japonia vs reszta świata) i statusu choroby (pierwotna vs wtórna AML). Przydział do poszczególnych grup realizowano za pośrednictwem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, *Interactive Response Technology*), która zapewnia utajnienie kodu randomizacji, aż do zakończenia procesu przydziału uczestników do grup. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (zastosowano PLC odpowiadające IVO). Testowano hipotezę wyższej skuteczności (*superiority*) terapii IVO+AZA w porównaniu do PLC+AZA.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z pierwotnym protokołem z dnia 6.01.2017 r., pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), które w trakcie trwania badania zastąpiono EFS (zmiana protokołu z dnia 9.01.2020 r.). Uzasadnieniem dla tej zmiany była ograniczona wykonalność badania, wynikająca z trudności rekrutacyjnych związanych z ograniczoną liczebnością pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, a także z przewidywanym dopuszczeniem i rozpowszechnieniem w praktyce klinicznej schematu VEN+AZA, co mogło utrudniać randomizację do ramienia PLC+AZA. W związku z czym OS analizowano w ramach drugorzędowych punktów końcowych obok innych mierników skuteczności terapii takich jak: odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję (CR), całkowitą remisję lub całkowitą remisję z częściową regeneracją hematologiczną (CR+CRh), całkowitą remisję lub całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną (CR+CRi), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), niezależność od transfuzji (TI), jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), bezpieczeństwo i tolerancję leczenia, farmakokinetykę oraz inne parametry skuteczności i bezpieczeństwa. Skuteczność terapii analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT, *intention-to-treat*), natomiast bezpieczeństwo u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Sponsorem badania był *Institut de Recherches Internationales Servier*.

W badaniu AGILE wzięło udział 146 pacjentów, z czego 72 osoby przydzielono do grupy badanej (IVO+AZA), a 74 do grupy kontrolnej (PLC+AZA). Mediana wieku wynosiła 76 lat w grupie IVO+AZA

oraz 75,5 lat w grupie PLC+AZA. W populacji badanej mężczyźni stanowili 51–58% uczestników. U większości uczestników nie określono rasy lub określono jako „inna” (55–62%), natomiast pacjenci rasy kaukaskiej stanowili 16–17% populacji badanej. Pacjenci z pierwotną AML stanowili 72–75%, natomiast 25–28% miało AML wtórną, w tym 6–11% przypadków rozwiniętych po przebytych nowotworach nieproliferacyjnych. Zgodnie z klasyfikacją WHO, 22–32% pacjentów miało AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi, a 35–39% – AML z cechami mielodysplastycznymi. U 1% badanych w każdej z grup stwierdzono nowotwór mieloidalny związany z leczeniem. Stan sprawności pacjentów wg ECOG określono jako 0 (14-19%), 1 (44-54%) lub 2 (32-36%). Najczęściej występującym typem mutacji IDH1 był R132C, obecny u 62–69% badanych. Ryzyko cytogenetyczne u większości pacjentów zaklasyfikowano jako pośrednie (59–67%) lub niekorzystne (22–27%). Charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbliżone w obu grupach.

Grupa badana otrzymywała doustnie IVO raz na dobę w dawce 500 mg w każdym dniu 4-tyg. cyklu (28-dniowego) w skojarzeniu z AZA w dawce 75 mg/m² na dobę podskórnie lub dożylnie przez pierwszy tydzień (7 dni) każdego 4-tyg. cyklu (lub według schematu 5-2-2, szczegółowo opisano w Aneksie, Rozdz. A.2). Grupa kontrolna otrzymywała natomiast PLC raz na dobę, doustnie, w każdym dniu 4-tyg. cyklu (28-dniowego) w skojarzeniu z AZA w tym samym schemacie co grupa badana (Rysunek 2). Pacjenci otrzymywali leczenie aż do wystąpienia zgonu, nawrotu choroby, progresji choroby, niepowodzenia leczenia, rozwoju niedopuszczalnej toksyczności, potwierdzonej ciąży, wycofania zgody przez pacjenta, naruszenia protokołu lub zakończenia badania. Protokół badania dopuszczał zamianę leczenia pomiędzy grupami (*cross-over*) po odślepieniu badania (wcześniej *cross-over* niedozwolony) – po osiągnięciu I-rzędowego punktu końcowego badania, przydziały do grup badania zostały ujawnione ośrodkom i zespołom badania, a pacjentom otrzymującym PLC+AZA, którzy spełniali kryteria umożliwiono przejście na leczenie IVO+AZA.

Rysunek 2.
Schemat badania AGILE [23]



Rekrutacja do badania AGILE została przedwcześnie przerwana z powodów etycznych, zgodnie z zaleceniem niezależnego komitetu ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa badania (IDMC *Independent Data Monitoring Committee*). Na podstawie analizy bezpieczeństwa 146 uczestników włączonych do badania, komitet zaobserwował utrzymującą się nierównowagę zgonów pomiędzy

ramionami badania, z większą liczbą zgonów w ramieniu PLC+AZA niż IVO+AZA. **Jednocześnie, wyniki badania zostały uznane za wystarczające do potwierdzenia przewagi IVO+AZA nad PLC+AZA, co doprowadziło do zastosowania zasady *early stopping based on efficacy* i wydania rekomendacji o wstrzymaniu dalszej rekrutacji.** W momencie zaprzestania rekrutacji do badania zrandomizowano łącznie 148 uczestników, tj. o dwóch więcej w porównaniu z datą odcięcia danych z 18.03.2021 r. Baza danych AGILE została zamknięta w dniu 15 lipca 2021 r., a w ramach badania przeprowadzono łącznie trzy analizy danych, dla których szczegółowe informacje przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Mediany okresu obserwacji i interwencji w badaniu AGILE

Analiza danych	Data odcięcia danych	mOB/mDoT	IVO+AZA	PLC+AZA	Ref.
Analiza główna	18.03.2021	mOB	12,4 mies.		[23]
		mDoT	5,98 mies.	2,76 mies.	
Analiza dodatkowa dla bezpieczeństwa	1.10.2021	mOB	bd		[18]
		mDoT	7,84 mies.	3,19 mies.	
Analiza <i>post hoc</i> dla OS, TI i bezpieczeństwa ^a	30.06.2022	mOB	28,6 mies.		[24]
		mDoT	10,8 mies.	3,2 mies.	

mOB – mediana okresu obserwacji, mDoT – mediana okresu interwencji

a) Do analizy *post hoc* włączono 148 pacjentów (IVO+AZA N=73, PLC+AZA N=75), z czego 2 pacjentów zostało zrandomizowanych po wykonaniu analizy głównej (N = 146, data odcięcia danych: 18.03.2021)

W ramach oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2) stwierdzono niskie ogólne ryzyko błędu badania. Szczegółową charakterystykę badania wraz z oceną wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.2, A.3.1).

5.2. Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano 1 retrospektywne badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (Lachowiec 2025), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVO w połączeniu z AZA lub DEC w porównaniu do VEN+AZA/DEC u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do chemioterapii intensywnej (podtyp IIID wg AOTMiT). Badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i obejmowało pacjentów leczonych w ośrodkach akademickich i nieakademickich w okresie od 11.2021 r. do 11.2022 r. Wiarygodność badania oceniono na 9/9 pkt. w skali NOS.

W badaniu uczestniczyło 280 pacjentów, a wśród nich 181 osób leczonych było IVO+AZA/DEC i 99 VEN+AZA/DEC. Mediana wieku w grupie leczonej IVO wynosiła 61 lat, natomiast w grupie VEN 65 lat. W badanej populacji dominowali mężczyźni, którzy stanowili 61–68% uczestników. Większość populacji badanej stanowiły osoby rasy kaukaskiej (58–65%), kolejno osoby rasy afroamerykańskiej (15–17%) i azjatyckiej (13–14%). Stan sprawności pacjentów wg ECOG określono jako 0-1 (72–79%) lub 2-4 (21–28%). Najczęściej występującym typem mutacji IDH1 był R132H, obecny u 28–35% badanych.

Mediana poziomu blastów w szpiku wynosiła w grupie leczonej IVO i VEN odpowiednio 35% i 37%. Według klasyfikacji WHO, AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi stanowiła 54-65%, natomiast AML z cechami mielodysplastycznymi 24-13%. Nie podano informacji dotyczącej wyjściowego statusu ryzyka cytogenetycznego pacjentów, historii choroby (pierwotna vs wtórna AML) oraz częstości allelu wariantowego mutacji IDH1 w aspiracie szpiku kostnego.

Dominującym HMA stosowanym w skojarzeniu z IVO/VEN w obu grupach była AZA, którą otrzymały 142 osoby (78%) w grupie leczonej IVO i 71 (72%) w grupie leczonej VEN. W badaniu nie podano szczegółowych informacji dotyczących dawkowania ocenianych terapii. Wiadomo jednak, że u 22 pacjentów (22%) stosowano pełne, zatwierdzone przez FDA 28 dni terapii VEN w każdym 28-dniowym cyklu, u 4 pacjentów (4%) leczenie trwało 22–27 dni, u 31 pacjentów (31%) – 8–21 dni, natomiast u 42 pacjentów (42%) terapia obejmowała ≤ 7 dni VEN na cykl. Mediana obserwacji wyniosła 7,1 mies. w grupie IVO+AZA/DEC oraz 8,8 mies. w grupie VEN+AZA/DEC.

W badaniu nie wyróżniono pierwszorzędowego punktu końcowego, niemniej oceniane punkty końcowe obejmowały: odsetek CR, łączny odsetek CR/CRi, odsetek pacjentów kierowanych do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, EFS, wybrane parametry bezpieczeństwa i tolerancji leczenia oraz epizody wymagające nieplanowanej interwencji medycznej. Lekarze nie posiadali informacji o tożsamości sponsora badania ani firmy zewnętrznej odpowiedzialnej za zbieranie danych, natomiast sponsor oraz firma zewnętrzna nie miały dostępu do danych identyfikujących lekarzy. Sponsorem badania była firma Servier Pharmaceuticals LLC.

Szczegółową charakterystykę badania wraz z oceną wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.2, A.3.1).

6. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji

6.1. Wyniki badania randomizowanego (IVO+AZA vs PLC+AZA)

6.1.1. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

W badaniu AGILE wykazano istotne statystycznie wydłużenie EFS w grupie IVO+AZA w porównaniu z PLC+AZA (Tabela 5, Wykres 1), które w opinii EMA było również istotne klinicznie. Ponadto, obserwowano także numerycznie wyższy odsetek EFS w grupie IVO+AZA w porównaniu do PLC+AZA w kolejnych punktach czasowych, z przewagą sięgającą 27,2 pp. na korzyść IVO+AZA w 18. mies. obserwacji (Tabela 6). Dodatkowe analizy wykazały również, że w grupie IVO+AZA obserwowano dłuższe mediany EFS niż w grupie PLC+AZA, niezależnie od statusu osiągnięcia remisji do 24 tyg. leczenia (Wykres 2, Wykres 3).

Przeprowadzona analiza w podgrupach potwierdziła, że analizowane czynniki demograficzne i kliniczne zasadniczo nie miały wpływu na skuteczność terapii IVO+AZA względem PLC+AZA w zakresie EFS, o czym świadczą wartości p w teście interakcji (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami) (Rysunek 3).

Tabela 5.
Przeżycie wolne od zdarzeń raportowane w badaniu AGILE

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	IVO+AZA		PLC+AZA		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]		
EFS	18.03.2021	72	0,03 [0,03; 11,01]	74	0,03 [NE; NE]	0,33 [0,16; 0,69]	0,002 ^b	[23]
							0,0011 ^c	[18]

Ponieważ u ponad połowy pacjentów w każdej z grup nie uzyskano całkowitej remisji do 24. tyg., mediana EFS była taka sama w obu grupach

NE – niemożliwe do oszacowania

a) Raportowane przez autorów;

b) Dwustronna wartość p;

c) Jednostronna wartość p

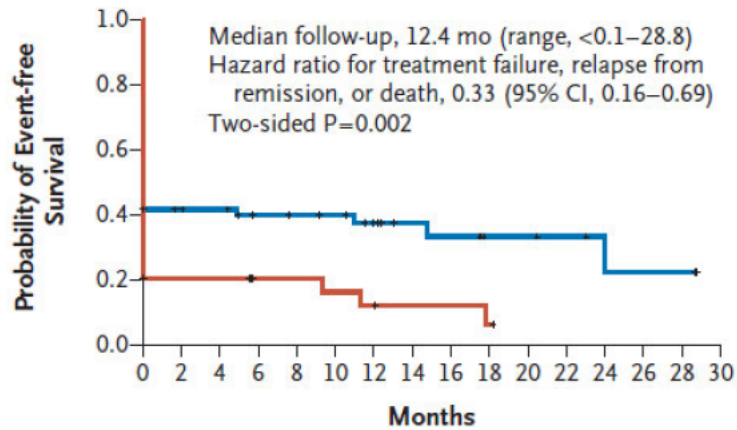
Tabela 6.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń w kolejnych punktach czasowych raportowane w badaniu AGILE

OB (mies.)	Data odcięcia danych	IVO+AZA	PLC+AZA	p ^a	Ref.
		% [95% CI]	% [95% CI]		
1 dzień	18.03.2021	41,7 [30,2; 52,7]	20,3 [12,0; 30,0]	bd	[18]
3		41,7 [30,2; 52,7]	20,3 [12,0; 30,0]	bd	[18]
6		39,9 [28,6; 51,0]	20,3 [12,0; 30,0]	bd	[18]
9		39,9 [28,6; 51,0]	20,3 [12,0; 30,0]	bd	[18]
12		37,4 [25,9; 48,9]	12,2 [4,3; 24,4]	bd	[18]

OB (mies.)	Data odcięcia danych	IVO+AZA	PLC+AZA	p ^a	Ref.
		% [95% CI]	% [95% CI]		
18		33,3 [20,9; 46,2]	6,1 [0,7; 20,9]	bd	[18]
24		22,2 [6,6; 43,4]	NE	bd	[18]
36		NE	NE	bd	[18]

NE – niemożliwe do oszacowania

a) Raportowane przez autorów

Wykres 1.**Przeżycie wolne od zdarzeń raportowane w badaniu AGILE [23]****No. at Risk**

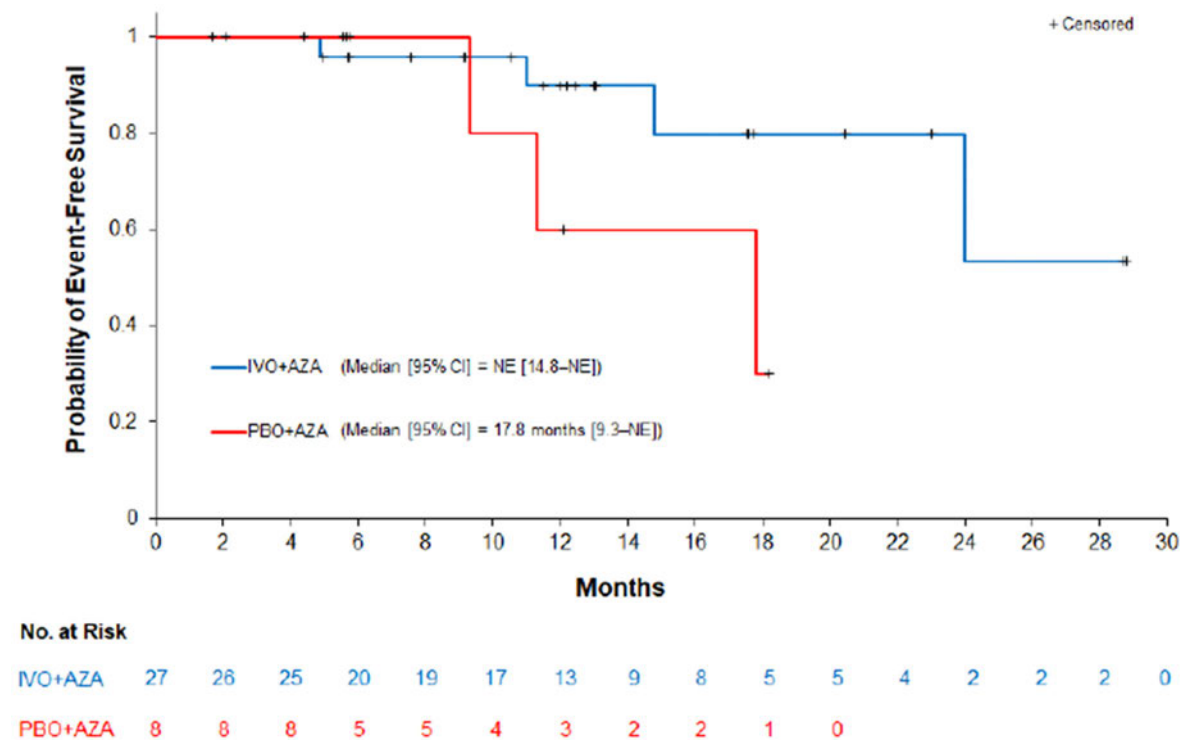
Ivosidenib+ azacitidine	72	26	25	20	19	17	13	9	8	5	5	4	2	2	2	0
Placebo+ azacitidine	74	8	8	5	5	4	3	2	2	1	0					

— Ivosidenib+azacitidine — Placebo+azacitidine + Censored

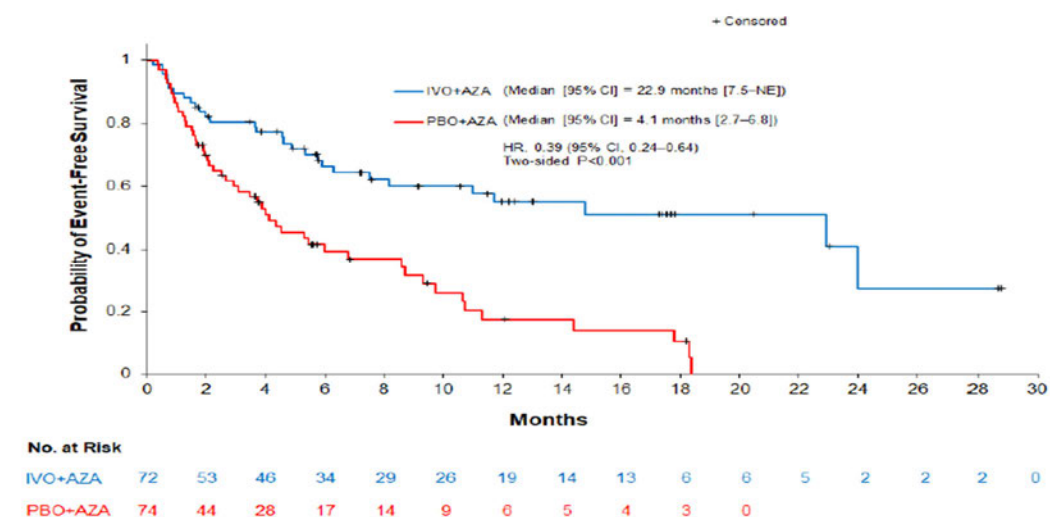
Data odcięcia danych: 18.03.2021

Wykres 2.

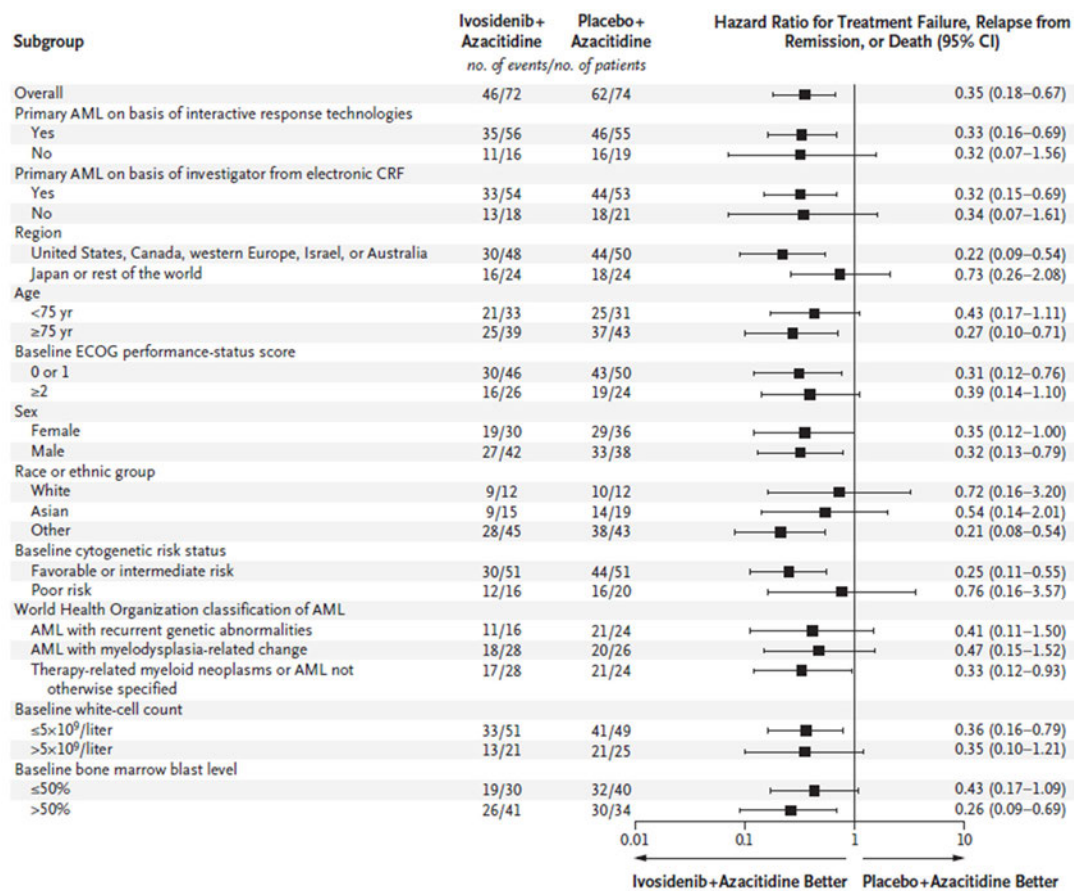
Przeżycie wolne od zdarzeń raportowane w badaniu AGILE wśród pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję do 24 tyg. [23]

**Wykres 3.**

Przeżycie wolne od zdarzeń przy niepowodzeniu leczenia definiowanym jako nieuzyskanie CR, CRi lub stanu wolnego od białaczki w ocenie morfologicznej po 24 tyg. terapii [23]



Rysunek 3.
Przeżycie wolne od zdarzeń raportowane w badaniu AGILE – analiza w podgrupach [23]



Data odciążenia danych: 18.03.2021

Wynik p dla testu interakcji (obliczenia własne): pierwotna AML na podstawie IRT (tak vs nie) - 0,972; pierwotna AML na podstawie danych z elektronicznego CRF (tak vs nie) - 0,945; region (Stany Zjednoczone, Kanada, Europa Zachodnia, Izrael lub Australia vs Japonia lub reszta świata) - 0,088; wiek (<75 lat vs ≥75 lat) - 0,501; wyjściowy stan sprawności wg skali ECOG (0 lub 1 vs ≥2) - 0,743; płeć (kobieta vs mężczyzna) - 0,899; rasa lub grupa etniczna (biała vs azjatycka vs inna) - 0,295; wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (korzystne lub pośrednie vs niekorzystne) - 0,209; klasyfikacja AML wg WHO (AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi vs AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją vs nowotwory mieloidalne związane z terapią lub AML niesklasyfikowane w inny sposób) - 0,904; wyjściowa liczba leukocytów (≤5×10⁹/l vs >5×10⁹/l) - 0,970; wyjściowy odsetek blastów w szpiku kostnym (≤50% vs >50%) - 0,465

6.1.2. Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu AGILE obserwowano istotne statystycznie oraz klinicznie (wg opinii EMA) wydłużenie mediany OS, u pacjentów poddanych terapii IVO+AZA w porównaniu do otrzymujących PLC+AZA (Tabela 7, Wykres 4). Ponadto, w grupie leczonej IVO+AZA stwierdzono numerycznie wyższy odsetek OS w kolejnych punktach czasowych, a różnica na korzyść schematu IVO+AZA wyniosła 29,1 pp. w 36. mies. obserwacji (Tabela 8). Analiza w podgrupach wskazuje, że czynniki demograficzne i kliniczne nie miały wpływu na skuteczność terapii IVO+AZA względem PLC+AZA w zakresie OS (wartości p dla testu interakcji nieistotne statystycznie) (Rysunek 4).

Tabela 7.
Przeżycie całkowite raportowane w badaniu AGILE

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	IVO+AZA		PLC+AZA		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]		
OS	18.03.2021	72	24,0 [11,3; 34,1]	74	7,9 [4,1; 11,3]	0,44 [0,27; 0,73]	0,0005 ^b	[18]
							0,001 ^c	[23]
	30.06.2022	73	29,3 [13,2; NR]	75	7,9 [4,1; 11,3]	0,42 [0,27; 0,65]	0,0001 ^b	[24]

NR – nie osiągnięto

a) Raportowane przez autorów;

b) Jednostronna wartość p;

c) Dwustronna wartość p

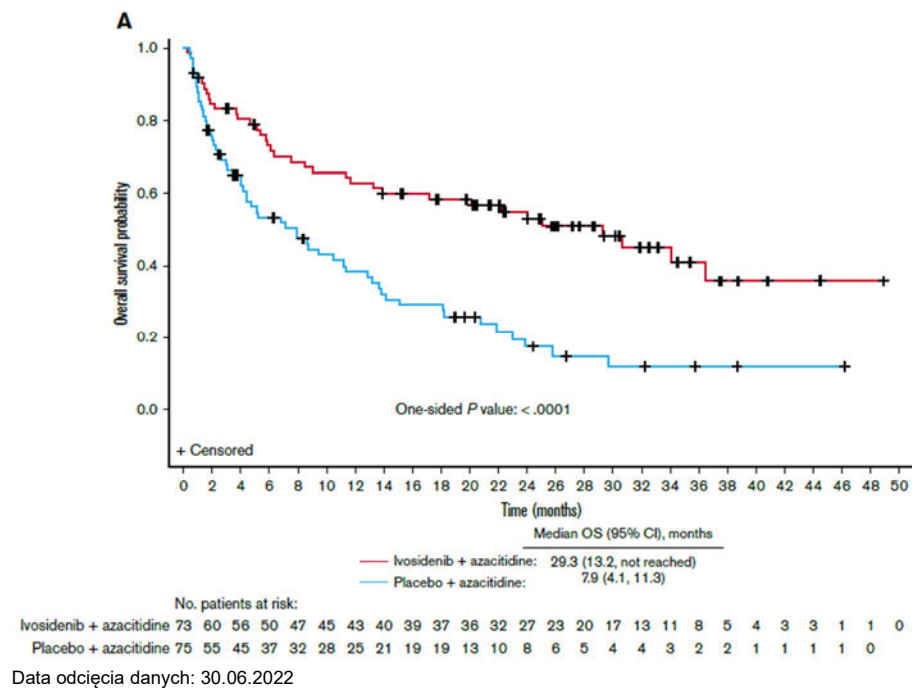
Tabela 8.
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w kolejnych punktach czasowych raportowane w badaniu AGILE

OB (mies.)	Data odcięcia danych	IVO+AZA	PLC+AZA	p ^a	Ref.
		% [95% CI]	% [95% CI]		
3	18.03.2021	84,2 [73,3; 91,0]	66,6 [54,4; 76,2]	bd	[18]
6	18.03.2021	72,9 [60,4; 82,0]	56,3 [43,6; 67,3]	bd	[18]
9	18.03.2021	67,5 [54,4; 77,6]	43,9 [30,9; 56,1]	bd	[18]
12	18.03.2021	63,4 [49,8; 74,2]	36,9 [24,3; 49,7]	bd	[18]
	30.06.2022	62,9 [bd]	38,3 [bd]	bd	[24]
18	18.03.2021	60,9 [47,1; 72,2]	26,4 [14,7; 39,6]	bd	[18]
24	18.03.2021	45,4 [26,8; 62,2]	20,5 [10,0; 33,7]	bd	[18]
	30.06.2022	53,1 [bd]	17,4 [bd]	bd	[24]
36	18.03.2021	0	NE	bd	[18]
	30.06.2022	41,0 [bd]	11,9 [bd]	bd	[24]

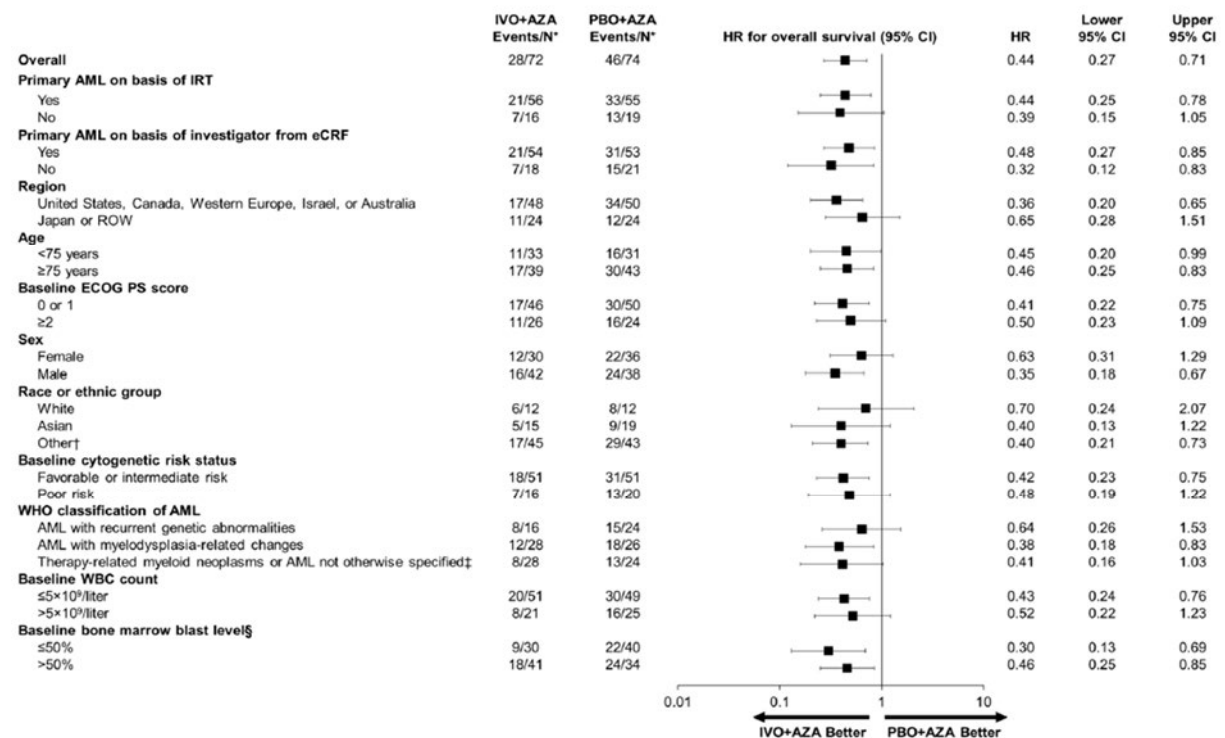
NE - niemożliwe do oszacowania

a) Raportowane przez autorów

Wykres 4.
Przeżycie całkowite raportowane w badaniu AGILE [24]



Rysunek 4.
Przeżycie całkowite raportowane w badaniu AGILE – analiza w podgrupach [23]



Data odciążenia danych: 18.03.2021

Wyniki testu p dla interakcji (obliczenia własne): pierwotna AML na podstawie IRT (tak vs nie) - 0,836; pierwotna AML na podstawie danych z elektronicznego CRF (tak vs nie) - 0,475; region (Stany Zjednoczone, Kanada, Europa Zachodnia, Izrael lub Australia vs Japonia lub reszta świata) - 0,261; wiek (<75 lat vs ≥75 lat) - 0,965; wyjściowy stan sprawności wg skali ECOG (0 lub 1 vs ≥2) - 0,693; płeć (kobieta vs mężczyzna) - 0,234; rasa lub grupa etniczna (biała vs azjatycka vs inna) - 0,662; wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (korzystne lub pośrednie vs niekorzystne) - 0,812; klasyfikacja AML wg WHO (AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi vs AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją vs nowotwory mieloidalne związane z terapią lub AML niesklasyfikowane w inny sposób) - 0,657; wyjściowa liczba leukocytów (≤5×10⁹/l vs >5×10⁹/l) - 0,718; wyjściowy odsetek blastów w szpiku kostnym (≤50% vs >50%) - 0,418

6.1.3. Odpowiedź na leczenie

W badaniu AGILE stosowanie IVO+AZA w porównaniu do PLC+AZA wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR), całkowitą remisją (CR), całkowitą remisją lub całkowitą remisją z niekompletną regeneracją szpiku (CR+CRi) oraz z całkowitą remisją lub całkowitą remisją z częściową regeneracją szpiku (CR+CRh) (Tabela 9). Ponadto, w opinii EMA przewaga IVO+AZA nad PLC+AZA w zakresie CR+CRh jest również istotna klinicznie. W grupie badanej obserwowano także wyższe odsetki CR, z różnicą na korzyść leczenia IVO+AZA wynoszącą 51,9 pp. po 12 mies. (Tabela 10). Jednocześnie, analiza poszczególnych kategorii odpowiedzi wykazała, że różnice pomiędzy grupami leczenia w zakresie (CRi) oraz częściowej remisji (PR) nie osiągnęły istotności statystycznej.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) był zbliżony lub krótszy dla IVO+AZA względem PLC+AZA we wszystkich kategoriach odpowiedzi. Leczenie IVO+AZA wiązało się z wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi (DOR) w porównaniu z PLC+AZA - dla większości definiowanych odpowiedzi na leczenie (CR, CR+CRh) mediana DOR nie została osiągnięta w grupie badanej, co sugeruje trwałość uzyskiwanych odpowiedzi oraz możliwość długotrwałego utrzymania korzyści klinicznych u pacjentów leczonych IVO+AZA. Z kolei w ramieniu kontrolnym mediany DOR dla ORR, CR i CR+CRh zostały osiągnięte i wynosiły około 9–11 miesięcy. (Tabela 11).

Tabela 9.
Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu AGILE

Punkt końcowy	IVO+AZA	PLC+AZA	Porównanie		p ^a	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]		
ORR	45/72 (63)	14/74 (19)	3,30 [1,99; 5,47] OR = 7,2 [3,3; 15,4] ^a	NNT = 3 [2; 4]	0,001	[23]
					<0,0001 ^b	[18]
CR	34/72 (47)	11/74 (15)	3,18 [1,75; 5,77] OR = 4,8 [2,2; 10,5] ^a	NNT = 4 [3; 6]	0,001	[23]
					<0,0001 ^b	[18]
CRi	5/72 (7)	1/74 (1)	5,14 [0,62; 42,91]	0,06 [-0,01; 0,12]	bd	[23]
CR+CRi	39/72 (54)	12/74 (16)	3,34 [1,91; 5,85] OR = 5,90 [2,69; 12,97] ^a	NNT = 3 [2; 5]	<0,0001 ^b	[18]
CR+CRh	38/72 (53)	13/74 (18)	3,00 [1,75; 5,15] OR = 5,0 [2,3; 10,8] ^a	NNT = 3 [3; 5]	0,001	[23]
					<0,0001 ^b	[18]
PR	4/72 (6)	2/74 (3)	2,06 [0,39; 10,88]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd	[23]

Data odcięcia danych: 18.03.2021 r.;

PR – remisja częściowa

a) Raportowane przez autorów; dwustronna wartość p

b) Jednostronna wartość p

Tabela 10.

Odsetki pacjentów pozostających w remisji całkowitej w poszczególnych punktach czasowych raportowane w badaniu AGILE

OB (mies.)	IVO+AZA	PLC+AZA	p ^a	Ref.
	% [95% CI]	% [95% CI]		
3	93,3 [75,9; 98,3]	100	bd	[18]
6	93,3 [75,9; 98,3]	87,5 [38,7; 98,1]	bd	[18]
9	88,4 [67,5; 96,2]	72,9 [27,6; 92,5]	bd	[18]
12	88,4 [67,5; 96,2]	36,5 [5,3; 70,6]	bd	[18]
18	78,6 [47,5; 92,5]	NE	bd	[18]
24	58,9 [17,7; 85,1]	NE	bd	[18]
36	NE	NE	bd	[18]

Data odcięcia danych: 18.03.2021 r.

NE - niemożliwe do oszacowania

a) Raportowane przez autorów

Tabela 11.

Czas do osiągnięcia odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie raportowany w badaniu AGILE

Punkt końcowy	IVO+AZA		PLC+AZA		Porównanie	p ^a	Ref.
	n	Mediana (mies.) [95% CI]	n	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]		
TTR	ORR	45	2,1 [1,7; 7,5]	14	3,7 [1,9; 9,4]	bd	bd [23]
	CR	34	4,3 [1,7; 9,2]	11	3,8 [1,9; 8,5]	bd	bd [23]
	CR+CRi	39	2,79 [1,7; 7,2]	12	3,76 [1,9; 7,2]	bd	bd [18]
	CR+CRh	38	4,0 [1,7; 8,6]	13	3,9 [1,9; 7,2]	bd	bd [23]
DOR	ORR	45	22,1 [13,0; NE]	14	9,2 [6,6; 14,1]	bd	bd [23]
	CR	34	NE [13,0; NE]	11	11,2 [3,2; NE]	bd	bd [23]
	CR+CRh	38	NE [13,0; NE]	13	9,2 [5,8; NE]	bd	bd [23]

Data odcięcia danych: 18.03.2021 r.

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; TTR – czas do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie; NE - niemożliwe do oszacowania

a) Raportowane przez autorów

6.1.4. Niezależność od transfuzji czerwonych krwinek (RCTI) lub płytek krwi (PTI)

Stosowanie IVO+AZA w porównaniu z PLC+AZA wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania RCTI / PTI w podgrupie pacjentów wyjściowo zależnych od transfuzji (Tabela 12). Z kolei wśród pacjentów niezależnych wyjściowo od transfuzji nie odnotowano istotnych zmian w zakresie statusu RCTI / PTI. Dla populacji ITT (pacjenci bez względu na status transfuzji czerwonych krwinek / płytek krwi) dostępne są rozbieżne wyniki (w zależności od źródła danych) w zakresie statusu RCTI / PTI, co ogranicza jednoznaczną interpretację danych.

Tabela 12.
Niezależność od transfuzji raportowana w badaniu AGILE

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	IVO+AZA	PLC+AZA	Porównanie		p ^a	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]		
Pacjenci bez względu na status transfuzji czerwonych krwinek / płytek krwi (ITT)							
RCTI / PTI	18.03.2021	45/72 (63)	38/74 (51)	1,22 [0,92; 1,62]	0,11 [-0,05; 0,27]	0,21	[23]
		41/72 (57)	28/74 (38)	1,50 [1,06; 2,15]	NNT = 6 [3; 32]	0,0182	[18, 33]
Pacjenci zależni wyjściowo od transfuzji czerwonych krwinek / płytek krwi							
RCTI / PTI	18.03.2021	bd (46)	bd (18)	NE	NE	0,006	[23]
	30.06.2022	21/39 (54)	7/41 (17)	3,15 [1,51; 6,57]	NNT = 3 [2; 6] OR = 6,2 [2,0; 19,1] ^a	0,0004	[9, 24]
Pacjenci niezależni wyjściowo od transfuzji czerwonych krwinek / płytek krwi							
RCTI / PTI	30.06.2022	24/34 (71)	23/34 (68)	1,04 [0,76; 1,43]	0,03 [-0,19; 0,25]	bd	[24]

RCTI – niezależność od transfuzji czerwonych krwinek; PTI – niezależność od transfuzji płytek krwi; NE – niemożliwe do oszacowania
a) Raportowane przez autorów

6.1.5. Mierzalna choroba resztkowa (MRD)

W badaniu AGILE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVO+AZA a PLC+AZA w zakresie negatywizacji MRD (Tabela 13).

Tabela 13.
Negatywna mierzalna choroba resztkowa raportowana w badaniu AGILE u pacjentów z CR/CRi

Punkt końcowy	IVO+AZA	PLC+AZA	Porównanie		p ^a	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]		
MRD_{neg}	10/33 (30)	2/10 (20)	1,52 [0,40; 5,81]	0,10 [-0,19; 0,40]	bd	[24]

a) Raportowane przez autorów

6.1.6. Jakość życia

Pacjenci biorący udział w badaniu AGILE oceniali jakość życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Pacjenci leczeni IVO+AZA w porównaniu do PLC+AZA doświadczali istotnej statystycznie poprawy ogólnego stanu zdrowia / jakości życia w 2., 7., i 9. cyklu oraz zmęczenia w 7., 9. oraz 13. cyklu leczenia. Z kolei istotne klinicznie różnice między IVO+AZA a PLC+AZA, na korzyść ocenianej terapii, odnotowano w zakresie ogólnego stanu zdrowia / jakości życia w 2., 7., 9., 13., 15. oraz 19. cyklu oraz w zakresie zmęczenia w 7., 9., 11., 13., 15 i 19 cyklu (Tabela 14). Z uwagi na spadek kompletności danych w kolejnych cyklach leczenia, powyższe wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością.

Tabela 14.

Zmiana jakości życia oceniana przy użyciu narzędzia EORTC QLQ-C30 raportowana w badaniu AGILE

Cykl leczenia	Dzień cyklu	IVO+AZA		PLC+AZA		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	LSM [95%CI]	N	LSM [95%CI]	MD [95% CI]		
Ogólny stan zdrowia / jakość życia								
1	15	58	-8,0 [-16,41; 0,37]	55	-10,4 [-18,78; -1,93]	2,3 [-5,50; 10,18]	0,5580	[18, 23]
2	1	52	1,3 [-7,24; 9,90]	54	-8,9 [-17,37; -0,46]	10,2 [2,21; 18,27]	0,0126	[18, 23]
	15	45	-4,8 [-13,50; 3,97]	42	-14,8 [-23,75; -5,89]	10,1 [1,43; 18,69]	0,0225	[18, 23]
3	1	48	4,1 [-4,55; 12,80]	36	-3,5 [-12,72; 5,66]	7,7 [-1,14; 16,45]	0,0879	[18, 23]
5	1	40	11,4 [2,43; 20,36]	25	4,5 [-5,38; 14,41]	6,9 [-2,88; 16,64]	0,1664	[18, 23]
7	1	31	10,6 [1,23; 19,97]	17	-2,0 [-12,80; 8,84]	12,6 [1,51; 23,65]	0,0261	[18, 23]
9	1	25	15,5 [5,71; 25,32]	14	-7,1 [-18,48; 4,36]	22,6 [10,59; 34,57]	0,0002	[18, 23]
11	1	23	12,3 [2,29; 22,22]	10	4,5 [-8,14; 17,08]	7,8 [-5,51; 21,09]	0,2505	[18, 23]
13	1	18	19,1 [8,51; 29,72]	5	4,2 [-11,94; 20,28]	14,9 [-2,09; 31,97]	0,0854	[18, 23]
15	1	19	15,0 [4,53; 25,48]	5	-0,4 [-16,53; 15,72]	15,4 [-1,52; 32,34]	0,0744	[18, 23]
17	1	14	4,1 [-7,24; 15,45]	3	2,5 [-17,34; 22,26]	1,6 [-19,27; 22,57]	0,8772	[18, 23]
19	1	11	18,5 [6,29; 30,64]	2	-0,7 [-24,31; 22,89]	19,2 [-5,77; 44,12]	0,1316	[18, 23]
Zmęczenie								
1	15	58	7,8 [-1,66; 17,26]	55	10,6 [1,21; 20,03]	-2,8 [-11,68; 6,04]	0,5319	[18, 23]
2	1	52	5,4 [-4,21; 15,11];	54	9,5 [0,06; 18,92]	-4,0 [-13,11; 5,04]	0,3824	[18, 23]
	15	45	8,6 [-1,20; 18,49];	42	16,1 [6,13; 26,10]	-7,5 [-17,23; 2,29]	0,1332	[18, 23]
3	1	48	0,5 [-9,31; 10,26];	36	2,9 [-7,36; 13,19]	-2,4 [-12,40; 7,52]	0,6301	[18, 23]
5	1	40	-9,9 [-19,97; 0,27];	25	-1,8 [-12,92; 9,28]	-8,0 [-19,09; 3,03]	0,1543	[18, 23]
7	1	31	-13,9 [-24,45; -3,28]	17	-1,2 [-13,38; 11,00]	-12,7 [-25,24; -0,10]	0,0482	[18, 23]
9	1	25	-12,8 [-23,91; -1,75]	14	2,2 [-10,69; 15,04]	-15,0 [-28,63; -1,38]	0,0309	[18, 23]
11	1	23	-11,8 [-23,04; -0,50]	10	-0,7 [-14,94; 13,55]	-11,1 [-26,19; 4,04]	0,1506	[18, 23]
13	1	18	-18,3 [-30,29; -6,28]	5	5,9 [-12,40; 24,13]	-24,1 [-43,54; -4,76]	0,0147	[18, 23]
15	1	19	-13,2 [-25,03; -1,32]	5	-0,1 [-18,41; 18,17]	-13,1 [-32,33; 6,23]	0,1842	[18, 23]
17	1	14	-11,1 [-23,98; 1,73]	3	-3,4 [-25,93; 19,08]	-7,7 [-31,54; 16,15]	0,5264	[18, 23]
19	1	11	-12,4 [-26,22; 1,40]	2	0,7 [-26,13; 27,58]	-13,1 [-41,57; 15,29]	0,3646	[18, 23]

Data odciążenia danych: 18.03.2021 r.

Dodatnia zmiana względem wartości wyjściowych oznacza poprawę ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, natomiast ujemna zmiana względem wartości wyjściowych oznacza poprawę jakości życia w podskali zmęczenia. Różnicę o co najmniej 10 pkt względem wartości wyjściowych uznawano za istotną klinicznie. Kolorem zielonym oznaczono klinicznie istotną poprawę, a kolorem czerwonym oznaczono klinicznie istotne pogorszenie jakości życia

a) Raportowane przez autorów

6.1.7. Bezpieczeństwo

Stosowanie IVO+AZA wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (AE) oraz AE prowadzących do zgonu. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie AE ogółem, AE ≥ 3 . st., AE prowadzących do

przerwania / czasowego przerwania leczenia, AE prowadzących do redukcji dawki IVO lub PLC, AE związanych z leczeniem (TRAE), TRAE ≥ 3 . st., ciężkich TRAE oraz TRAE prowadzących do zgonu (Tabela 15).

Analiza profilu bezpieczeństwa w zakresie szczegółowych AE wskazuje, że w grupie IVO+AZA istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia zapań, osłabienia i zakażeń dowolnego stopnia, natomiast znamienne częściej odnotowywano wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, ból stawów, kończyn i głowy, a także występowania krwaków dowolnego stopnia. Stosowanie IVO+AZA wiązało się również z wyższą częstością wybranych AE specjalnego zainteresowania w porównaniu z PLC+AZA, tj. wydłużenia odcinka QT oraz leukocytozy dowolnego stopnia. W przypadku pozostałych analizowanych szczegółowych AE, w tym ≥ 3 stopnia, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 16).

Tabela 15.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu AGILE

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	IVO+AZA	PLC+AZA	Porównanie		p ^a	Ref.	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]			
AE ogółem	01.10.2021	71/72 (99)	74/74 (100)	0,99 [0,95; 1,02]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd	[18]	
AE ≥ 3. st.	01.10.2021	66/72 (92)	71/74 (96)	0,96 [0,88; 1,04]	-0,04 [-0,12; 0,04]	bd	[18]	
Ciężkie AE	01.10.2021	49/72 (68)	62/74 (84)	0,81 [0,67; 0,98]	NNT = 7 [4; 49]	bd	[18]	
AE prowadzące do przerwania leczenia	30.06.2022	19/72 (26)	19/74 (26)	1,03 [0,59; 1,78]	0,01 [-0,14; 0,15]	bd	[24]	
AE prowadzące do czasowego przerwania leczenia	01.10.2021	38/72 (53)	30/74 (41)	1,30 [0,92; 1,85]	0,12 [-0,04; 0,28]	bd	[18]	
AE prowadzące do zgonu	30.06.2022	11/72 (15)	23/74 (31)	0,49 [0,26; 0,93]	NNT = 7 [4; 43]	bd	[24]	
AE prowadzące do redukcji dawki (IVO/PLC)	30.06.2022	13/72 (18)	6/74 (8)	2,23 [0,90; 5,54]	0,10 [-0,01; 0,21]	bd	[24]	
ogółem	01.10.2021	43/72 (60)	37/74 (50)	1,19 [0,89; 1,61]	0,10 [-0,06; 0,26]	bd	[18]	
TRAE	zw. z IVO/PLC	01.10.2021	28/72 (39)	22/74 (30)	1,31 [0,83; 2,06]	0,09 [-0,06; 0,24]	bd	[18]
	zw. z AZA	01.10.2021	42/72 (58)	38/74 (51)	1,14 [0,85; 1,53]	0,07 [-0,09; 0,23]	bd	[18]
TRAE ≥ 3. st.	01.10.2021	33/72 (46)	23/74 (31)	1,47 [0,97; 2,25]	0,15 [-0,01; 0,30]	bd	[18]	
Ciężkie TRAE	01.10.2021	16/72 (22)	10/74 (14)	1,64 [0,80; 3,38]	0,09 [-0,04; 0,21]	bd	[18]	
TRAE prowadzące do zgonu	01.10.2021	0/72 (0)	0/74 (0)	NE	NE	bd	[18]	

AE – zdarzenia niepożądane; TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; NE – niemożliwe do oszacowania

a) Raportowane przez autorów

Tabela 16.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu AGILE

Punkt końcowy	IVO+AZA	PLC+AZA	Porównanie		p ^a	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]		
AE hematologiczne dowolnego i ≥3 stopnia występujące u ≥ 10% pacjentów w którymkolwiek ramieniu						
Anemia	24/72 (33)	23/74 (31)	1,07 [0,67; 1,72]	0,02 [-0,13; 0,17]	bd	[24]
Anemia ≥3. st.	19/72 (26)	20/74 (27)	0,98 [0,57; 1,67]	-0,01 [-0,15; 0,14]	bd	[24]
Neutropenia	22/72 (31)	16/74 (22)	1,41 [0,81; 2,46]	0,09 [-0,05; 0,23]	bd	[24]
Neutropenia ≥3. st.	22/72 (31)	16/74 (22)	1,41 [0,81; 2,46]	0,09 [-0,05; 0,23]	bd	[24]
Trombocytopenia	21/72 (29)	14/74 (19)	1,54 [0,85; 2,79]	0,10 [-0,04; 0,24]	bd	[24]
Trombocytopenia ≥3. st.	18/72 (25)	14/74 (19)	1,32 [0,71; 2,45]	0,06 [-0,07; 0,19]	bd	[24]
Gorączka neutropeniczna	20/72 (28)	25/74 (34)	0,82 [0,50; 1,34]	-0,06 [-0,21; 0,09]	bd	[24]
Gorączka neutropeniczna ≥3. st.	20/72 (28)	25/74 (34)	0,82 [0,50; 1,34]	-0,06 [-0,21; 0,09]	bd	[24]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	10/72 (14)	6/74 (8)	1,71 [0,66; 4,47]	0,06 [-0,04; 0,16]	bd	[24]
Zmniejszenie liczby płytek krwi ≥3. st.	8/72 (11)	6/74 (8)	1,37 [0,50; 3,75]	0,03 [-0,07; 0,13]	bd	[24]
Zmniejszenie liczby neutrofili	9/72 (13)	5/74 (7)	1,85 [0,65; 5,25]	0,06 [-0,04; 0,15]	bd	[24]
Zmniejszenie liczby neutrofili ≥3. st.	9/72 (13)	5/74 (7)	1,85 [0,65; 5,25]	0,06 [-0,04; 0,15]	bd	[24]
Leukocytoza	8/72 (11)	2/74 (3)	4,11 [0,90; 18,71]	NNH = 11 [6; 380]	bd	[24]
AE niehematologiczne dowolnego i ≥3 stopnia występujące u ≥ 10% pacjentów w którymkolwiek ramieniu						
Nudności	32/72 (44)	29/74 (39)	1,13 [0,77; 1,66]	0,05 [-0,11; 0,21]	bd	[24]
Wymioty	30/72 (42)	20/74 (27)	1,54 [0,97; 2,45]	0,15 [-0,01; 0,30]	bd	[24]
Gorączka	27/72 (38)	32/74 (43)	0,87 [0,58; 1,29]	0,06 [-0,22; 0,10]	bd	[24]
Biegunka	26/72 (36)	29/74 (39)	0,92 [0,61; 1,40]	-0,03 [-0,19; 0,13]	bd	[24]
Zaparcia	23/72 (32)	39/74 (53)	0,61 [0,41; 0,90]	NNT = 5 [3; 20]	bd	[24]
Zapalenie płuc	17/72 (24)	24/74 (32)	0,73 [0,43; 1,24]	-0,09 [-0,23; 0,06]	bd	[24]
Zapalenie płuc ≥3. st.	16/72 (22)	22/74 (30)	0,75 [0,43; 1,30]	-0,08 [-0,22; 0,07]	bd	[24]
Wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie	16/72 (22)	5/74 (7)	3,29 [1,27; 8,51]	NNH = 6 [3; 23]	bd	[24]
Zmniejszenie apetytu	13/72 (18)	21/74 (28)	0,64 [0,35; 1,17]	-0,10 [-0,24; 0,03]	bd	[24]
Bezsennaść	13/72 (18)	9/74 (12)	1,48 [0,68; 3,26]	0,06 [-0,06; 0,17]	bd	[9]
Oslabienie	12/72 (17)	25/74 (34)	0,49 [0,27; 0,91]	NNT = 6 [4; 31]	bd	[24]
Ból stawów	11/72 (15)	4/74 (5)	2,83 [0,94; 8,47]	NNH = 10 [5; 1055]	bd	[9]
Duszność	11/72 (15)	10/74 (14)	1,13 [0,51; 2,50]	0,02 [-0,10; 0,13]	bd	[9]
Hipokaliemia	11/72 (15)	21/74 (28)	0,54 [0,28; 1,03]	-0,13 [-0,26; 0,001]	bd	[24]
Ból kończyn	11/72 (15)	4/74 (5)	2,83 [0,94; 8,47]	NNH = 10 [5; 1055]	bd	[9]
Krwiaki	10/72 (14)	1/74 (1)	10,28 [1,35; 78,25]	NNH = 7 [4; 24]	bd	[9]

Punkt końcowy	IVO+AZA	PLC+AZA	Porównanie		p ^a	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]		
Ból głowy	10/72 (14)	2/74 (3)	5,14 [1,17; 22,65]	NNH = 8 [5; 41]	bd	[9]
Ból pleców	9/72 (13)	3/74 (4)	3,08 [0,87; 10,93]	0,08 [-0,004; 0,17]	bd	[9]
Obrzęk obwodowy	9/72 (13)	17/74 (23)	0,54 [0,26; 1,14]	-0,10 [-0,23; 0,02]	bd	[24]
Zawroty głowy	9/72 (13)	4/74 (5)	2,31 [0,75; 7,17]	0,07 [-0,02; 0,16]	bd	[9]
Zmęczenie	9/72 (13)	10/74 (14)	0,92 [0,40; 2,14]	-0,01 [-0,12; 0,10]	bd	[9]
Świąd	9/72 (13)	4/74 (5)	2,31 [0,75; 7,17]	0,07 [-0,02; 0,16]	bd	[9]
Zakażenia	25/72 (35)	38/74 (51)	0,68 [0,46; 1,00]	NNT = 7 [4; 126]	bd	[24]
Zakażenia ≥3. st.	16/72 (22)	23/74 (31)	0,71 [0,41; 1,24]	-0,09 [-0,23; 0,05]	bd	[24]
Krwawienia	31/72 (43)	23/74 (31)	1,39 [0,90; 2,13]	0,12 [-0,04; 0,28]	bd	[24]
AE specjalnego zainteresowania dowolnego i ≥3 stopnia występujące u ≥ 10% pacjentów w którymkolwiek ramieniu						
Wydłużenie odcinka QT	21/72 (29)	9/74 (12)	2,40 [1,18; 4,88]	NNH = 5 [3; 24]	bd	[24]
Wydłużenie odcinka QT ≥3. st.	9/72 (13)	3/74 (4)	3,08 [0,87; 10,93]	0,08 [-0,004; 0,17]	bd	[24]
Zespół różnicowania	10/72 (14)	6/74 (8)	1,71 [0,66; 4,47]	0,06 [-0,04; 0,16]	bd	[24]
Leukocytoza	9/72 (13)	2/74 (3)	4,63 [1,03; 20,67]	NNH = 10 [5; 76]	bd	[24]

Data odcięcia danych: 30.06.2022

a) Raportowane przez autorów

6.2. Wyniki badania z rzeczywistej praktyki klinicznej

(IVO+AZA/DEC vs VEN+AZA/DEC)

W badaniu z rzeczywistej praktyki klinicznej Lachowiez 2025 odnotowano istotną statystycznie przewagę terapii IVO+AZA/DEC w porównaniu do VEN+AZA/DEC w zakresie odsetka EFS w 6 mies. obserwacji, a także w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących CR i całkowitą odpowiedź na leczenie lub całkowitą odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją płytek krwi (CR+CRi/p). Ponadto, w grupie IVO+AZA/DEC istotnie wyższy był odsetek pacjentów, których stan kliniczny pozwalał na zakwalifikowanie do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (Tabela 17).

W ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia w grupie IVO+AZA/DEC istotnie rzadziej raportowano gorączkę neutropeniczną ≥3. st., natomiast pozostałe AE występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Ponadto, w pierwszych 12 tyg. leczenia w grupie IVO+AZA/DEC w porównaniu z grupą VEN+AZA/DEC istotnie statystycznie rzadziej raportowano niezaplanowane wykorzystanie opieki w trybie nagłym. Wartość NNT = 4 wskazuje, że leczenie czterech pacjentów schematem IVO+AZA/DEC zamiast VEN+AZA/DEC pozwala zapobiec jednemu epizodowi takiego niezaplanowanego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (Tabela 18).

Tabela 17.
Wyniki skuteczności raportowane w badaniu Lachowiez 2025 [29]

Punkt końcowy	IVO+AZA/DEC	VEN+AZA/DEC	Porównanie		p ^a	p ^b
			RR / HR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
6-mies. EFS, %	55,8	38,4	HR = 0,782 [bd] ^a	-	0,006	0,015
CR, n/N (%)	77/181 (43)	26/99 (26)	RR = 1,62 [1,12; 2,35]	NNT = 7 [4; 20]	0,007	0,018
CR+CRi/p, n/N (%)	114/181 (63)	48/99 (48)	RR = 1,30 [1,03; 1,64]	NNT = 7 [4; 42]	0,019	0,075
Pacjenci kwalifikujący się do allo-HCT, n/N (%)	19/181 (11)	3/99 (3)	RR = 3,46 [1,05; 11,42]	NNT = 14 [8; 54]	0,029	0,028

Allo-HCT - allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych; CRi/p – całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją płytek krwi

a) Raportowane przez autorów;

b) Raportowane przez autorów, po skorygowaniu różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów (wiek pacjenta, stan sprawności (0–1 vs 2–4), ryzyko cytogenetyczne według klasyfikacji ELN z 2017 roku (korzystne vs pozostałe) oraz choroby hematologiczne w wywiadzie (nowotwory mielodysplastyczne, nowotwory mieloproliferacyjne, wtórna AML oraz mutacje związane z mielodysplazją)

Tabela 18.
Wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniu Lachowiez 2025 [29]

Punkt końcowy	IVO+AZA/DEC	VEN+AZA/DEC	Porównanie		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Szczegółowe AE występujące w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia					
Gorączka neutropeniczna ≥3. st.	3/181 (2)	8/99 (8)	0,21 [0,06; 0,76]	NNT = 16 [9; 135]	0,0082
Sepsa 3 st.	1/181 (1)	2/99 (2)	0,27 [0,03; 2,98]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,2541
Zakażenie ≥3. st.	3/181 (2)	2/99 (2)	0,82 [0,14; 4,83]	-0,004 [-0,04; 0,03]	0,8266
Zapalenie płuc ≥3. st.	0/181 (0)	0/99 (0)	NE	NE	bd
Neutropenia ≥3. st.	7/181 (4)	7/99 (7)	0,55 [0,20; 1,51]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,2397
Trombocytopenia ≥3. st.	8/181 (4)	7/99 (7)	0,63 [0,23; 1,67]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,3463
Leukocytoza ≥3. st.	1/181 (1)	1/99 (1)	0,55 [0,03; 8,65]	-0,005 [-0,03; 0,02]	0,6638
Zespół różnicowania 3 st.	1/181 (1)	0/99 (0)	1,65 [0,07; 40,09]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Inne					
Niezaplanowane wykorzystanie opieki w trybie nagłym w pierwszych 12 tyg. leczenia	70/181 (39)	70/99 (71)	0,55 [0,44; 0,69] ^a	NNT = 4 [3; 5]	0,001 ^b

AE – zdarzenia niepożądane; NE – niemożliwe do oszacowania;

a) Raportowane przez autorów

b) Raportowane przez autorów, po skorygowaniu różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów (wiek pacjenta, stan sprawności (0–1 vs 2–4), ryzyko cytogenetyczne według klasyfikacji ELN z 2017 roku (korzystne vs pozostałe) oraz choroby hematologiczne w wywiadzie (nowotwory mielodysplastyczne, nowotwory mieloproliferacyjne, wtórna AML oraz mutacje związane z mielodysplazją)

6.3. Wyniki porównania pośredniego (IVO+AZA vs VEN+AZA)

Wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych metodą meta-analizy sieciowej (NMA) i dostosowania populacji (MAIC), dostarczone przez Zamawiającego oraz opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym, obejmowały punkty końcowe z zakresu skuteczności [7, 8, 33–37]. Z tego względu na potrzeby niniejszej analizy uzupełniającą przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody Büchera, z uwzględnieniem możliwych do porównania i najczęściej występujących AE.

Szczegółowe informacje dotyczące porównań pośrednich znajdują się w Aneksie (Aneks B) oraz dokumentach źródłowych [7, 8, 33–37].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

--	--

--	--

[illegible]

[REDACTED]

[illegible]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie pośredniej przeprowadzonej metodą Büchera wykazano, że leczenie IVO+AZA wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich AE w porównaniu z terapią VEN+AZA. Dodatkowo pacjenci otrzymujący IVO+AZA rzadziej doświadczali gorączki neutropenicznej, zakażeń oraz zaparć. W odniesieniu do pozostałych ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między analizowanymi terapiami.

niemniej należy zaznaczyć, że wartości numeryczne w większości wskazywały na przewagę IVO+AZA nad VEN+AZA (Tabela 33).

Tabela 33.
Wyniki porównania pośredniego metodą Büchera dla terapii VEN+AZA vs PLC+AZA [18, 24, 38]

Punkt końcowy	IVO+AZA vs PLC+AZA (AGILE)			VEN+AZA vs PLC+AZA (VIALE-A)			IVO+AZA vs VEN+AZA
	IVO+AZA n/N (%)	PLC+AZA n/N (%)	RR [95%CI]	VEN+AZA n/N (%)	PLC+AZA n/N (%)	RR [95%CI]	RR [95%CI]
AE ogółem	71/72 (99) ^a	74/74 (100) ^a	0,99 [0,95; 1,02]	283/283 (100)	144/144 (100)	1,00 [0,99; 1,01]	0,99 [0,95; 1,03]
AE ≥3. stopnia	66/72 (92) ^a	71/74 (96) ^a	0,96 [0,88; 1,04]	279/283 (99)	139/144 (97)	1,02 [0,99; 1,06]	0,94 [0,86; 1,03]
Ciężkie AE	49/72 (68) ^a	62/74 (84) ^a	0,81 [0,67; 0,98]	235/283 (83)	105/144 (73)	1,14 [1,02; 1,27]	0,71 [0,57; 0,88]
AE prowadzące do przerwania leczenia	19/72 (26) ^b	19/74 (26) ^b	1,03 [0,59; 1,78]	68/283 (24)	29/144 (20)	1,19 [0,81; 1,75]	0,87 [0,44; 1,70]
AE prowadzące do czasowego przerwania leczenia	38/72 (53) ^a	30/74 (41) ^a	1,30 [0,92; 1,85]	204/283 (72)	82/144 (57)	1,27 [1,08; 1,48]	1,02 [0,70; 1,50]
Anemia	24/72 (33) ^b	23/74 (31) ^b	1,07 [0,67; 1,72]	78/283 (28)	30/144 (21)	1,32 [0,91; 1,92]	0,81 [0,44; 1,48]
Neutropenia	22/72 (31) ^b	16/74 (22) ^b	1,41 [0,81; 2,46]	119/283 (42)	42/144 (29)	1,44 [1,08; 1,92]	0,98 [0,52; 1,83]
Trombocytopenia	21/72 (29) ^b	14/74 (19) ^b	1,54 [0,85; 2,79]	130/283 (46)	58/144 (40)	1,14 [0,90; 1,44]	1,35 [0,71; 2,56]
Gorączka neutropeniczna	20/72 (28) ^b	25/74 (34) ^b	0,82 [0,50; 1,34]	118/283 (42)	27/144 (19)	2,22 [1,54; 3,21]	0,37 [0,20; 0,68]
Gorączka	27/72 (38) ^b	32/74 (43) ^b	0,87 [0,58; 1,29]	66/283 (23)	32/144 (22)	1,05 [0,72; 1,52]	0,83 [0,48; 1,43]
Zakażenia	25/72 (35) ^b	38/74 (51) ^b	0,68 [0,46; 1,00]	239/283 (84)	97/144 (67)	1,25 [1,11; 1,42]	0,54 [0,36; 0,82]
Zapalenie płuc	17/72 (24) ^b	24/74 (32) ^b	0,73 [0,43; 1,24]	65/283 (23)	39/144 (27)	0,85 [0,60; 1,19]	0,86 [0,46; 1,61]
Nudności	32/72 (44) ^b	29/74 (39) ^b	1,13 [0,77; 1,66]	124/283 (44)	50/144 (35)	1,26 [0,97; 1,64]	0,90 [0,56; 1,43]
Zaparcia	23/72 (32) ^b	39/74 (53) ^b	0,61 [0,41; 0,90]	121/283 (43)	56/144 (39)	1,10 [0,86; 1,40]	0,55 [0,35; 0,88]
Biegunka	26/72 (36) ^b	29/74 (39) ^b	0,92 [0,61; 1,40]	117/283 (41)	48/144 (33)	1,24 [0,95; 1,62]	0,74 [0,45; 1,22]

AGILE:

-mediana okresu obserwacji: a) bd (data odcięcia danych: 1.10.2021 r.), b) 28,6 mies. (data odcięcia danych: 30.06.2022 r.),

-mediana okresu interwencji: a) 7,84 mies. IVO+AZA, 3,19 mies. PLC+AZA (data odcięcia danych: 1.10.2021 r.); b) 10,8 mies. IVO+AZA, 3,2 mies. (data odcięcia danych: 30.06.2022 r.)

VIALE-A:

-mediana okresu obserwacji: 20,5 mies. (data odcięcia danych: 4.01.2020 r.); mediana okresu interwencji: 7,0 cykli VEN+AZA, 4,5 cykli PLC+AZA

6.4. Ocena EMA w ramach utrzymania statusu leku sierocego produktu leczniczego Tibsovo®

W 2023 r. Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych EMA (COMP, *Committee for Orphan Medicinal Products*) przeprowadził ocenę dla produktu leczniczego Tibsovo® pod kątem zasadności utrzymania statusu leku sierocego w leczeniu AML. Jednym z kryteriów wymaganych do przyznania i utrzymania statusu leku sierocego przez EMA jest wykazanie, że oceniana technologia lekowa przynosi istotną korzyść w porównaniu z dostępnymi i zadowalającymi metodami leczenia [33].

Z uwagi na dostępność terapii stosowanych w leczeniu populacji docelowej tj. VEN+AZA, podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki porównań pośrednich (NMA oraz MAIC). W toku oceny, COMP zgłosił zastrzeżenia dotyczące utrzymania statusu leku sierocego dla produktu leczniczego Tibsovo®, wskazując na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami w zakresie OS w przedstawionych porównaniach pośrednich [33].

W odpowiedzi na zgłoszone uwagi podmiot odpowiedzialny przedstawił dodatkowe wyjaśnienia, wskazując m.in., że badanie AGILE zostało zakończone przedwcześnie z zastosowaniem zasady „**early stopping based on efficacy**”, w związku z zaobserwowaną wyższą liczbą zgonów w ramieniu PLC+AZA w porównaniu z IVO+AZA (szczegółowo opisano w Rozdz. 5.1). Wczesne zakończenie badania, choć uzasadnione klinicznie, skutkowało zmniejszeniem liczebności próby i tym samym ograniczeniem precyzji oszacowań efektu leczenia, co przełożyło się na wyniki porównań pośrednich. Powyższe potwierdziły przeprowadzone analizy symulacyjne, które wykazały, że **uzyskanie istotnej statystycznie przewagi terapii IVO+AZA nad VEN+AZA w zakresie OS w porównaniach pośrednich byłoby możliwe**, [redacted], co odpowiadałoby liczebności próby wynoszącej około 330 pacjentów, podczas gdy w rzeczywistości liczebność pacjentów w AGILE była blisko dwukrotnie mniejsza (Rysunek 5, Rysunek 6) [33, 39].

Po rozpatrzeniu całości przedstawionych danych oraz przedłożonych wyjaśnień, COMP uznał, że produkt leczniczy Tibsovo® spełnia kryteria utrzymania statusu leku sierocego, w tym wykazuje istotną korzyść w leczeniu populacji docelowej w porównaniu z dostępnymi i zadowalającymi metodami leczenia, w tym terapią VEN+AZA [33].

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

7. Opracowania wtórne

Tabela 34.
Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych

Akronim	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Aiman 2023 [32]	Ocena skuteczności i tolerancji inhibitorów IDH w leczeniu AML	Populacja: Pacjenci z AML i mutacją IDH1 lub IDH2 Oceniane interwencje: IVO+AZA, IVO+CTH, IVO, ENA, ENA+AZA, ENA+AZA+VEN, ENA+CTH, OLU, OLU+AZA AZA Metodyka badań: Badania kliniczne (RCT / nRCT) Analiza danych: Jakościowa Przeszukane źródła danych (data przeszukania): Ovid Embase, Medline, Web of Science, Embase, clinicaltrials.gov (30.11.2022) Sponsor: Przegląd niezależny	Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów): 9 (1119) Główne wnioski: • Terapia IVO+AZA jest bezpieczna i skuteczna w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia	Krytycznie niska jakość
SLR-ITC [7, 8, 33–37]	SLR: Przegląd obecnych oraz nowych metod leczenia pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii indukcyjnej w I linii leczenia ITC: Ocena skuteczności IVO+AZA w porównaniu z innymi metodami leczenia pacjentów niekwalifikujących się do intensywnego chemioterapii indukcyjnej z nowo rozpoznaną AML i mutacją IDH1	Populacja: Pacjenci z AML w I linii leczenia, niekwalifikujący się do intensywnego chemioterapii indukcyjnej Oceniane interwencje: SLR: terapie celowane (IVO, VEN, ENA, GIL, VOL, GLA, BAR, TIP), immunoterapia (LEN, DUR, TAL, LIN, GO), chemioterapia (DEC, AZA, FLUGA, SAP, ATRA, LDAC, GRASPA, GUA), BSC ITC: IVO+AZA, VEN+AZA, LDAC, AZA, DEC, VEN+LDAC, GLA+LDAC Metodyka: Badania kliniczne (RCT / nRCT) Analiza danych: Ilościowa (NMA, MAIC) Przeszukane źródła danych (data przeszukania): Embase, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (19.10.2023), abstrakty konferencyjne opublikowane 1.01.2016-31.12.2021 oraz [redacted] na stronach: ESMO, ASCO, ISPOR, EHA, ASH; rejestry badań klinicznych [redacted], referencje opublikowanych przeglądów (przeszukiwanie ręczne), inne źródła (nieokreślono) Sponsor:	Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów): SLR: [redacted] (bd), ITC: 8 (2043) Główne wnioski SLR: • Terapie celowane w połączeniu z HMA wykazują najbardziej obiecujące wyniki w leczeniu AML • Spośród nowych terapii IVO i VEN w skojarzeniu z AZA wykazały najbardziej spójne i korzystne wyniki w zakresie wydłużenia OS • IVO+AZA jest jedyną terapią przebadaną specyficznie w populacji AML z mutacją IDH1, która wykazała istotną poprawę OS w porównaniu z AZA • Podczas leczenia AML terapią skojarzoną, należy uwzględnić dodatkową toksyczność • W odróżnieniu od innych badań nad terapiami skojarzonymi, badanie dla IVO+AZA vs AZA wykazało podobną częstość AE w obu grupach, a także zmniejszenie częstości powikłań infekcyjnych w grupie IVO+AZA, co może wynikać ze zwiększenia bezwzględnej liczby	Krytycznie niska jakość

Akronim	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
		Les Laboratoires Servier SAS	neutrofili obserwowanego podczas leczenia IVO+AZA Główne wnioski ITC: • Główne wnioski przedstawiono w Rozdz. 6.3	

IVO – iwosydenib, AZA -azacytydyna, LDCA – niskodawkowa cytarabina, DEC – decytabina, VEN – wenetoklaks, , FLUGA - fludarabina, cytarabina i filgrastym, SAP – sapacytabina, ATRA - kwas all-trans-retinowy, GRASPA - L-asparaginaza enkapsulowana w erytrocytach i eryaspaza; GUA – guadecytabina; LEN – lenalidomid; DUR – durwalumab; TAL – talakotuzumab; LIN – lintuzumab, GO - gemtuzumab ozogamycyny; ENA - enasydenib, GIL – gilterytynib; VOL – wolasertyb; GLA – glasdegib; BAR -barasertyb [AZD1152]; TIP – tipifarnib; BSC - leczenie podtrzymujące; OLU – olutasidenib, ESMO – European Society for Medical Oncology, ASCO – American Society of Clinical Oncology, ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, EHA – European Haematology Association, ASH – American Society of Haematology, CT – clinicaltrials.gov, ICTRP – International Clinical Trials Registry Platform, CTR EU – clinicaltrialsregister.eu, nRCT – badania nierandomizowane, RCT – badania randomizowane

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

8.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano przeszukania alertów i komunikatów dotyczących stosowania iwosydenibu (IVO), wenetoklaksu (VEN) oraz azacytydyny (AZA) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [40],
- Europejskiej Agencji Leków (EMA) [41],
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) [42].

Przeszukania alertów i komunikatów dokonano 22.06.2026 r. Nie odnaleziono nowych komunikatów oraz alertów bezpieczeństwa dla ww. substancji czynnych, nieuwzględnionych dotychczas w ChPL.

8.2. Raportowane działania niepożądane

Poniżej (Tabela 35, Tabela 36) przedstawiono zgłoszone do bazy WHO oraz FDA działania niepożądane (ADR, *adverse drug reaction*) związane ze stosowaniem IVO, AZA i VEN.

Dotychczas w bazie WHO odnotowano łącznie: 1 694 ADR dla IVO (lata 2017-2026), 22 812 ADR dla AZA (lata 1978-2026) oraz 49 636 ADR dla VEN (lata 2011-2026). Z kolei w bazie FDA odnotowano łącznie: 1 679 ADR dla IVO (lata 2018-2026), 24 305 ADR dla AZA (lata 1978-2026) oraz 23 569 ADR dla VEN (lata 2013-2026).

Tabela 35.
Działania niepożądane raportowane w bazie WHO (VigiBase), stan na 22.06.2026 r. [43]

Kategoria	IVO (2017-2026)	AZA (1978-2026)	VEN (2011-2026)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	173	8 099	10 107
Zaburzenia sercowe	72	1 148	2 103
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	6	68	139
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	19	78	383
Zaburzenia endokrynologiczne	7	46	91
Choroby oczu	31	134	670
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	362	3 094	6 567

Kategoria	IVO (2017-2026)	AZA (1978-2026)	VEN (2011-2026)
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	602	5 400	17 749
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	33	426	694
Zaburzenia układu odporności	17	314	914
Zakażenia i zarażenia	196	4 968	9 575
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	733	1 564	9 460
Badania laboratoryjne	402	3 385	8 748
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	106	1 099	3 274
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	142	634	2 358
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	213	2 183	5 915
Zaburzenia układu nerwowego	236	1 206	3 760
Ciąża, połóg i okołoporodowe	1	14	8
Problemy z produktem	13	85	125
Zaburzenia psychiczne	69	334	1 429
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	42	757	1 482
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	6	64	224
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	131	1 818	3 440
Choroby skóry i tkanki podskórnej	142	1 564	2 286
Okoliczności społeczne	10	72	283
Procedury chirurgiczne i medyczne	67	179	5 252
Choroby naczyniowe	36	725	1 662
Ogółem	1 694	22 812	49 636

Tabela 36.

Działania niepożądane raportowane w bazie *Adverse Events Monitoring System (AEMS) FDA*, stan na 3.09.2026 r. [44]

Kategoria	IVO (2018-2026) ^a	AZA (1978-2026)	VEN (2013-2026)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	768	2 690	4 197
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	607	8 334	7 230
Badania laboratoryjne	431	3 348	3 213
Zaburzenia żołądka i jelit	357	3 463	2 719
Zaburzenia układu nerwowego	258	1 948	1 759
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	216	8 110	7 600
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	199	4 130	4 033
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	151	8 399	9 021
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	146	2 829	2 029
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	141	816	856
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	138	1 416	972

Kategoria	IVO (2018-2026) ^a	AZA (1978-2026)	VEN (2013-2026)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	111	1 476	2 010
Procedury chirurgiczne i medyczne	83	303	645
Zaburzenia serca	81	1 955	2 007
Zaburzenia psychiczne	73	573	392
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	48	1 232	1 049
Zaburzenia naczyniowe	46	1 300	1 379
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	39	833	746
Zaburzenia oka	37	184	221
Zaburzenia układu immunologicznego	20	695	632
Zaburzenia ucha i błędnika	18	109	110
Problemy związane z produktem	15	66	12
Okoliczności społeczne	10	95	62
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7	78	100
Zaburzenia endokrynologiczne	4	87	69
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3	153	141
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1	23	10
Ogółem	1 679	25 289	23 569
Ciężkie działania niepożądane, w tym zgony	913	24 305	22 916
Zgony	126	9 282	5 672

a) Dla IVO przedstawiono dane raportowane w bazie dla „TIBSOVO”

9. Ograniczenia

- 1) W toku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję, tj. IVO+AZA, z wybranym komparatorem, tj. VEN+AZA. W związku z tym, na potrzeby oceny względnej efektywności klinicznej zastosowano metody porównania pośredniego, w tym NMA, MAIC oraz metodę Büchera. Należy podkreślić, że metody te charakteryzują się niższym poziomem wiarygodności niż porównania bezpośrednie, jednak stanowią powszechnie akceptowane techniki oceny względnej skuteczności w sytuacji braku badań *head-to-head*.
- 2) Główne wyniki dla IVO+AZA pochodzą z badania AGILE. Od momentu rozpoczęcia badania do protokołu wprowadzono łącznie 9 poprawek, z których kluczowe znaczenie miała zmiana pierwszorzędowego punktu końcowego z OS na EFS oraz przeniesienie OS do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Modyfikacji tej towarzyszyła również redukcja planowanej liczby próby oraz aktualizacja planu analizy statystycznej. Jako uzasadnienie zmiany wskazano ograniczoną wykonalność badania, wynikającą z trudności rekrutacyjnych związanych z ograniczoną liczebnością pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, a także z przewidywanym dopuszczeniem i rozpowszechnieniem schematu VEN+AZA, co mogło utrudniać randomizację do ramienia PLC+AZA. Choć EMA wskazała na ograniczenia tej modyfikacji, w tym brak jednoznacznej walidacji EFS jako surogatu OS w AML to uwzględniając zaślepienie badania, spójność wyników dla EFS i OS oraz analizy wrażliwości, uznała, że wyniki AGILE mogą stanowić podstawę oceny korzyści i ryzyka, a produkt Tibsovo® został dopuszczony do obrotu w UE.
- 3) W badaniu AGILE, w wyniku rekomendacji IDMC (niezależnego komitetu monitorującego dane i bezpieczeństwo badania), doszło do wcześniejszego zakończenia rekrutacji, co potencjalnie może zwiększać niepewność interpretacji wyników. Należy jednak podkreślić, że rekomendacja ta była związana z utrzymującą się przewagą kliniczną IVO+AZA względem PLC+AZA, obserwowaną w zakresie liczby zgonów, a nie z sygnałami bezpieczeństwa dotyczącymi IVO+AZA („**early stopping based on efficacy**”).
- 4) Podczas ekstrakcji danych z badania AGILE napotkano niewielkie rozbieżności w raportowanych wynikach pomiędzy różnymi źródłami w zakresie statusu RCTI / PTI, dla których nie udało się zidentyfikować przyczyny, co opisano w ramach AKL.

10. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVO+AZA w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej. Przeprowadzona analiza problemu decyzyjnego wykazała, że w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia właściwym komparatorem dla IVO+AZA w populacji docelowej jest VEN+AZA [3]. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o systematyczny przegląd literatury, zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. [1, 2], w ramach którego zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne fazy III (AGILE), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVO+AZA w porównaniu do PLC+AZA u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML i mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Badanie AGILE zostało ukierunkowane na ocenę EFS (I-rzędowy punkt końcowy).

Wyniki badania AGILE wskazują, że terapia IVO+AZA w porównaniu z PLC+AZA wydłuża zarówno OS, jak i EFS. Zaobserwowane różnice były nie tylko istotne statystycznie, ale zostały również ocenione przez EMA jako istotne klinicznie, co podkreśla znaczenie terapii w populacji pacjentów z AML i mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Wydłużenie EFS wskazuje na skuteczniejszą kontrolę przebiegu choroby, natomiast poprawa OS stanowi kluczowy dowód realnego wpływu leczenia na rokowanie pacjentów. Korzyści obserwowano również w zakresie odpowiedzi na leczenie. Terapia IVO+AZA wiązała się z wyższymi odsetkami ORR, CR, CR+CRi oraz CR+CRh, a także z większym odsetkiem pacjentów uzyskujących niezależność od transfuzji w podgrupie wyjściowo zależnej od transfuzji czerwonych krwinek lub płytek krwi. Co istotne TTR był porównywalny lub nawet krótszy w grupie IVO+AZA niż w grupie PLC+AZA, co sugeruje, że efekty leczenia IVO+AZA nie były osiągane kosztem opóźnienia odpowiedzi klinicznej. Z punktu widzenia praktyki klinicznej ma to szczególne znaczenie w populacji pacjentów z AML, u których szybkie uzyskanie kontroli choroby może decydować o przeżyciu oraz ograniczeniu powikłań związanych z chorobą i leczeniem wspomagającym. Jednocześnie odpowiedzi uzyskiwane w grupie IVO+AZA cechowały się wyraźnie dłuższą trwałością niż w ramieniu kontrolnym. Dla ORR mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w grupie IVO+AZA była ponad dwukrotnie dłuższa niż w grupie PLC+AZA (22,1 vs 9,2 mies.). Z kolei w przypadku CR oraz CR+CRh mediany DOR nie zostały osiągnięte w grupie IVO+AZA (w grupie PLC+AZA: 9,2–11,2 mies.), co wskazuje na utrzymywanie się odpowiedzi u znacznej części pacjentów leczonych IVO+AZA przez cały okres obserwacji. Wyniki te sugerują, że terapia IVO+AZA umożliwia nie tylko częstsze uzyskanie odpowiedzi, ale również bardziej długotrwałą kontrolę choroby. Dodatkowym argumentem przemawiającym za kliniczną wartością terapii IVO+AZA jest obserwowana poprawa jakości życia pacjentów. Chorzy leczeni IVO+AZA wykazywali istotną statystycznie oraz klinicznie poprawę ogólnego stanu zdrowia oraz zmniejszenie nasilenia zmęczenia ocenianego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w poszczególnych cyklach leczenia. Oznacza to, że korzyści w zakresie kontroli choroby

przekładały się również na odczuwalne przez pacjentów efekty kliniczne, co ma szczególne znaczenie w populacji pacjentów starszych i obciążonych chorobami współistniejącymi.

W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących IVO+AZA z VEN+AZA w populacji docelowej. Z tego względu ocenę względnej skuteczności i bezpieczeństwa obu schematów oparto na porównaniach pośrednich. W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki porównań wykonanych metodami NMA oraz MAIC w zakresie skuteczności, natomiast ocenę bezpieczeństwa uzupełniono porównaniem pośrednim metodą Büchera. Wyniki NMA wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVO+AZA i VEN+AZA w zakresie kluczowych punktów końcowych skuteczności, aczkolwiek porównanie to obarczone jest licznymi ograniczeniami, które dość istotnie wpływają na uzyskane wyniki. Po pierwsze, analiza została przeprowadzona w populacji pacjentów z AML niezależnie od statusu mutacji IDH1/2. Po drugie, liczebność badania AGILE była stosunkowo niewielka, gdyż rekrutację zakończono przedwcześnie z przyczyn etycznych (szczegóły opisano w dalszej części dyskusji), a zatem dostępne dane dla IVO+AZA nie miały wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic w tego typu analizie. Potwierdzają to wnioski z tzw. hipotetycznych analiz scenariuszowych NMA dla OS, które wykazały, że do uzyskania istotności statystycznej w tym porównaniu konieczne byłoby włączenie do badania AGILE około 330 pacjentów, podczas, gdy badanie zakończono po włączeniu około połowy tej liczby. Z kolei wyniki analizy rankingowej towarzyszącej NMA wskazują, że IVO+AZA ma najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj. EFS i OS. Dlatego odpowiedzią na ograniczenia NMA było uzupełniające porównanie pośrednie metodą MAIC, w którym wykazano istotną statystycznie korzyść IVO+AZA względem VEN+AZA w zakresie EFS w populacji ITT, [REDACTED]

[REDACTED]. Przewaga **IVO+AZA nad VEN+AZA została potwierdzona przez EMA**, która na podstawie wyników analiz pośrednich uznała zasadność utrzymania statusu leku sierocego dla produktu leczniczego Tibsovo® (jednym z kryteriów utrzymania tego statusu jest wykazanie przewagi nad istniejącymi terapiami w populacji docelowej).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również jedno badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzone w populacji docelowej (Lachowiec 2025). Wyniki tego badania stanowią istotne uzupełnienie danych z badania AGILE oraz porównania pośredniego, ponieważ wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii IVO + AZA/DEC nad schematem VEN + AZA/DEC w zakresie kluczowych punktów końcowych, w tym 6-miesięcznego EFS, odsetka pacjentów uzyskujących CR oraz CR + CRi/p, a także odsetka chorych kwalifikujących się do allo-HSCT. Co istotne, obserwowana w badaniu Lachowiec 2025 korzyść w zakresie EFS była numerycznie większa niż w badaniu AGILE (6-mies. EFS: 55,8% vs 39,9%), co może sugerować, że skuteczność terapii IVO + AZA/DEC obserwowana w praktyce klinicznej jest co najmniej spójna z wynikami badania rejestracyjnego, a potencjalnie nawet bardziej korzystna. Dane te, mimo niższego poziomu wiarygodności właściwego dla badań RWD, wspierają ocenę skuteczności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej.

Terapia IVO+AZA stanowi opcję o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz korzystniejszym niż VEN+AZA, co ma istotne znaczenie w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, a więc zwykle obciążonych gorszym stanem ogólnym i chorobami współistniejącymi. Profil bezpieczeństwa IVO+AZA był zasadniczo zbliżony do profilu PLC+AZA, o czym świadczy porównywalna częstość występowania AE ogółem, AE ≥ 3 . stopnia, AE prowadzących do redukcji dawki oraz TRAE, w tym TRAE ≥ 3 . stopnia, ciężkich i prowadzących do zgonu. Jednocześnie niższe ryzyko wystąpienia ciężkich AE oraz AE zakończonych zgonem w grupie IVO+AZA wydaje się odzwierciedlać wyższą skuteczność tej terapii i lepszą kontrolę choroby podstawowej. W grupie IVO+AZA częściej niż w ramieniu PLC+AZA obserwowano niektóre zdarzenia niepożądane (np. leukocytoza, wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, bóle stawów, kończyn i głowy oraz krwiaki dowolnego stopnia), jednak w większości miały one charakter łagodny lub umiarkowany oraz mogły być skutecznie monitorowane i kontrolowane w trakcie leczenia. Z kolei **wyniki porównania pośredniego pomiędzy IVO+AZA a VEN+AZA wskazują na istotnie niższą częstość ciężkich AE w grupie IVO+AZA, a także rzadsze występowanie gorączki neutropenicznej, zakażeń oraz zaparć dowolnego stopnia**. Korzystniejszy profil bezpieczeństwa został również potwierdzony w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Lachowiec 2025), gdzie u pacjentów leczonych IVO+AZA/DEC rzadziej niż u chorych leczonych VEN+AZA/DEC obserwowano gorączkę neutropeniczną ≥ 3 . stopnia w pierwszym mies. leczenia oraz nieplanowane korzystanie z opieki w trybie nagłym w ciągu pierwszych 12 tyg. terapii. **Jest to szczególnie istotne klinicznie, ponieważ ciężka neutropenia, infekcje i konieczność pilnych interwencji medycznych mogą znacząco wpływać na ciągłość leczenia, jakość życia pacjentów oraz obciążenie systemu ochrony zdrowia**. Dodatkowo poszerzona analiza bezpieczeństwa nie wykazała nowych sygnałów bezpieczeństwa nieuwzględnionych dotychczas w ChPL dla IVO oraz AZA. Podsumowując, dostępne dane wskazują, że terapia IVO+AZA charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa względem VEN+AZA w odniesieniu do ciężkich AE, gorączki neutropenicznej, zakażeń oraz potrzeby nieplanowanej opieki medycznej.

Badanie AGILE obarczone jest pewnymi ograniczeniami metodologicznymi, które obejmują m.in. zmiany protokołu w trakcie jego realizacji, w szczególności zmianę pierwszorzędowego punktu końcowego z OS na EFS, redukcję planowanej liczebności próby oraz aktualizację planu analizy statystycznej. Należy jednak zwrócić uwagę, że zmiany protokołu w tym zakresie były związane przede wszystkim z ograniczoną wykonalnością dalszego prowadzenia badania zgodnie z pierwotnymi założeniami. Badanie dotyczyło specyficznej, stosunkowo rzadkiej populacji pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, co samo w sobie stanowiło istotne wyzwanie rekrutacyjne. Dodatkowo, w trakcie realizacji badania następowały dynamiczne zmiany standardu leczenia w analizowanej populacji, związane przede wszystkim z rosnącym znaczeniem schematu VEN+AZA oraz oczekiwaną rejestracją tego leczenia, co mogło istotnie utrudniać rekrutację do badania ze względu na uzasadnione obawy wśród pacjentów przed randomizacją do ramienia PLC+AZA, co w sytuacji dostępności skuteczniejszej terapii mogło być postrzegane jako hazard moralny. W tym kontekście wybór EFS jako punktu pierwszorzędowego należy interpretować jako próbę dostosowania projektu badania do zmieniających się realiów klinicznych oraz

zapewnienia możliwości dalszej wiarygodnej oceny skuteczności terapii IVO+AZA, a nie jako działanie mające na celu selektywne wzmocnienie lub korzystniejsze przedstawienie wyników badania. Dzięki zastosowaniu EFS możliwe było zmniejszenie badanej próby, a także ograniczenie liczby pacjentów, która w wyniku randomizacji otrzymała leczenie PLC+AZA. Jednocześnie należy zauważyć, że EFS stanowi szczególnie istotny punkt końcowy w AML, ponieważ poza oceną progresji i zgonów uwzględnia również brak uzyskania remisji, a dodatkowo ogranicza wpływ kolejnych linii leczenia stosowanych po zakończeniu terapii badanej. Ma to znaczenie zwłaszcza w populacji pacjentów starszych i obciążonych chorobami współistniejącymi, u których dalsze decyzje terapeutyczne mogą istotnie wpływać na obserwowane OS i utrudniać ocenę rzeczywistego efektu badanej interwencji. Pomimo zgłoszonych przez EMA zastrzeżeń dotyczących braku pełnej walidacji EFS jako surogatu OS w AML, EMA uznała, że całokształt danych z badania AGILE, w tym spójność wyników dla EFS i OS, zaślepiiony charakter badania oraz wyniki analiz wrażliwości, są wystarczające do pozytywnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. W konsekwencji produkt leczniczy Tibsovo® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [18, 33]. Należy również podkreślić, że żadna z wiodących agencji HTA nie wydała negatywnej decyzji refundacyjnej dla terapii IVO+AZA [45–50], co pośrednio wskazuje, że dostępne dowody pochodzące z badania AGILE uznano za wystarczające do oceny wartości klinicznej terapii w populacji docelowej.

Kolejnym ograniczeniem wyników badania AGILE było wcześniejsze zakończenie rekrutacji pacjentów na podstawie rekomendacji IDMC. Rekomendacja ta została wydana po stwierdzeniu utrzymującej się nierównowagi w liczbie zgonów pomiędzy ramionami badania, z większą liczbą zgonów w grupie PLC+AZA niż w grupie IVO+AZA (**early stopping based on efficacy**). W konsekwencji IDMC uznał dalszą randomizację pacjentów do ramienia kontrolnego za trudną do uzasadnienia z etycznego punktu widzenia. Należy podkreślić, że decyzja o wcześniejszym zakończeniu rekrutacji stanowiła potwierdzenie, że stosowanie IVO+AZA jest dla pacjentów korzystniejsze niż stosowanie PLC+AZA. Jednocześnie, w celu zachowania integralności metodologicznej badania, utrzymano zaślepienie kluczowych członków zespołu badawczego bezpośrednio zaangażowanych w jego prowadzenie. Z perspektywy oceny technologii medycznych istotnym jest fakt, że wcześniejsze zakończenie rekrutacji było konsekwencją utrzymującej się przewagi klinicznej obserwowanej w ramieniu IVO+AZA względem PLC+AZA, a uzyskane wyniki pozostawały spójne pomiędzy kluczowymi punktami końcowymi. Tym samym, mimo że aspekt ten może mieć konsekwencje dla późniejszych analiz, w tym analiz pośrednich, jednocześnie wzmacnia przesłanki wskazujące na istotną klinicznie wartość terapii w populacji docelowej.

Pomimo wyżej opisanych ograniczeń należy podkreślić wysoką wiarygodność zewnętrzną badania AGILE w warunkach polskich. Z perspektywy oceny technologii medycznych istotne znaczenie ma fakt, że główne badanie kliniczne dla IVO+AZA (AGILE) było prowadzone również z udziałem polskich ośrodków klinicznych, a pacjenci z Polski byli rekrutowani w trzech ośrodkach: w Gdańsku, Wrocławiu i Warszawie [26]. Udział polskich pacjentów wzmacnia wiarygodność zewnętrzną i reprezentacyjność wyników badania w kontekście krajowej praktyki klinicznej. W ostatnim czasie w czasopiśmie naukowym pojawił się opis pojedynczego przypadku pacjentki leczonej w ośrodku we Wrocławiu, u której po

zastosowaniu IVO+AZA w ramach badania AGILE uzyskano długotrwałą odpowiedź, utrzymującą się przez ponad 6 lat [51].

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne potwierdzają wnioski płynące z niniejszej analizy klinicznej, wskazując, że terapia IVO+AZA stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną opcję leczenia u pacjentów z AML oraz obecną mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Dostępne dane wskazują, że dodanie IVO do AZA przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych, przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Szczególne znaczenie ma fakt, że IVO+AZA jest terapią ukierunkowaną molekularnie i ocenioną bezpośrednio w populacji zgodnej z zakresem niniejszej analizy, co wzmacnia wiarygodność wnioskowania dla ocenianej interwencji [32, 37].

Mając na uwadze przedstawione wyniki analizy klinicznej oraz utrzymujące się potrzeby zdrowotne pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, utrzymanie finansowania IVO+AZA ze środków publicznych w Polsce należy uznać za w pełni uzasadnione. Dostępne dane wskazują, że u pacjentów z mutacją IDH1 terapia IVO+AZA zapewnia większe korzyści kliniczne niż VEN+AZA przy jednocześnie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Utrzymanie refundacji IVO+AZA zapewni ciągłość dostępu do terapii celowanej, stosowanej już w praktyce klinicznej. Jest to szczególnie istotne w przypadku chorych, u których możliwości terapeutyczne są ograniczone, a dobór leczenia powinien uwzględniać zarówno skuteczność, jak i tolerancję terapii. Decyzja o kontynuacji finansowania pozwoli uniknąć luki terapeutycznej oraz utrzymać obecny standard opieki nad pacjentami z AML z mutacją IDH1 w Polsce.

11. Wnioski

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że IVO+AZA stanowi aktualnie najkorzystniejszą opcję terapeutyczną przeznaczoną dla dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej. W bezpośrednim porównaniu wykazano, że dodanie IVO do AZA przyczynia się do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od zdarzeń, a ponadto zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz niezależność od transfuzji u pacjentów wyjściowo zależnych od przetoczeń. Zastosowanie IVO+AZA związane było również z poprawą jakości życia pacjentów, przy jednoczesnym akceptowalnym i możliwym do kontrolowania profilu bezpieczeństwa w porównaniu do PLC+AZA.

W porównaniu pośrednim z dopasowaniem populacji (metoda MAIC) wykazano, że schemat IVO+AZA w porównaniu do schematu VEN+AZA zapewniał znamienne dłuższe przeżycie wolne od zdarzeń (w populacji ITT) [REDACTED] a w analizie porównawczej metodą Buchera potwierdzono, że w grupie leczonej schematem IVO+AZA istotnie statystycznie niższe było ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych, gorączki neutropenicznej, zakażeń oraz zaparć.

Wnioski pochodzące z porównań pośrednich są spójne z wynikami uzyskanymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Pacjenci otrzymujący terapię IVO+AZA/DEC w praktyce również uzyskiwali korzystniejsze efekty kliniczne niż chorzy leczeni schematem VEN+AZA/DEC. W grupie IVO+AZA/DEC obserwowano dłuższe przeżycie wolne od zdarzeń, częściej uzyskiwano odpowiedź na leczenie oraz stan umożliwiający przeprowadzenie allo-HSCT, a jednocześnie rzadziej raportowano zdarzenia niepożądane, w tym gorączkę neutropeniczną czy konieczność niezaplanowanej interwencji w trybie nagłym.

Przedłużenie refundacji IVO+AZA umożliwi utrzymanie dostępu do jedynej zarejestrowanej terapii ukierunkowanej molekularnie dla pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, zapewniając kontynuację osiągniętych korzyści klinicznych i utrzymanie obecnego standardu opieki.

12. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> (5.2.2024).
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (17.5.2017).
3. [Redacted]
4. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial*. 2019.
5. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostęp: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (19.2.2018).
6. Shea et al. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:j4008.
7. [Redacted]
8. [Redacted]
9. De Botton S, Montesinos P, Vives Polo S, Zarzycka E, Wang J, Riva M, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh S-P, Hui J, Gianolio DA, Patel PA, Recher C, Dohner H. (2023) Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. *JCO* 41(16_suppl):7012–7012.
10. De Botton et al. (2023) Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly-diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. 2023 ASCO Annual Meeting June 2-6 Chicago, IL, Abstract ID: 7012, Poster number: 142. Dostęp: <https://serviermedical.us/materials/AGILE%20Overall%20Survival%20Update%20ASCO2023%20poster%20FINAL%20MAY2023.pdf> (13.5.2026).
11. Botton S de, Montesinos P, Polo SV, Zarzycka E, Wang J, Riva M, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh S-P, Hui J, Gianolio DA, Patel P, Recher C, Döhner H. (2023) AML-469 Ivosidenib + Azacitidine vs Placebo + Azacitidine in Patients With Newly-Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Updated Long-term Efficacy and Safety Results From the AGILE Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S304.
12. DiNardo CD, Marchione D, Heuser M, Hui J, Gianolio D, Daigle S, Choe S, Patel P, De Botton S, Dohner H. (2023) Molecular Measurable Residual Disease in Patients with Newly Diagnosed m *IDH1* Acute Myeloid Leukemia Treated with Ivosidenib + Azacitidine. *Blood* 142(Supplement 1):4305–4305.
13. Dohner H., Montesinos P., Vives Polo S., Zarzycka E., Wang J., Bertani G., Heuser M., Calado R., Schuh A., Yeh S.-P., de la Fuente A., Cerchione C., Daigle S., Hui J., Pandya S., Gianolio D., Recher C., de Botton S. (2022) P557 Hematologic improvements with ivosidenib + azacitidine compared with placebo + azacitidine in patients with newly-diagnosed acute myeloid leukemia. *HemaSphere* 6(s3):878.
14. Dohner H, Montesinos P, Polo SV, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh S-P, Fuente A de la, Cerchione C, Daigle SR, Hui J, Pandya SS, et al. (2022) AML-295 AGILE: A Global, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ivosidenib + Azacitidine Versus Placebo + Azacitidine in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 22:S234.
15. Dohner H, Montesinos P, Vives Polo S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh S-P, Fuente Burguera A de la, Cerchione C, Daigle S, Hui J, Pandya SS, et al. (2022) Hematologic improvements with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *JCO* 40(16_suppl):7042–7042.
16. Döhner H., Montesinos P., Vives Polo S., Zarycka E., Wang J., Bertani G., Heuser M., Calado R.T., Schuh A.C., Yeh S.-P., de la Fuente A., Cerchione C., Daigle S.R., Hu J., Pandya S.C., Gianolio D.A., Recher C., de Botton S. Hematologic improvements with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. 2022 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL 3-7.06.2022. Dostęp: <https://www.asco.org/abstracts-presentations/208205/poster> (12.5.2026).
17. H. Döhner, P. Montesinos, S. Vives Polo, E. Zarzycka, J. Wang, M. Riva, M. Heuser, R. Calado, A., Schuh, S. Yeh, J. Hui, D. Gianolio, P. A Patel, Ch. Recher, S. De Botton. (2023) P490 Updated survival, blood count recovery and

- safety results from the AGILE study in patients with acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. *HemaSphere* 7(s3):827–828.
- 18.EMA. (2023) Assessment report - Tibsovo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf (9.4.2026).
 - 19.Fathi AT, Smith BD, Angiolillo A, Binder G, Hui J, Guo R, Cerchione C. (2023) AML-446 Time to Resolution of Myelosuppression and Associated Hospitalization in Patients With Newly-Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated With Ivosidenib (IVO) + Azacitidine (AZA) Compared to Placebo (PBO) + AZA. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S302.
 - 20.Fathi AT, Smith BD, Angiolillo A, Binder G, Vestin A, Hui J, Guo R, Cerchione C. (2025) Time to recovery from neutropenia in patients with newly diagnosed IDH-1 mutated acute myeloid leukemia receiving azacitidine and ivosidenib in the AGILE clinical trial. *Leukemia Research* 157:107925.
 - 21.Heuser et al. (2023) Abstract V608: Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly-diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. *Oncol Res Treat* 46(Suppl. 5):95.
 - 22.Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh S-P, Daigle SR, Hui J, Zhang V, Pandya SS, Gianolio DA, et al. (2021) AGILE: A Global, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ivosidenib + Azacitidine Versus Placebo + Azacitidine in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation. *Blood* 138(Supplement 1):697–697.
 - 23.Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh S-P, Daigle SR, Hui J, Pandya SS, Gianolio DA, Botton S de, et al. (2022) Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 386(16):1519–1531.
 - 24.Montesinos P, Marchione DM, Recher C, Heuser M, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Riva M, Calado RT, Schuh AC, Yeh S-P, Tron AE, Hui J, Gianolio DA, Choe S, et al. (2025) Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed IDH1-mutated AML. *Blood Advances* 9(20):5177–5189.
 - 25.Murthy V., Döhner H., Montesinos P., Vives Polo S., Zarzycka E., Heuser M., Recher C., de Botton S., Hui J., Gianolio D. (2023) BSH23- OR06 | AGILE: Ivosidenib+azacitidine versus placebo+azacitidine in patients with newly diagnosed AML with an IDH1 mutation. *Br J Haematol* 201(S1):7.
 - 26.NCT (2017). Raport z badania NCT03173248. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03173248> (9.4.2026).
 - 27.Schuh A. et al. (2022) P556 Changes in health-related quality of life in patients with newly-diagnosed acute myeloid leukemia receiving ivosidenib + azacitidine or placebo + azacitidine. *HemaSphere* 6:1–4130.
 - 28.Schuh A, Montesinos P, Recher C, Heuser M, Vives S, Zarzycka E, Riva M, Calado R, Yeh S-P, DiNardo C, Hossain M, Hui J, Gianolio D, Vestin A, Ding R, et al. (2025) CYP3A4 inhibitors (CYP3A4i) and myelosuppression in patients (Pts) with newly diagnosed mutant isocitrate dehydrogenase 1 (mIDH1) Acute Myeloid Leukemia (AML) in the phase 3 AGILE study. *Blood* 146(Supplement 1):3440–3440.
 - 29.Lachowiez CA, Smith BD, Ambinder AJ, Binder G, Angiolillo A, Potluri R, Papademetriou E, LeBlanc TW. (2025) Ivosidenib or venetoclax combined with hypomethylating agents in IDH1-mutated acute myeloid leukemia: a real-world study. *Blood Neoplasia* 2(4):100152.
 - 30.Smith BD, Lachowiez CA, Ambinder AJ, Binder G, Angiolillo A, Vestin A, Paglia R, Potluri R, Papademetriou E, LeBlanc TW. (2023) A Comparison of Acute Myeloid Leukemia (AML) Regimens: Hypomethylating Agents Combined with Ivosidenib or Venetoclax in Newly Diagnosed Patients with IDH1 Mutations: A Real-World Evidence Study. *Blood* 142(Supplement 1):971–971.
 - 31.Smith BD, Lachowiez CA, Ambinder AJ, Binder G, Angiolillo A, Potluri R, Papademetriou E, LeBlanc TW. (2024) Outcomes By Frailty in IC-Ineligible Newly Diagnosed AML - a Real-World Evidence Comparison By Treatment with Hypomethylating Agents + Ivosidenib or Venetoclax. *Blood* 144(Supplement 1):2855–2855.
 - 32.Aiman W, Ali MA, Basit MA, Omar Z, Suleman M, Hassan M, Jamil T, Anwar MS, Shafique Z, Dhanesar G, Faisal MS, Akerman MJ, Maroules M, Anwer F. (2023) Efficacy and tolerability of isocitrate dehydrogenase inhibitors in patients with acute myeloid leukemia: A systematic review of clinical trials. *Leukemia Research* 129:107077.
 - 33.EMA. Orphan Maintenance Assessment Report - Tibsovo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf (10.4.2026).
 - 34.Gil-Sierra MD, Mantopoulos T, Barouma I, Hauch O, Teng Z, Fernandez C, Corbet S, Schlueter M. (2024) Indirect Treatment Comparison of Ivosidenib and Other Therapies in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 144(Supplement 1):5196–5196.
 - 35.Gil-Sierra MD, Mantopoulos T, Barouma I, Hauch O, Teng Z, Fernandez C, Corbet S, Schlueter M. Indirect Treatment Comparison of Ivosidenib and Other Therapies in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. ASH 2024 (poster). Dostęp: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ASH2024/aula/-MON_5196_ASH2024.pdf (24.4.2026).
 - 36.Gil-Sierra MD, Mantopoulos T, Barouma I, Hauch O, Teng Z, Fernandez C, Corbet S, Schlueter M. (2025) Indirect treatment comparison of ivosidenib and other therapies in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Future Oncology* 21(17):2225–2235.

37. Heuser M, Fernandez C, Hauch O, Klivanov OM, Chaudhary T, Rives V. (2023) Therapies for acute myeloid leukemia in patients ineligible for standard induction chemotherapy: a systematic review. *Future Oncol.* 19(11):789–810.
38. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, et al. (2020) Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 383(7):617–629.
40. URPL. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/urpl> (7.9.2026).
41. EMA. European Medicines Agency. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> (7.9.2026).
42. FDA. U.S. Food & Drugs Administration. Dostęp: <https://www.fda.gov/> (7.9.2026).
43. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (29.8.2023).
44. FDA (2026). Adverse Events Monitoring System (AEMS) Public Dashboard for Drugs and Biologics. Dostęp: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> (3.9.2026).
45. NICE. (2024) Technology appraisal guidance - Ivosidenib with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia with an IDH1 R132 mutation. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta979> (23.1.2026).
46. SMC. (2024) Ivosidenib (Tibsovo®). Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivosidenib-tibsovo-full-smc2615/> (23.1.2026).
47. HAS. Avis sur les Médicaments: TIBSOVO (ivosidenib) - Leucémie aigüe myéloïde (LAM). Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3467526/fr/tibsovo-ivosidenib-leucemie-aigue-myeloide-lam (23.1.2026).
48. CADTH. Reimbursement Recommendation Ivosidenib (Tibsovo). Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0349_Final_Recommendation.pdf (23.1.2026).
49. G-BA. (2024) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin). Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6410/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_BAnz.pdf (23.1.2026).
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023) Ivosidenib (akute myeloische Leukämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. IQWiG Dostęp: <https://www.iqwig.de/projekte/g23-16.html> (23.1.2026).
51. Wróbel T, Kalicińska E. (2026) Long-term (74-month) efficacy and safety of ivosidenib and azacitidine in an elderly patient with mutated IDH1 acute myeloid leukemia: insights from a case report. *Postgraduate Medicine* 1–4.
52. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Döhner H, Récher C, Fiedler W, Yamamoto K, Wang J, Yoon S, Wolach O, Yeh S, Leber B, Esteve J, et al. (2024) Long-term follow-up of Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *American J Hematol* 99(4):615–624.
53. Jonas BA, DiNardo C, Fracchiolla N, Pristupa A, Ishizawa K, Jin J, Konopleva M, Ofran Y, Montesinos P, Kovacsovics T, Jang J, Kantarjian H, Duan Y, Potluri J, Werner M, et al. (2022) Use of CYP3A_i and impact on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study. *American J Hematol* 97(11):E422–E425.
54. Venditti A, Hou J-Z, Fenaux P, Jonas BA, Vrhovac R, Montesinos P, Garcia JS, Rizzieri D, Thirman MJ, Montez M, Liu Y, Katsetos J, Potluri J, Miller C, Pullarkat VA. (2022) Application of a Validated Composite Comorbidity Score Measuring Both Fitness and Cytogenetic Risk to Assess Outcomes in 1L AML Patients Who Received Venetoclax Plus Azacitidine in Viale-A. *Blood* 140(Supplement 1):8993–8995.

13. Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	11
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wyłączenia badań z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	13
Tabela 3.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	19
Tabela 4.	Mediany okresu obserwacji i interwencji w badaniu AGILE	24
Tabela 5.	Przeżycie wolne od zdarzeń raportowane w badaniu AGILE	26
Tabela 6.	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń w kolejnych punktach czasowych raportowane w badaniu AGILE	26
Tabela 7.	Przeżycie całkowite raportowane w badaniu AGILE	30
Tabela 8.	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w kolejnych punktach czasowych raportowane w badaniu AGILE	30
Tabela 9.	Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu AGILE	32
Tabela 10.	Odsetki pacjentów pozostających w remisji całkowitej w poszczególnych punktach czasowych raportowane w badaniu AGILE	33
Tabela 11.	Czas do osiągnięcia odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie raportowany w badaniu AGILE	33
Tabela 12.	Niezależność od transfuzji raportowana w badaniu AGILE	34
Tabela 13.	Negatywna mierzalna choroba resztkowa raportowana w badaniu AGILE u pacjentów z CR/CRi	34
Tabela 14.	Zmiana jakości życia oceniana przy użyciu narzędzia EORTC QLQ-C30 raportowana w badaniu AGILE	35
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu AGILE	36
Tabela 16.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu AGILE	37
Tabela 17.	Wyniki skuteczności raportowane w badaniu Lachowiez 2025 [29]	39
Tabela 18.	Wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniu Lachowiez 2025 [29]	39
		40
		40
		41
		41
		41
		42
		42
		42
		43
		43
		44
		44
		44
		45
Tabela 33.	Wyniki porównania pośredniego metodą Büchera dla terapii VEN+AZA vs PLC+AZA [18, 24, 38]	47
Tabela 34.	Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych	50
Tabela 35.	Działania niepożądane raportowane w bazie WHO (VigiBase), stan na 22.06.2026 r. [43]	52

Tabela 36.	Działania niepożądane raportowane w bazie <i>Adverse Events Monitoring System</i> (AEMS) FDA, stan na 3.09.2026 r. [44]	53
Tabela 37.	Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla interwencji (IVO+AZA)	68
Tabela 38.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji (IVO+AZA)	68
Tabela 39.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – przeszukanie dla interwencji (IVO+AZA)	69
Tabela 40.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej	69
Tabela 41.	Ocena wiarygodności badania AGILE	76
Tabela 42.	Ocena wiarygodności badania Lachowicz 2025 w skali NOS	80
Tabela 43.	Podsumowanie oceny wiarygodności badania Lachowicz 2025 w skali NOS	80
Tabela 44.	Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II)	81
Tabela 45.	Definicje punktów końcowych	82
Tabela 46.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	84
		91
Tabela 48.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora	93
Tabela 49.	Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) - przeszukanie aktualizacyjne dla komparatora (VEN+AZA)	95
Tabela 50.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase - przeszukanie aktualizacyjne dla komparatora (VEN+AZA)	95
Tabela 51.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library - przeszukanie aktualizacyjne dla komparatora (VEN+AZA)	96
Tabela 52.	Zestawienie badań włączonych do SLR-ITC	97
Tabela 53.	Badania wykluczone z aktualizacji SLR-ITC	99
Tabela 54.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	102
Tabela 55.	Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	106
Tabela 56.	Formularz do opisu charakterystyki badań randomizowanych	110
Tabela 57.	Formularz do opisu charakterystyki badań kohortowych	111
Tabela 58.	Formularz opisu charakterystyki opracowań wtórnych	113
Tabela 59.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	113
Tabela 60.	Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem	113
Tabela 61.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	114

SPIS RYSUNKÓW

		21
Rysunek 2.	Schemat badania AGILE [23]	23
Rysunek 3.	Przeżycie wolne od zdarzeń raportowane w badaniu AGILE – analiza w podgrupach [23]	29
Rysunek 4.	Przeżycie całkowite raportowane w badaniu AGILE – analiza w podgrupach [23]	31
		49
		49
		98

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Przeżycie wolne od zdarzeń raportowane w badaniu AGILE [23]	27
Wykres 2.	Przeżycie wolne od zdarzeń raportowane w badaniu AGILE wśród pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję do 24 tyg. [23].....	28
Wykres 3.	Przeżycie wolne od zdarzeń przy niepowodzeniu leczenia definiowanym jako nieuzyskanie CR, CRi lub stanu wolnego od białaczki w ocenie morfologicznej po 24 tyg. terapii [23]	28
Wykres 4.	Przeżycie całkowite raportowane w badaniu AGILE [24].....	31

Aneks A. Dodatkowe informacje do analizy klinicznej

A.1. Strategia wyszukiwania badań dla interwencji

Tabela 37.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla interwencji (IVO+AZA)

Lp.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania
#1	[redacted]	[redacted]
#2	[redacted]	[redacted]
#3	[redacted]	[redacted]
#4	[redacted]	[redacted]
#5	[redacted]	[redacted]
#6	[redacted]	[redacted]
#7	[redacted]	[redacted]
#8	[redacted]	[redacted]
#9	[redacted]	[redacted]
#10	[redacted]	[redacted]
#11	[redacted]	[redacted]
#12	[redacted]	[redacted]
#13	[redacted]	[redacted]
Data przeszukania: 19.06.2026		

Tabela 38.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji (IVO+AZA)

Lp.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania
#1	[redacted]	[redacted]
#2	[redacted]	[redacted]
#3	[redacted]	[redacted]
#4	[redacted]	[redacted]
#5	[redacted]	[redacted]
#6	[redacted]	[redacted]
#7	[redacted]	[redacted]
#8	[redacted]	[redacted]
#9	[redacted]	[redacted]
#10	[redacted]	[redacted]
#11	[redacted]	[redacted]
#12	[redacted]	[redacted]
Data przeszukania: 19.06.2026		

Tabela 39.

Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – przeszukanie dla interwencji (IVO+AZA)

Lp.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania
#1		
#2		
#3		
#4		
#5		
#6		
#7		
#8		
#9		
#10		
#11		
#12		
Data przeszukania: 19.06.2026		

Tabela 40.

Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki wyszukiwania (włączone)	Data ostatniego przeszukania ^a
Towarzystwa naukowe			
American Society of hematology (ASH) https://www.hematology.org/publications	Ivosidenib AND acute myeloid leukemia	28 (0)	12.05.2026
American Society of Clinical Oncology (ASCO) https://meetings.asco.org/abstracts-presentations	Ivosidenib + (acute myeloid leukemia)	25 (1)	12.05.2026
Rejestry i raporty z badań klinicznych			
FDA (https://www.fda.gov)	przeszukanie ręczne	nd (0)	12.05.2026
EMA (http://www.ema.europa.eu)	przeszukanie ręczne	nd (2)	12.05.2026
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	(Ivosidenib OR AG-120) AML OR acute myeloid leukemia studies with results	2 (0)	12.05.2026
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	(Ivosidenib OR AG-120) AND (AML OR acute myeloid leukemia) trials with results	0 (0)	12.05.2026
Inne			
Materiały dostarczone przez Zamawiającego	nd	nd (3)	nd

nd – nie dotyczy

a) ostatnie przeszukanie dodatkowych źródeł przeprowadzono 3.09.2026 r.; wyszukiwanie ograniczono do publikacji opublikowanych do 19.06.2026 r. Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, co wskazuje, że wyniki wyszukiwania pozostają aktualne na dzień 19.06.2026 r. W konsekwencji odstąpiono od zmiany wyników wyszukiwania.

A.2. Charakterystyka badań

AGILE
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVO+AZA w porównaniu z PLC+AZA, u pacjentów z nowo rozpoznaną AML i mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej
Kryteria włączenia
- Wiek ≥ 18 lat oraz spełnienie co najmniej jednego z kryteriów niekwalifikowania się do intensywnej chemioterapii spośród: - Wiek ≥ 75 lat; - Status sprawności wg ECOG = 2; - Poważna choroba serca (np. zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia, LVEF $\leq 50\%$ lub przewlekła stabilna dławica piersiowa); - Poważna choroba płuc (np. pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla $\leq 65\%$ lub natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa $\leq 65\%$); - Klirens kreatyniny < 45 ml/min; - Bilirubina $> 1,5 \times \text{GGN}$; - Jakakolwiek inna choroba współistniejąca, którą badacz uznał za niezgodną z możliwością zastosowania intensywnej chemioterapii musi zostać zatwierdzona przez monitora medycznego przed włączeniem pacjenta do badania; - Nieleczona wcześniej AML, zdefiniowana zgodnie z kryteriami WHO (pacjenci z chorobą pozaszpikową bez wykrywalnej AML w szpiku ani we krwi obwodowej nie kwalifikowali się do badania); - Mutacja IDH1 skutkująca substytucją R132C, R132G, R132H, R132L lub R132S określona przez centralne laboratorium (przy użyciu badawczego testu reakcji polimerazy łańcuchowej) w aspiracie szpiku kostnego (lub we krwi obwodowej, jeśli aspiratu nie uzyskano) - Status sprawności wg ECOG 0-2; - Odpowiednia czynność wątroby, potwierdzona parametrami: - stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy $\leq 2 \times \text{GGN}$ lub $< 3 \times \text{GGN}$ jeśli stężenie bilirubiny związane z zespołem Gilberta lub białaczką; - Aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa oraz fosfataza alkaliczna $\leq 3,0 \times \text{GGN}$, o ile nie uznano, że podwyższone wartości wynikają z białaczki; - Odpowiednia czynność nerek, potwierdzona jako stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 2,0 \times \text{GGN}$ lub klirens kreatyniny > 30 ml/min, obliczonym na podstawie wzoru Cockcroft–Gault'a; - Zgoda na seryjne pobieranie próbek krwi oraz szpiku kostnego; - Pacjent musi być zdolny do zrozumienia i wyrazić gotowość do podpisania formularza świadomej zgody; - Pacjent musi wyrazić zgodę na wypełnianie ocen jakości życia w trakcie leczenia w badaniu oraz w wyznaczonych punktach czasowych po zakończeniu badania; - Pacjentki w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy przed rozpoczęciem terapii badanej (kobiety w wieku rozrodczym definiuje się jako kobiety dojrzałe płciowo, które nie przeszły histerektomii, obustronnej ovariectomii ani podwiązania jajowodów lub które nie znajdują się w naturalnej menopauzie przez ≥ 24 kolejnych mies.). Kobiety w wieku rozrodczym, a także mężczyźni zdolni do reprodukcji oraz ich partnerki w wieku rozrodczym, muszą wyrazić zgodę na stosowanie dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji (w tym co najmniej jednej metody barierowej) od momentu podpisania świadomej zgody, przez cały okres trwania badania oraz przez 90 dni (zarówno kobiety, jak i mężczyźni) po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Wysoce skuteczne metody antykoncepcji definiuje się jako doustne hormonalne środki antykoncepcyjne, środki hormonalne w iniekcjach, plastry antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmaciczne, wewnątrzmaciczne systemy uwalniające hormony, obustronne podwiązanie jajowodów, prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym lub sterylizację partnera męskiego
Kryteria wykluczenia
- Kandydaci do intensywnej chemioterapii indukcyjnej AML; - Wcześniejsze leczenie AML (z wyj. nieonkologicznych terapii stabilizujących chorobę, tj. hydroksymocznik lub leukaferaza); - Otrzymanie leku hipometylującego w leczeniu zespołu mielodysplastycznego; - Wcześniejsze leczenie z powodu poprzedniej choroby hematologicznej, w tym badanym lekiem (randomizacja dozwolona po okresie „washout” wynoszącym co najmniej 5 okresów półtrwania leku od ostatniej dawki); - Wcześniejsze leczenie inhibitorem IDH1; - Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników leku AG-120 (IVO), PLC lub AZA; - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - Przyjmowanie silnych induktorów CYP3A4 lub leków będących wrażliwymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, chyba że możliwe jest ich zastąpienie innymi lekami w czasie ≥ 5 okresów półtrwania przed podaniem badanego leku; - Aktywne, niekontrolowane, uogólnione zakażenie grzybicze, bakteryjne lub wirusowe bez poprawy pomimo odpowiednich antybiotyków, leczenia przeciwwirusowego i/lub innego leczenia; - Wcześniejsza choroba nowotworowa inna niż zespół mielodysplastyczny lub nowotwór mieloproliferacyjny, chyba że pacjent pozostawał wolny od choroby przez co najmniej ≥ 1 rok przed rozpoczęciem leczenia w badaniu (z wyj. pacjentów z wywiadem / współistniejącym rakiem podstawnomórkowy / płaskonabłonkowy skóry, rakiem szyjki macicy in situ, rakiem piersi in situ lub przypadkowym histopatologicznym rozpoznaniem raka gruczołu krokowego); - Istotna, aktywna choroba serca w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, w tym niewydolność serca klasy III lub IV wg New York Heart Association, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową i/lub udar mózgu; - Skorygowany względem częstości akcji serca odstęp QT obliczony metodą Fridericia (QTcF) ≥ 470 ms lub jakkolwiek inny czynnik zwiększający ryzyko wydłużenia odstępu QT lub wystąpienia zaburzeń rytmu serca (np. niewydolność serca,

AGILE

- hipokaliemia, rodzinny wywiad zespołu wydłużonego odstępu QT). Udział w badaniu dozwolony u pacjentów z wydłużonym QTcF w przebiegu bloku odnogi pęczka Hisa;
13. Aktywne zakażenie wirusowe wywołane przez wirusa ludzkiego niedoboru odporności, wirusa zapalenia wątroby typu B/C, które nie może być kontrolowane leczeniem;
14. Pacjenci z dysfagią, zespołem krótkiego jelita, gastroparzą lub innym schorzeniem wpływającym na zdolność przyjmowania lub wchłaniania leków podawanych doustnie;
15. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi > 180 mmHg lub rozkurczowe > 100 mmHg);
16. Objawy kliniczne sugerujące aktywną białaczkę lub rozpoznaną białaczkę ośrodkowego układu nerwowego;
17. Natychmiastowe, zagrażające życiu, ciężkie powikłania białaczki, tj. niekontrolowane krwawienie, zapalenie płuc z hipoksją lub sepsa oraz/lub rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe;
18. Jakiegokolwiek inne schorzenie medyczne lub zaburzenie psychiczne, które zdaniem badacza może istotnie utrudniać zdolność pacjenta do wyrażenia świadomej zgody lub udział w badaniu;
19. Pacjenci, którzy przyjmują leki wydłużające odstęp QT, chyba że możliwe jest ich zastąpienie innymi lekami w czasie ≥ 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem dawkowania lub jeżeli możliwe jest odpowiednie monitorowanie stosowanych leków w trakcie badania.
20. Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia w wywiadzie

Populacja ^a		IVO+AZA	PLC+AZA
Liczebność populacji, N		72	74
Wiek w latach, mediana (zakres)		76,0 (58,0–84,0)	75,5 (45,0–94,0)
Płeć męska, n (%)		42 (58)	38 (51)
Rasa, n (%)	Azjatycka	15 (21)	19 (26)
	Kaukaska	12 (17)	12 (16)
	Afroamerykańska	0 (0)	2 (3)
	Inna lub nieznana	45 (62)	41 (55)
ECOG PS, n (%)	0	14 (19)	10 (14)
	1	32 (44)	40 (54)
	2	26 (36)	24 (32)
Historia choroby zgodnie z oceną badacza, n (%)	Pierwotna AML	54 (75)	53 (72)
	Ogółem	18 (25)	21 (28)
	Związana z leczeniem	2 (3)	1 (1)
	Przebyte zespoły mielodysplastyczne	10 (14)	12 (16)
	Przebyte nowotwory mieloproliferacyjne	4 (6)	8 (11)
	Inne	2 (3)	0 (0)
	AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi	16 (22)	24 (32)
Klasyfikacja WHO, n (%)	AML z cechami mielodysplastycznymi	28 (39)	26 (35)
	Nowotwory mieloidalne związane z leczeniem	1 (1)	1 (1)
	AML niesklasyfikowana inaczej	27 (38)	23 (31)
Typ mutacji IDH1, n (%)	R132C	45 (62)	51 (69)
	R132H	14 (19)	12 (16)
	R132G	6 (8)	4 (5)
	R132L	3 (4)	0 (0)
	R132S	2 (3)	6 (8)
	Typ dziki	1 (1)	0 (0)
	Brak danych	1 (1)	1 (1)
Mediana częstości allelu wariantowego mutacji IDH1 w aspiracie szpiku kostnego, % (zakres)		36,8 (3,1–50,5)	35,5 (3,0–48,5)
Status ryzyka cytogenetycznego, n (%)	Korzystne	3 (4)	7 (9)
	Pośrednie	48 (67)	44 (59)
	Niekorzystne	16 (22)	20 (27)
	Inny	3 (4)	1 (1)
	Nieznany	2 (3)	2 (3)

AGILE			
Mediana poziomu blastów w szpiku kostnym, % (zakres)		54,0 (20,0–95,0)	48,0 (17,0–100)
HMA, n (%)	AZA	72 (100)	74 (100)
Interwencja			
Schemat leczenia	IVO+AZA	PLC+AZA	
	IVO doustnie raz na dobę (około co 24h), w dawce 500 mg w każdym dniu 4-tyg. (28-dniowego) cyklu		PLC doustnie raz na dobę (około co 24h), w każdym dniu 4-tyg. (28-dniowego) cyklu
	AZA w dawce 75 mg/m ² /dobę podskórnie lub dożylnie przez pierwszy tydzień (7 dni) każdego 4 tygodniowego (28 dniowego) cyklu. Wymagano podawanie AZA przez pełne 7 dni, jednakże, zgodnie z praktyką obowiązującą w danej instytucji, dopuszczono schemat obejmujący 5 dni codziennego podawania AZA, następnie brak podania AZA w weekend oraz ponowne podanie AZA przez 2 kolejne dni na początku następnego tygodnia. O ile to możliwe, ten sam schemat dawkowania powinien być stosowany przez cały okres leczenia. Niezależnie od wyników laboratoryjnych AZA w 1 cyklu leczenia powinna być zawsze podawana w 100% dawce. Ponadto, w dniach, w których podawano IVO lub PLC oraz AZA, IVO lub PLC należało podać przed AZA.		
Dawkowanie			
	Leczenie kontynuowano do momentu nawrotu choroby, progresji choroby, niepowodzenia leczenia, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, potwierdzonej ciąży, wycofania zgody przez uczestnika, naruszenia protokołu, zgonu lub zakończenia badania. W przypadku przerwania leczenia AZA z powodu określonej w protokole toksyczności związanej z AZA, leczenie IVO lub PLC mogło być kontynuowane według uznania badacza oraz za zgodą monitora medycznego, pod warunkiem że pacjent znajduje się w stanie całkowitej remisji (CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją parametrów krwi (CRi, w tym CRp). Leczenie AZA mogło być kontynuowane w przypadku przerwania leczenia IVO/PLC, pod warunkiem że nie zostały spełnione kryteria nawrotu choroby ani jej progresji		
Okres interwencji, mediana (zakres) w mies.	Data odcięcia danych 18.03.2021: 5,98 (0,1-33,5) Data odcięcia danych 1.10.2021: 7,84 (0,1-40,0) Data odcięcia danych 30.06.2022: 10,8 (bd)	Data odcięcia danych 18.03.2021: 2,76 (0,1-19,8) Data odcięcia danych 1.10.2021: 3,19 (0,1-26,3) Data odcięcia danych 30.06.2022: 3,2 (bd)	
Okres obserwacji, mediana (zakres) w mies.	• Analiza główna (data odcięcia danych 18.03.2021 r.): 12,4 (bd) mies. • Analiza dodatkowa dla bezpieczeństwa (data odcięcia danych 1.10.2021 r.): bd • Analiza <i>post hoc</i> dla OS, TI i bezpieczeństwa (data odcięcia danych: 30.06.2022 r.): 28,6 (bd) mies.		
Kointerwencje	Wszystkie współistniejące stany chorobowe oraz powikłania związane z chorobą nowotworową leczone według uznania badacza, zgodnie z lokalnymi standardami opieki medycznej (m.in. leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, przeciwwzakaźne, przeciwwgorączkowe, preparaty krwio pochodne, profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa)		
Ocena wiarygodności			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Testowana hipoteza	Hipoteza wyższej skuteczności (<i>superiority</i>) terapii ocenianej w grupie eksperymentalnej (IVO+AZA) nad terapią ocenianą w grupie kontrolnej (PLC+AZA)		
Randomizacja	Randomizacja 1:1 z zastosowaniem zmiennych wielkości bloków oraz stratyfikacją według regionu geograficznego (USA i Kanada vs Europa Zachodnia vs Izrael vs Australia vs Japonia vs reszta świata) i statusu choroby (pierwotna vs wtórna AML)		
Ukrycie kodu alokacji	Tak, przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, <i>Interactive Response Technology</i>)		
Zaślepienie	Tak, badanie podwójnie zaślepienie (po osiągnięciu I-rzędowego punktu końcowego i wszystkich kluczowych II-rzędowych punktów końcowych badanie odślepiono w lipcu 2021 r.)		
Metoda analizy wyników	• Skuteczność: u wszystkich pacjentów zrandomizowanych (ITT, <i>Intent-to-Treat</i>) • Bezpieczeństwo: u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku		
Cross-over	Tak (po odślepieniu badania, wcześniej <i>cross-over</i> niedozwolony) jeśli profil korzyści do ryzyka przemawiał na korzyść grupy otrzymującej IVO+AZA, przydziały do grup badania zostały ujawnione ośrodkom i zespołom badania, a pacjentom spełniającym kryteria, którzy otrzymywali PLC+AZA, umożliwiono przejście na leczenie IVO+AZA		
Utrata z badania, n/N (%)	Spośród 72 pacjentów zrandomizowanych do IVO+AZA (data odcięcia danych 18.03.2021 r.): • 1/72 (1) pacjent został zrandomizowany, lecz nie otrzymał badanego leku, • 45/72 (63) pacjentów przerwało leczenie IVO z powodu: ○ AE 20/72 (28), ○ progresji choroby lub nawrotu 11/72 (15), ○ wycofania z badania 5/72 (7), ○ progresji klinicznej niepotwierdzonej oceną <i>International Working Group</i> 3/72 (4), ○ braku korzyści z leczenia po 24. tyg. 2/72 (3), ○ inne 4/72 (6), • 45/72 (63) przerwało leczenie AZA, z powodu: ○ AE 20/72 (28), ○ progresji choroby lub nawrotu 10/72 (14), ○ wycofania z badania 5/72 (7),	Spośród 74 pacjentów zrandomizowanych do PLC+AZA (data odcięcia danych 18.03.2021 r.): • 1/74 (1) pacjent został zrandomizowany, lecz nie otrzymał badanego leku, • 61/74 (82) pacjentów przerwało leczenie PLC z powodu: ○ AE 20/74 (27), ○ progresji choroby lub nawrotu 14/74 (19), ○ wycofania z badania 10/74 (14), ○ progresji klinicznej niepotwierdzonej oceną <i>International Working Group</i> 6/74 (8), ○ braku korzyści z leczenia po 24. tyg. 7/74 (9), ○ zgonu 1/74 (1), ○ inne 3/74 (4), • 61/74 (82) pacjentów przerwało leczenie AZA z powodu: ○ AE 20/74 (27),	

AGILE		
	- o progresji klinicznej niepotwierdzonej oceną <i>International Working Group</i> 4/72 (6), - o braku korzyści z leczenia po 24. tyg. 3/72 (4), - o inne 3/72 (4)	- o progresji choroby lub nawrotu 14/74 (19), - o wycofania z badania 10/74 (14), - o progresji klinicznej niepotwierdzonej oceną <i>International Working Group</i> 6/74 (8), - o braku korzyści z leczenia po 24. tyg. 7/74 (9), - o zgonu 1/74 (1), - o inne 3/74 (4)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania		Tak
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Niskie
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• I-rzędowy punkt końcowy: EFS • Kluczowe II-rzędowe punkty końcowe: OS, CR, CR+CRh, ORR, • Dodatkowe II-rzędowe punkty końcowe: CR+CRi, DOR (dla ORR, CR, CR+CRi, CR+CRh)^a, TTR (dla ORR, CR, CR+CRh, CR+CRi)^b, bezpieczeństwo i tolerancja leczenia, jakość życia, farmakokinetyka, niezależność od transfuzji oraz inne parametry skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnie świadczące o korzyści klinicznej IVO+AZA vs PLC+AZA W poprawce protokołu badania AGILE nr 5 z dnia 9 stycznia 2020 r., wdrożonej w momencie, gdy do badania włączono już 117 pacjentów, I-rzędowy punkt końcowy został zmieniony z OS na EFS, natomiast OS dodano jako kluczowy II-rzędowy punkt końcowy	
	• Odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi <i>International Working Group</i> dla AML oraz wytycznych <i>European LeukemiaNet</i> • Jakość życia oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L • Bezpieczeństwo oceniane według kryteriów NCI-CTCAE w wersji 4.03	
Metody oceny stosowane w badaniu		
Lokalizacja badania	Australia, Brazylia, Kanada, Chiny, Czechy, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Korea, Meksyk, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Tajwan, UK, USA	
Sponsor badania	Institut de Recherches Internationales Servier	

AOTMIT – Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji; AZA – azacytydyna; AML – ostra białaczka szpikowa; CR – całkowita remisja; CR+CRh – całkowita remisja lub całkowita remisja z częściową poprawą hematologiczną; CR+CRi – całkowita remisja lub całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną / płytek krwi (CRp); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; ECOG – Skala sprawności wg Wschodniej Kooperacyjnej Grupy Onkologicznej; GGN – górna granica normy, HMA – lek hipometylujący; IDH1 – dehydrogenaza izocytynianowa 1; IVO – iwosydenib; OS – przeżycie całkowite; PLC – placebo, TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; TI – niezależność od transfuzji; VEN – wenetoklaks; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

a) Do analizy post hoc (data odcięcia danych: 30.06.2022) włączono 148 pacjentów (IVO+AZA N=73, PLC+AZA N=75), z czego 2 pacjentów zostało zrandomizowanych po wykonaniu analizy głównej (data odcięcia danych: 18.03.2021)

b) W protokole badania raportowane jako DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie, DOOR – czas trwania całkowitej remisji; DOORh – czas trwania całkowitej remisji lub całkowitej remisji z częściową poprawą hematologiczną; DOORi – czas trwania całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną / płytek krwi; TTR – czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie, TTCR – czas do uzyskania całkowitej remisji, TTCRi – czas do uzyskania całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną / płytek krwi, TTCRh – czas do uzyskania całkowitej remisji lub całkowitej remisji z częściową poprawą hematologiczną

Lachowiec 2025

Retrospektywne badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world study*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVO w skojarzeniu z lekami hipometylującymi tj. AZA lub decytabiną (DEC) w porównaniu do VEN+AZA/DEC u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML i mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Badanie obejmowało pacjentów ze Stanów Zjednoczonych leczonych w ośrodkach akademickich i nieakademickich (*community settings*) w okresie od listopada 2021 r. do listopada 2022 r.

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 18 lat
2. Nowo zdiagnozowana AML z mutacją IDH1
3. Brak kwalifikacji do intensywnej chemioterapii w ocenie lekarza prowadzącego

Kryteria wykluczenia

1. Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia

Populacja	IVO+AZA/DEC	VEN+AZA/DEC
Liczebność populacji, N	181	99

Lachowicz 2025			
Wiek w latach, mediana (zakres)		61 (18-89)	65 (18-86)
Płeć męska, n (%)		123 (68)	60 (61)
Rasa, n (%)	Azjatycka	24 (13)	14 (14)
	Kaukaska	118 (65)	57 (58)
	Afroamerykańska	31 (17)	15 (15)
	Inna lub nieznana	8 (4)	13 (13)
ECOG PS, n (%)	0-1	143 (79)	71 (72)
	2-4	38 (21)	28 (28)
Historia choroby zgodnie z oceną badacza, n (%)	Pierwotna AML	bd	bd
	Ogółem	bd	bd
	Związana z leczeniem	bd	bd
	Wtórna AML		
	Przebyte zespoły mielodysplastyczne	bd	bd
	Przebyte nowotwory mieloproliferacyjne	bd	bd
	Inne	bd	bd
Klasyfikacja WHO, n (%)	AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi ^a	118 (65)	53 (54)
	AML z cechami mielodysplastycznymi	23 (13)	24 (24)
	Nowotwory mieloidalne związane z leczeniem	bd	bd
	AML niesklasyfikowana inaczej	bd	bd
	Nieznana	49 (27)	25 (25)
Typ mutacji IDH1, n (%)	R132C	39 (22)	19 (19)
	R132H	63 (35)	28 (28)
	R132G	41 (23)	28 (28)
	R132L	13 (7)	5 (5)
	R132S	2 (1)	2 (2)
	Typ dziki	bd	bd
	Brak danych	23 (13)	17 (17)
Mediana częstości allelu wariantowego (VAF) mutacji IDH1 w aspiracie szpiku kostnego, % (zakres)		bd	bd
Status ryzyka cytogenetycznego, n (%)	Korzystne	bd	bd
	Pośrednie	bd	bd
	Niekorzystne	bd	bd
	Inny	bd	bd
	Nieznany	bd	bd
Mediana poziomu blastów w szpiku kostnym, % (zakres)		35 (3-90)	37 (15-85)
HMA, n (%)	AZA	142 (78)	71 (72)
	DEC	39 (22)	28 (28)
Interwencja			
Schemat leczenia	IVO+AZA/DEC	VEN+AZA/DEC	
Dawkowanie	bd	Dawkowanie VEN+AZA/DEC było zróżnicowane pod względem liczby dni podania VEN w 1 cyklu leczenia, n (%): • ≤ 7 dni/cykl: 42 (42); • 8–21 dni/cykl: 31 (31); • 22–27 dni/cykl: 4 (4) pacjentów; • 28 dni/cykl (pełny schemat): 22 (22)	
Okres interwencji, mediana (zakres)	bd	bd	

Lachowiez 2025		
Okres obserwacji, mediana (zakres)	7,1 mies.	8,8 mies.
Kointerwencje	bd	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIID	
Utrata z badania, n (%)	0 (0)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	nd	
Ocena w skali NOS	9/9	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• I-rzędowy punkt końcowy: bd • Oceniane punkty końcowe: CR, CR/CRi, odsetek pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, EFS, wybrane parametry w zakresie bezpieczeństwa i tolerancji terapii oraz epizody wymagające pilnej opieki medycznej	
Metody oceny stosowane w badaniu	bd [Dane gromadzone i analizowane w sposób zanonimizowany. Lekarze nie posiadali informacji o tożsamości sponsora badania ani firmy zewnętrznej odpowiedzialnej za zbieranie danych, natomiast sponsor oraz firma zewnętrzna nie miały dostępu do danych identyfikujących lekarzy]	
Lokalizacja badania	USA	
Sponsor badania	Servier Pharmaceuticals LLC	

AOTMiT – Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji; AZA – azacytydyna; DEC – decytabina; ECOG – Skala sprawności wg Wschodniej Kooperacyjnej Grupy Onkologicznej; IDH1 – dehydrogenaza izocytrynianową 1; IVO – iwosydenib; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; VEN – wenetoklaks; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

a) Suma i odsetek obliczony na podstawie raportowanej liczby pacjentów z: fuzją RUNX1:RUNX1T1; CBFB::MYH11; DEK::NUP214; RBM15::MRTFA; BCR::ABL1; rearanżacją KMT2A; MECOM; NUP98; mutacją NPM1; CEBPA oraz AML z innymi zdefiniowanymi nieprawidłowościami genetycznymi

A.3. Ocena wiarygodności badań

A.3.1. Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 41.
Ocena wiarygodności badania AGILE

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	AGILE
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	IVO+AZA
Komparator:	PLC+AZA
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
I-rzędowy PK: EFS	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
HR [95% CI] = 0,33 [0,16; 0,69], p=0,002	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie:	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☒	Protokół badania
☒	Plan analizy statystycznej (SAP)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Sekwencja alokacji losowa dzięki zastosowaniu technologii interaktywnej odpowiedzi, randomizacja 1:1 z zastosowaniem zmiennych wielkości bloków oraz stratyfikacją według regionu geograficznego i statusu choroby	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy ramionami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (uczestnicy, badacze, sponsor oraz personel ośrodka badań klinicznych mający bezpośredni kontakt z uczestnikami zaślepieni względem przydziału leczenia)	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność leczenia oceniano zgodnie z intencją leczenia (ITT, <i>intent to treat</i>), tj. u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza skuteczności przeprowadzona u wszystkich pacjentów zrandomizowanych (ITT)	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	EFS oceniano jako czas od randomizacji do momentu niepowodzenia leczenia (tj. gdy pacjent nie osiągnął całkowitej remisji do 24. tygodnia), nawrotu choroby po remisji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze. Skuteczność oceniano na podstawie odpowiedzi na leczenie ocenianej przez badaczy zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi International Working Group dla AML oraz wytycznymi European LeukemiaNet	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy oceniany w obu ramionach zgodnie z definicją	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	W ramach poprawki nr 5 z 9 stycznia 2020 r. I-rzędowy punkt końcowy został zmieniony (z OS na EFS). Dane były jednak oceniane zgodnie z zaktualizowanym protokołem.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocena zgodna z protokołem	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

A.3.2. Ocena wiarygodności badania z rzeczywistej praktyki klinicznej

Tabela 42.
Ocena wiarygodności badania Lachowiez 2025 w skali NOS

Lachowiez 2025 [29]	
Dobór próby	
1. Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnej populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML i mutacją IDH1 niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii *
2. Dobór kohorty bez narażenia	a) z tej samej społeczności co narażona kohorta *
3. Stwierdzenie narażenia	b) ustrukturyzowany wywiad *- hematolodzy oraz onkolodzy kliniczni zostali zaproszeni do wypełnienia standaryzowanego formularza internetowego dla maksymalnie pięciu swoich pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania	a) tak *
Porównywalność	
1. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono pacjentów o zbliżonej charakterystyce *- wartości p wskazują na brak istotnych różnic między grupami za wyjątkiem odsetka pacjentów rasy kaukaskiej, AML z innymi zaburzeniami genetycznymi, AML związaną z mielodysplazją oraz zależnością od transfuzji czerwonych krwinek b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik *- wszyscy pacjenci z mutacją IDH1
Punkt końcowy	
1. Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem *- lekarze nie posiadali informacji o sponsorze badania ani o podmiocie trzecim odpowiedzialnym za gromadzenie danych; analogicznie, podmioty te nie znały tożsamości lekarzy biorących udział w badaniu
2. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy	a) tak *
3. Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów * (brak utraty pacjentów z badania)

Tabela 43.
Podsumowanie oceny wiarygodności badania Lachowiez 2025 w skali NOS

Badanie	Kategorie w skali NOS									
	Dobór pacjentów (maks. 4)				Porównywalność (maks. 2)		Punkty końcowe (maks. 3)			Suma (maks. 9)
Lachowiez 2025	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9

A.3.3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 44.
Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II)

Domena	Aiman 2023 [32]	SLR-ITC [7, 8, 33–37]
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Nie	Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo tak	Częściowo tak
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?	Nie	Tak
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	Nie	Tak
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak (RCT) Nie (NRSI)	Tak
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	Nie	Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	Nie	Tak
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	Tak	Tak
DOMENY KRYTYCZNE	>1 NIE	>1 NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE	>1 NIE	>1 NIE
JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU	Krytycznie niska	Krytycznie niska

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

A.4. Definicje punktów końcowych

Tabela 45.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
EFS	Czas od randomizacji do momentu niepowodzenia leczenia (tj. gdy pacjent nie osiągnął całkowitej remisji do 24. tygodnia), nawrotu choroby po remisji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze	AGILE
	Czas od daty randomizacji do momentu progresji choroby, niepowodzenia terapii (brak osiągnięcia CR lub zmniejszenia liczby blastów w szpiku kostnym do <5% po 6 cyklach terapii), potwierdzonego nawrotu choroby lub zgonu	VIALE-A
	Brak wystąpienia zdarzeń takich jak zgon, nawrót choroby lub niepowodzenie leczenia (brak CR do 24. tygodnia)	Lachowiez 2025
OS	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	AGILE, VIALE-A
CR	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję zdefiniowaną jako obecność <5% blastów w szpiku kostnym i brak pałeczek Auera, brak choroby pozaszpikowej, bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/\mu\text{l}$ (1000/ μl), liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/\mu\text{l}$ (100 000/ μl) oraz niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych	AGILE
	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję zdefiniowaną jako bezwzględna liczba neutrofili $>1 000/\mu\text{l}$, liczba trombocytów $>100 000/\mu\text{l}$, niezależność od transfuzji czerwonych krwinek oraz <5% blastów w szpiku kostnym	VIALE-A
	bd	Lachowiez 2025
CRh	Spełnienie wszystkich kryteriów CR, za wyjątkiem neutropenii i trombocytopenii jednocześnie, z bezwzględną liczbą neutrofili $>0,5 \times 10^9/\mu\text{l}$ (500/ μl) i liczbą płytek krwi $>50 \times 10^9/\mu\text{l}$ (50 000/ μl)	AGILE, VIALE-A
CRi	Spełnienie wszystkich kryteriów CR, z wyjątkiem utrzymującej się neutropenii, przy czym bezwzględna liczba neutrofili $< 1,0 \times 10^9/\mu\text{l}$ (1000/ μl), lub trombocytopenii, gdzie liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/\mu\text{l}$ (100 000/ μl); bez przetoczenia płytek krwi przez co najmniej 1 tydzień przed oceną choroby	AGILE
	Spełnienie wszystkich kryteriów CR, za wyjątkiem neutropenii (bezwzględna liczba limfocytów $<1000/\mu\text{l}$) lub trombocytopenii (liczba trombocytów $<100 000/\mu\text{l}$)	VIALE-A
CRi/p	bd	Lachowiez 2025
PR	Spełnienie wszystkich hematologicznych kryteriów CR; zmniejszenie odsetka blastów w szpiku kostnym o 5-25% oraz zmniejszenie wyjściowego (przed leczeniem) odsetka blastów w szpiku kostnym o co najmniej 50%	AGILE
ORR	Odsetek całkowitej remisji, całkowitej remisji z niepełną odbudową hematologiczną (w tym całkowita remisja z niepełną odbudową płytek krwi), częściowej remisji oraz stanu bez cech białaczki w ocenie morfologicznej	AGILE
DOR	Czas od pierwszego stwierdzenia CR, CR+CRi lub CR +CRh do potwierdzonego nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	AGILE
TTR	Czas od randomizacji do stwierdzenia CR, CR+CRi lub CR +CRh	AGILE
TI	≥ 56 dni bez transfuzji w trakcie leczenia w badaniu oraz dodatkowe 28 dni, do momentu wystąpienia jednego z następujących zdarzeń (w zależności od tego, które nastąpiło wcześniej): progresji choroby, potwierdzonego nawrotu, zgonu lub daty odcięcia danych	AGILE
	Brak transfuzji przez ≥ 56 dni w okresie pomiędzy 1. dniem leczenia a 30. dniem po zaprzestaniu leczenia	VIALE-A

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
MRD(-)/neg	Za pacjentów z ujemnym wynikiem w zakresie mierzalnej choroby resztkowej uznawano osoby, u których stwierdzono zmniejszenie częstości allelu wariantowego wszystkich wyjściowych mutacji innych niż mutacje DNMT3A, TET2 i ASXL1 do poziomu poniżej 0,1%, a jednocześnie nie obserwowano nowych, pojawiających się mutacji o częstości allelu wariantowego przekraczającej 0,5% (ocena przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji)	AGILE
Jakość życia	Zmiana względem wartości wyjściowej oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30	AGILE
Bezpieczeństwo	Oceniane wg NCI-CTCAE w wersji 4.03	AGILE, VIALE-A
	bd	Lachowiez 2025
Niezaplanowane wykorzystanie opieki w trybie nagłym	Korzystanie z oddziału ratunkowego lub hospitalizacja w trybie stacjonarym	Lachowiez 2025

A.5. Badania wykluczone

Tabela 46.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Bhagnani 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Ivosidenib with or without hypomethylating agent in IDH1-mutated AML: Real-world evidence to inform frontline therapy	Blood. 2025;146:6963-6964
2.	Bhatt 2022	Typ publikacji	Opis ograniczeń badania AGILE	The AGILE trial of ivosidenib plus azacitidine versus azacitidine alone: How many limitations is too many?	Transl Oncol. 2022 Nov;25:101523. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101523. Epub 2022 Sep 2.
3.	Boddu 2017	Typ publikacji	Edytorial	Therapeutic targeting of isocitrate dehydrogenase mutant AML	Expert Opin Investig Drugs. 2017 May;26(5):525-530. doi: 10.1080/13543784.2017.1317745. Epub 2017 Apr 19.
4.	Braitsch 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-world experience with IDH inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: A german multicenter analysis with a focus on differentiation syndrome	Blood. 2025;146:2846-2847
5.	Chen 2023	Metodyka	Inhibitory IDH rozpatrywane łącznie, brak osobnych wniosków dla IVO+AZA	Efficacy and safety of FDA-approved IDH inhibitors in the treatment of IDH mutated acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis	Clin Epigenetics. 2023 Jul 11;15(1):113. doi: 10.1186/s13148-023-01529-2.
6.	Chifotides 2020	Interwencja	Brak IVO+AZA	Outcome of patients with IDH1/2-mutated myeloproliferative neoplasm AML in the era of IDH inhibitors	Blood Advances. 2020;4:5336-5342
7.	De Botton 2022	Punkty końcowe	Charakterystyka molekularna odpowiedzi na leczenie oraz nawrotu choroby u pacjentów leczonych IVO+AZA w badaniu AGILE	Molecular characterization of clinical response in newly-diagnosed acute myeloid leukemia patients treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine	Hemasphere. 2022;6:644-645. DOI:10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8
8.	De Botton 2022	Punkty końcowe	Charakterystyka molekularna odpowiedzi na leczenie oraz nawrotu choroby u pacjentów leczonych IVO+AZA w badaniu AGILE	Molecular characterization of clinical response in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine	J Clin Oncol 40, 7019-7019(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7019

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
9.	DiNardo 2018	Typ publikacji	List do edytora	Ivosidenib in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia.	N Engl J Med. 2018 Sep 20;379(12):1186. doi: 10.1056/NEJMc1809507.
10.	Dohner 2022	Punkty końcowe	Charakterystyka molekularna odpowiedzi na leczenie oraz nawrotu choroby u pacjentów leczonych IVO+AZA w badaniu AGILE	Molecular Characterization of Clinical Response and Relapse in Patients with IDH1m ND-AML Treated with Ivo+AZA in the AGILE Study	Blood. 2022;140:539-542
11.	Dombret 2024	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD (brak publikacji pełnotekstowej)	Treatments and Outcomes of Adult Patients with AML in the Real-Life - First Report of the French Observational ALFA-PPP Study	Blood. 2024;144:2424
12.	Espinoza-Gutarra 2026	Metodyka	Inhibitory kinazy tyrozynowej analizowane łącznie (brak wyników dla IVO+AZA)	Health Disparities in Acute Myeloid Leukemia Patients Undergoing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy Targeting FLT3, IDH1, or IDH2	Blood Lymphat Cancer. 2026;16:559759
13.	EUCTR2016-004907-30-ES 2017	Punkty końcowe	Brak wyników	A Phase 3 study to test the AG-120 in combination with Azacitidine in comparison with the use of Azacitidine alone in patients = 18 Years of Age with previously untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004907-30-ES
14.	Fernandez 2019	Punkty końcowe	Brak wyników	AGILE: a phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib in combination with azacitidine in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation	Blood 2019; 134 (Supplement_1): 2593. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-123045
15.	Gil-Sierra 2022	Typ publikacji	List do edytora	Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated AML.	N Engl J Med. 2022 Jun 30;386(26):2535-2536. doi: 10.1056/NEJMc2206489.
16.	Goodman 2022	Typ publikacji	List do edytora	Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated AML.	N Engl J Med. 2022 Jun 30;386(26):2536. doi: 10.1056/NEJMc2206489.
17.	Grinblatt 2023	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD (brak publikacji pełnotekstowej)	Treatment Patterns and Outcomes of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) from 2013 to 2022: A Connect A® Myeloid Registry Study	Blood. 2023;142:593
18.	Hiramatsu 2026	Metodyka	Przegląd narracyjny dotyczący japońskich pacjentów włączonych do badania AGILE	A narrative review of mutant isocitrate dehydrogenase AML in Japan based on experience with ivosidenib in AGILE	Int J Hematol. 2026 Apr;123(4):509-515. doi: 10.1007/s12185-026-04175-5
19.	Javed 2025	Typ publikacji	Przeglądy systematyczny opublikowany w formie abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Efficacy of novel agents in the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: A systematic review and meta-analysis	Blood. 2025;146:6934-6935

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
20.	Kelsten 2023	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD (brak publikacji pełnotekstowej)	Financial Toxicity and Quality of Life in Patients Taking Oral Therapy for Hematologic Malignancies	Blood. 2023;142:7413
21.	Killock 2022	Typ publikacji	Streszczenie badania klinicznego AGILE	Ivosidenib combination improves OS.	Nat Rev Clin Oncol. 2022 Jul;19(7):427. doi: 10.1038/s41571-022-00644-y.
22.	Lin 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-world practice patterns of IDH inhibitors and outcomes of on-label IDH inhibitor use for Acute Myeloid Leukemia in the United States	Blood. 2025;146:1614-1615
23.	Liwski 2026	Typ publikacji	Opis przypadku	Marked Bone Marrow Eosinophilia Post-Azacitidine + Ivosidenib Treatment for Acute Myeloid Leukemia	International Journal of Laboratory Hematology (2026): 1–3
24.	Martinez-Cuadron 2023	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD (brak publikacji pełnotekstowej)	Treatment Outcomes in Unfit Patients with Newly Acute Myeloid Leukemia According to IDH1 Mutational Status: Real World Evidence from the Pethema Epidemiologic Registry	Blood. 2023;142:4223
25.	Megherea 2021	Interwencja	Inhibitory IDH w monoterapii (IVO, ENA) analizowane łącznie	Real-world assessment of isocitrate dehydrogenase inhibitor-associated differentiation syndrome.	Leuk Lymphoma. 2021 Dec;62(13):3219-3225. doi: 10.1080/10428194.2021.1957868. Epub 2021 Jul 27.
26.	Montesinos 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	Agile: phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib in combination with azacitidine in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia and an IDH1 mutation	Hemasphere. 2020;4:850-851. https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000404
27.	Montesinos 2022	Typ publikacji	List do edytora	Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated AML. Reply.	N Engl J Med. 2022 Jun 30;386(26):2536-2537. doi: 10.1056/NEJMc2206489.
28.	NA 2022	Typ publikacji	Streszczenie wystąpienia konferencyjnego	IDH-Mutated AML: Beyond Enasidenib and Ivosidenib Monotherapy: Highlights From SOHO 2021.	J Adv Pract Oncol. 2022 Jan;13(Suppl 1):12-14. doi: 10.6004/jadpro.2022.13.1.11. Epub 2022 Feb 2.
29.	NA 2022	Typ publikacji	Streszczenie badania AGILE z komentarzami ekspertów	Ivosidenib Boosts OS with Azacitidine in AML.	Cancer Discov. 2022 Jul 6;12(7):1602-1603. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2022-0035.
30.	NA 2024	Typ publikacji	Praca przeglądowa	Ivosidenib (tibsovo) in the first-line treatment of acute myeloid leukaemia with an IDH1 mutation	Prescrire International. 2024;33:285-288

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
31.	NCT02677922 2016	Interwencja	Randomizowana część badania dotyczy enasidenibu+AZA w porównaniu z AZA	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Two Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine in Participants With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Harboring IDH Mutations Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02677922
32.	Nier 2025	Typ publikacji	Publikacja opisująca zaangażowanie pacjentów w opracowanie badania ALIDHE	Patient involvement in the design of ALIDHE: a study of ivosidenib-azacitidine in newly diagnosed IDH1 mutant AML.	Future Oncol. 2025 Dec;21(29):3713-3719. doi: 10.1080/14796694.2025.2587002. Epub 2025 Nov 19.
33.	Pardee 2020	Interwencja	Pacjenci z AML w 1L leczeni HMA (AZA lub DEC)	Treatment patterns and outcomes of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) treated with hypomethylating agents (HMA) in the united states (US)	Blood. 2020;136:14-16
34.	Parisi 2022	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla pacjentów leczonych IVO+AZA w 1L leczenia	Dermatologic adverse events associated with IDH inhibitors ivosidenib and enasidenib for the treatment of acute myeloid leukemia.	Leuk Res. 2022 Dec;123:106970. doi: 10.1016/j.leukres.2022.106970. Epub 2022 Oct 22.
35.	Peterlin 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real life study of ivosidenib in either monotherapy or combined with azacitidine for first line mutant IDH1 AML: A study from the french AML intergroup ALFA/filo	Blood. 2025;146:1658-1659
36.	Qureshi 2025	Metodyka	linhitory IDH rozpatrywane łącznie, brak osobnych wniosków dla IVO+AZA	Meta-analysis of Therapeutic Approaches in Acute Myeloid Leukemia: Unveiling Trends and Predictors of Treatment Response	American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 2025;48:242-256
37.	Russo 2024	Punkty końcowe	Brak wyników dla analizowanych punktów końcowych	Association between Targeted Therapy and Survival in Patients with AML	Blood. 2024;144:4238
38.	Sahasrabudhe 2021	Metodyka	Badanie RWD porównujące intensywną chemioterapię z nieintensywną terapią celowaną	Effect of high intensity chemotherapy vs targeted therapy on survival in AML patients aged 60-75	Blood. 2021;138:4125
39.	Sahasrabudhe 2021	Metodyka	Badanie RWD porównujące intensywną chemioterapię z nieintensywną terapią celowaną	Effect of induction intensity on survival in patients with acute myeloid leukemia	J Clin Oncol 39, e19004-e19004(2021). DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e19004
40.	Sahasrabudhe 2022	Metodyka	Badanie RWD porównujące intensywną chemioterapię z nieintensywną terapią celowaną	Survival, response rates, and post-transplant outcomes in patients with Acute Myeloid Leukemia aged 60-75 treated with high intensity chemotherapy vs. lower intensity targeted therapy	Front Oncol. 2022 Oct 3;12:1017194. doi: 10.3389/fonc.2022.1017194. PMID: 36263213; PMCID: PMC9574198.

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
41.	Sahin 2018	Typ publikacji	List do edytora	Ivosidenib in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia.	N Engl J Med. 2018 Sep 20;379(12):1186. doi: 10.1056/NEJMc1809507.
42.	Shallis 2020	Typ publikacji	Komentarz	Complete, yet partial: the benefits of complete response with partial haematological recovery as an endpoint in acute myeloid leukaemia clinical trials	The Lancet Haematology. 2020;7:853-856
43.	Sidaway 2018	Typ publikacji	Streszczenie badania klinicznego obejmującego pacjentów z nawrotową / oporną AML leczonych IVO w monoterapii	Ivosidenib effective in IDH1-mutant AML.	Nat Rev Clin Oncol. 2018 Aug;15(8):472. doi: 10.1038/s41571-018-0057-4.
44.	Smith 2024	Punkty końcowe	Brak wyników dla analizowanych punktów końcowych	AML-691 Waiting for Mutational Test Results Does Not Delay Time to Treatment for Newly Diagnosed AML Ineligible for Intensive Chemo	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2024;24:S331
45.	Stein 2015	Typ publikacji	Praca przeglądowa	Molecularly targeted therapies for acute myeloid leukemia	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:579-83. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.579. PMID: 26637775.
46.	Stein 2018	Punkty końcowe	Brak wyników	AGILE: a phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib in combination with azacitidine in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation	J Clin Oncol 36, TPS7074-TPS7074(2018). DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS7074
47.	Stein 2021	Typ publikacji	Notatka z rozmowy/wywiadu	Idh inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2021;19:556-558
48.	Vyas 2025	Typ publikacji	Opis metodyki badania klinicznego ALDIHE	ALIDHE phase 3b study design: ivosidenib-azacitidine in adults with newly diagnosed IDH1 mutant acute myeloid leukemia.	Future Oncol. 2025 Dec;21(29):3721-3729. doi: 10.1080/14796694.2025.2567838. Epub 2025 Nov 15.
49.	Vyas 2025	Typ publikacji	Badanie fazy 3b (ALDIHE) opublikowane w formie abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	ALIDHE: An ongoing open-label phase 3b study investigating ivosidenib with azacitidine in clinical practice in adult patients with newly diagnosed mutant isocitrate dehydrogenase 1 (mIDH1) Acute Myeloid Leukemia (AML) ineligible for intensive induction chemotherapy (IC)	Blood. 2025;146:3443-3444
50.	Wang 2024	Metodyka	Meta-analiza sieciowa poprzedzona przeglądem niesystematycznym	Comparison of venetoclax and ivosidenib/enasidenib for unfit newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia and IDH1/2 mutation: a network meta-analysis	J Chemother. 2024 May;36(3):202-207. doi: 10.1080/1120009X.2023.2247200. Epub 2023 Aug 20.

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
51.	Wróbel 2026	Typ publikacji	Opis przypadku	Long-term (74-month) efficacy and safety of ivosidenib and azacitidine in an elderly patient with mutated IDH1 acute myeloid leukemia: insights from a case report.	Postgrad Med. 2026 May 10:1-4. doi: 10.1080/00325481.2026.2668750.
52.	Yun 2018	Typ publikacji	List do edytora	Ivosidenib in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia.	N Engl J Med. 2018 Sep 20;379(12):1186. doi: 10.1056/NEJMc1809507.
53.	Zeidan 2022	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-World Treatment Patterns and Transfusion Burden Among Newly Diagnosed Older Adults with Acute Myeloid Leukemia	Blood. 2022;140:3282-3283
54.	Zeidner 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-world overall survival in patients with Acute Myeloid Leukemia treated with ivosidenib plus azacitidine in the USA: Trinetx-based analysis	Blood. 2025;146:3401-3402

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

(typ i podtyp badania wg AOTMiT ^a)		(IIA)		(IIA)
Opis populacji ^a	Pacjenci z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej		Pacjenci z potwierdzoną AML, którzy nie kwalifikowali się do standardowej terapii indukcyjnej z powodu chorób współistniejących, wieku ≥ 75 lat lub obu tych czynników jednocześnie	
Rasa, n (%) ^a	• Azjatycka: 15 (21) • Kaukaska: 12 (17) • Afroamerykańska: 0 (0) • Inna lub nieznana: 45 (62)	• Azjatycka: 19 (26) • Kaukaska: 12 (16) • Afroamerykańska: 2 (3) • Inna lub nieznana: 41 (55)	• Azjatycka: 66 (23) • Kaukaska: 217 (76) • Afroamerykańska: 3 (1) • Inna lub nieznana: 0 (0)	• Azjatycka: 33 (23) • Kaukaska: 109 (75) • Afroamerykańska: 2 (1) • Inna lub nieznana: 1 (1)
Interwencja				
Dawkowanie ^a	IVO 500 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-28 + AZA podskórnie / dożylnie 75 mg/m ² w dniach 1-7 lub 1-5 oraz 8-9, co 28 dni, ≥6 cykli	PLC doustnie raz na dobę w dniach 1-28 + AZA podskórnie / dożylnie 75 mg/m ² w dniach 1-7 lub 1-5 oraz 8-9, co 28 dni, ≥6 cykli	VEN doustnie raz na dobę w dniach 1-28 rozpoczynając od stopniowego zwiększania dawki (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2. 400 mg w dniach 3-28, a następnie kontynuowano	PLC doustnie raz na dobę w dniach 1-28 rozpoczynając od stopniowego zwiększania dawki (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2. 400 mg w dniach 3-28), a następnie kontynuowano

B.4. Aktualizacja SLR–ITC

ITC 2024 wykorzystane na potrzeby niniejszej analizy zostało opracowane na podstawie SLR 2023, które nie spełniało kryteriów określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących aktualności danych [1], w związku z czym SLR 2023 został zaktualizowany 19.06.2026 r. Aktualizację przeprowadzono w zakresie odpowiadającym potrzebom analizy klinicznej tj. poszukiwano badań randomizowanych dla komparatora (VEN+AZA) w celu określenia, czy wymagana jest aktualizacja ITC 2024.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji SLR 2023 nie zidentyfikowano nowszych danych z badania VIALE-A oraz innych badań randomizowanych potencjalnie kwalifikujących się do włączenia do NMA lub MAIC. **W związku z brakiem nowszych danych naukowych, wyniki ITC 2024 należy uznać za aktualne na dzień składania wniosku.** Szczegóły związane z procesem aktualizacji danych zostały opisane poniżej.

B.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego przeprowadzono przeszukanie głównych źródeł informacji medycznej. Z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej, strategia została ukierunkowana na identyfikację dowodów naukowych dla komparatora (VEN+AZA) tj. nowszych danych z badania VIALE-A uwzględnionego w porównaniach pośrednich, jak i identyfikację randomizowanych badań klinicznych potencjalnie kwalifikujących się do włączenia do tych porównań, które nie były opublikowane w czasie ostatniej aktualizacji przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego, stanowiącego podstawę do wykonania ITC.

Do analizy zostały włączone badania spełniające kryteria populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 48).

Tabela 48.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora

Obszar	Przeszukanie dla komparatora	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej	Inne niż zdefiniowane
	<i>W przypadku braku badań w zdefiniowanej populacji, kwalifikowano badania przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej</i>	
Interwencja	VEN w skojarzeniu z AZA w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)	Inne niż zdefiniowane

Obszar	Przeszukanie dla komparatora	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	Dowolny umożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	Inne niż zdefiniowane
Punkty końcowe	• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • przeżycie całkowite (OS), • punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie (CR, CR+CRi, CR+CRh), • niezależność od transfuzji (TI), • bezpieczeństwo	Inne niż zdefiniowane
Metodyka	• badania randomizowane opublikowane w języku polskim lub angielskim	• badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu

Kryteria włączenia zostały zawężone w zakresie populacji, interwencji, komparatora oraz metodyki badań w stosunku do kryteriów włączenia uwzględnionych w przeglądzie systematycznym dostarczonego przez Zamawiającego w zakresie odpowiadającym potrzebom niniejszej analizy klinicznej (przeszukanie od 19.10.2023 do 19.06.2026).

B.4.2. Wyszukiwanie badań

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

B.4.2.1 PRZESZUKANE ŹRÓDŁA INFORMACJI MEDYCZNEJ

Aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego, stanowiąca przeszukanie dla komparatora, została przeprowadzona z wykorzystaniem kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE oraz CENTRAL). Ostatnie przeszukanie głównych źródeł informacji medycznej miało miejsce 19.06.2026 r., a wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej przedstawiono poniżej (Rozdz. B.4.2.2)

B.4.2.2 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ DLA KOMPARATORA

Aktualizację SLR-ITC przeprowadzono w oparciu o przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji i interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe, połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, wykorzystane do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategie wyszukiwania obejmowały wszystkie doniesienia opublikowane od 19.10.2023 r.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustalone strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (KJ). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach dla poszczególnych przeszukań przedstawiono poniżej (Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51)

Tabela 49.

Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) - przeszukanie aktualizacyjne dla komparatora (VEN+AZA)

Lp.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania
#1	[redacted]	417 605
#2	[redacted]	217 434
#3	[redacted]	1 811 335
#4	[redacted]	96 141
#5	[redacted]	50 592
#6	[redacted]	70 705
#7	[redacted]	116 255
#8	[redacted]	4 856
#9	[redacted]	2 362
#10	[redacted]	4
#11	[redacted]	4 856
#12	[redacted]	10 004
#13	[redacted]	8 022
#14	[redacted]	10 004
#15	[redacted]	724
#16	[redacted]	2 329 884
#17	[redacted]	65
#18	[redacted]	36

Data przeszukania: 13.04.2026

W dniu 19.06.2026 r. przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne w ramach którego nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

Tabela 50.

Wyniki wyszukiwania w bazie Embase - przeszukanie aktualizacyjne dla komparatora (VEN+AZA)

Lp.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania
#1	[redacted]	590 095
#2	[redacted]	325 233
#3	[redacted]	2 470 413
#4	[redacted]	159 420
#5	[redacted]	98 322
#6	[redacted]	155 408
#7	[redacted]	194 424
#8	[redacted]	16 972
#9	[redacted]	39
#10	[redacted]	16 973
#11	[redacted]	22 658
#12	[redacted]	3 863
#13	[redacted]	3 027 706

Lp.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania
#14		887
#15		378
Data przeszukania: 13.04.2026		

W dniu 19.06.2026 r. przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne w ramach którego nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

Tabela 51.
Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library - przeszukanie aktualizacyjne dla komparatora (VEN+AZA)

Lp.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania
#1		20 095
#2		9 896
#3		198 888
#4		6 848
#5		5 828
#6		2 362
#7		8 475
#8		974
#9		36
#10		977
#11		1 303
#12		248
#13		236
#14		115
Data przeszukania: 13.04.2026		

W dniu 19.06.2026 r. przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne w ramach którego nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

B.4.2.3 SELEKCJA ODNALEZIONYCH PUBLIKACJI

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

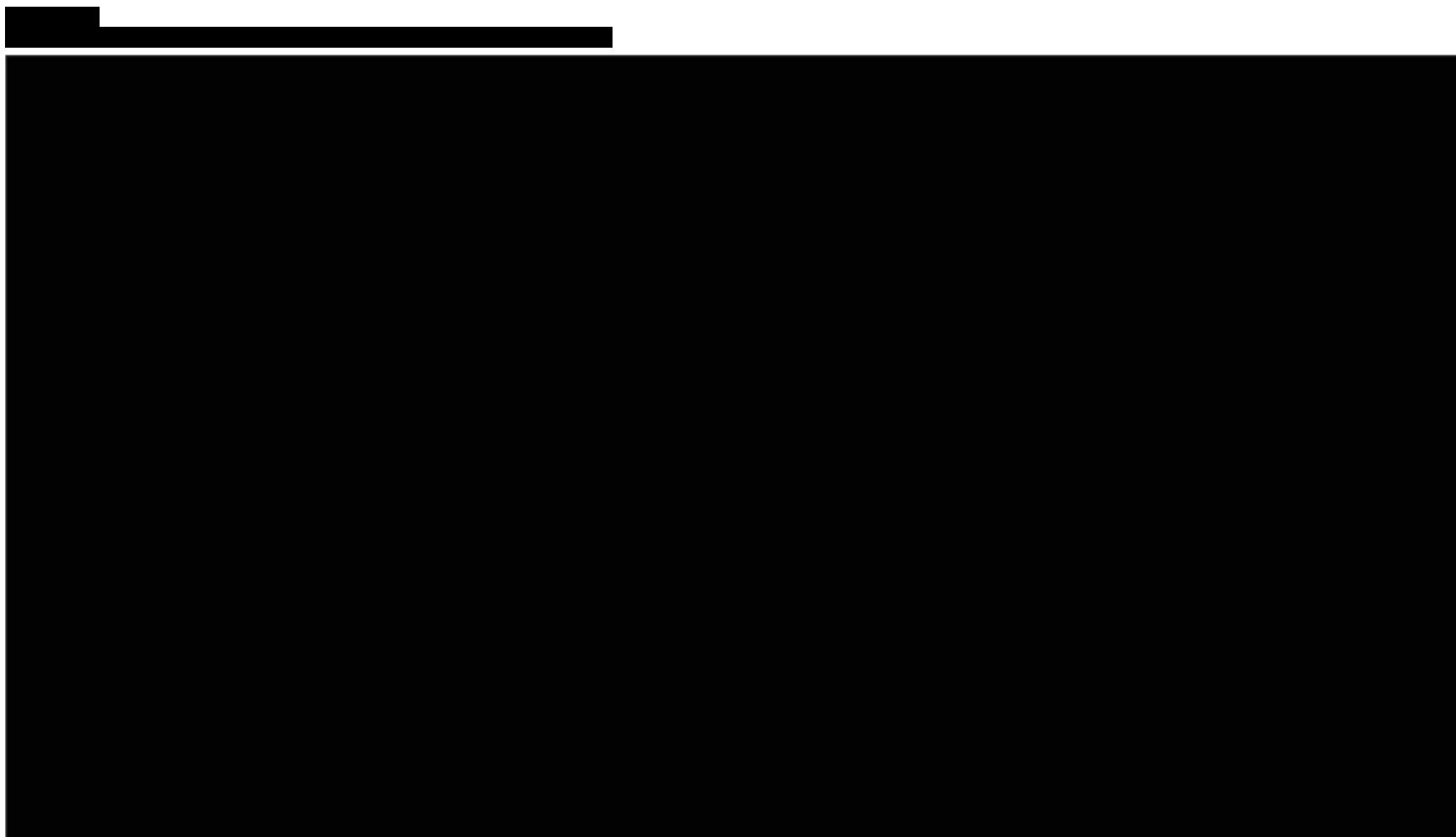
B.4.3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 529 pozycji bibliograficznych, z których po usunięciu duplikatów pozostały 432 publikacje. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w wyniku której do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 29 pozycji. Kryteria włączenia spełniło łącznie 1 randomizowane badanie (VIALE-A) opisane w 3 publikacjach, niemniej nie zidentyfikowano nowszych danych z badania VIALE-A dotychczas nieuwzględnionych w porównaniach pośrednich dla analizowanych punktów końcowych.

Poniżej zamieszczono tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 52) oraz diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 7). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Rozdz. B.4.4 (Tabela 53).

Tabela 52.
Zestawienie badań włączonych do SLR-ITC

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania eksperymentalne			
VIALE-A	Jonas 2022	Publikacja dodatkowa do analizy post-hoc badania VIALE-A	[53]
	Pratz 2024	Publikacja do badania VIALE-A	[52]
	Venditti 2022	Abstrakt do badania VIALE-A	[54]



Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne wykonano 19.06.2026 r., w ramach którego nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Z tego względu diagram PRISMA przedstawiono dla przeszukania z dnia 13.04.2026 r.

B.4.4. Badania wykluczone

Tabela 53.
Badania wykluczone z aktualizacji SLR-ITC

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	jRCTs041250076 2025	Punkty końcowe	Brak wyników	JALSG-AML224-PIF	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041250076
2.	ChiCTR2400088169 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	Comparison of efficacy and safety between Venetoclax, azacitidine (VA) and VA combined with low-dose cytarabine (VAA) in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia: a randomized controlled trial	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400088169
3.	Pratz 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	Venetoclax+azacitidine delays deterioration of health-related quality of life in patients with AML: VIALE-A Long-Term Follow-up	British journal of haematology. 2024;204:38-39
4.	CTIS2025-522979-29-00 2025	Punkty końcowe	Brak wyników	A study to compare Venetoclax Azacitidine and Quizartinib Vs Venetoclax and Azacitidine in newly diagnosed acute myeloid leukemia patient's ineligible for standard induction chemotherapy	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2025-522979-29-00
5.	CTIS2025-521634-29-00 2025	Punkty końcowe	Brak wyników	A Randomized, Open-labelled, Multicenter Trial Evaluating Efficacy and Safety of A Reduced Venetoclax Exposure To Seven Days Versus Standard Continuous Venetoclax Exposure Combined With Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Induction	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2025-521634-29-00
6.	NCT06073730 2023	Punkty końcowe	Brak wyników	Comparison of the Efficacy and Safety of Venetoclax in Combination With 3 Days Decitabine (DEC3-VEN) vs. Venetoclax in Combination With Azacitidine (VIALE-A) in the Treatment of Elderly Patients or Unfit, New-diagnosis Acute Myeloid Leukemia Patients	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06073730
7.	NCT06770257 2025	Punkty końcowe	Brak wyników	Daunorubicin, Cytarabine Liposomes Plus Venetoclax vs Azacitidine Plus Venetoclax in AML Patients Unfit for Intensive Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06770257
8.	NCT06384261 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study Comparing Venetoclax and Azacitidine Plus Cusatuzumab to Venetoclax and Azacitidine in Newly Diagnosed AML Ineligible for Intensive Therapy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06384261
9.	NCT06532552 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	Comparison of VA (Venetoclax, Azacitidine), VACI (VA, Cladribine), VACH (VA, Chidamide), and Alternating VACI/VACH in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532552

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
10.	CTIS2024-515424-36-00 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	A Clinical Study to Compare the Effectiveness and Safety of Pevonedistat, Venetoclax, and Azacitidine Versus Venetoclax Plus Azacitidine in Adults With Acute Myeloid Leukemia Who Cannot Undergo Intensive Chemotherapy	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515424-36-00
11.	Daver 2024	Metodyka	Brak możliwości uwzględnienia w NMA/MAIC	Magrolimab vs placebo in combination with venetoclax and azacitidine in previously untreated patients with acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy: the ENHANCE-3 study	HemaSphere. 2024;8:83-84
12.	Ramesh 2024	Metodyka	Brak możliwości uwzględnienia w NMA/MAIC	Biomarker results from PEVENAZA, a randomized phase 2 study of venetoclax and azacitidine +/-pevonedistat in newly diagnosed AML patients unfit for intensive chemotherapy: increased efficacy in a subset of patients with IDH1/2 mutations and other observations	Cancer Res 15 March 2024; 84 (6_Supplement): 5184. https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2024-5184
13.	Short 2025	Metodyka	Brak możliwości uwzględnienia w NMA/MAIC	Azacitidine and venetoclax with or without pevonedistat in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia	Leukemia & Lymphoma, 66(3), 458–468. https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2431878
14.	Daver 2025	Metodyka	Brak możliwości uwzględnienia w NMA/MAIC	The ENHANCE-3 study: venetoclax and azacitidine plus magrolimab or placebo for untreated AML unfit for intensive therapy.	Blood. 2025 Jul 31;146(5):601-611. doi: 10.1182/blood.2024027506.
15.	Kambhampati 2022	Typ publikacji	Abstrakt do części nierandomizowanej badania klinicznego (faza wstępnej oceny bezpieczeństwa)	Initial Results from SELECT-AML-1, a Phase 2 Study of Tamibarotene in Combination with Venetoclax and Azacitidine in RARA-Positive Newly Diagnosed AML Patients Ineligible for Standard Induction Chemotherapy	Blood 2022; 140 (Supplement 1): 3333–3335. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-156564
16.	Stempel 2024	Typ publikacji	Abstrakt do RCT (brak publikacji pełnotekstowej)	Efficacy and Safety of Pembrolizumab Added to Azacitidine Plus Venetoclax for Patients with Acute Myeloid Leukemia: results from an Investigator-Initiated, Multi-Center, CTEP-Sponsored Randomized, Phase II Trial (BLAST AML-2)	Blood 2024; 144 (Supplement 1): 736. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-210370
17.	Zeidan 2025	Typ publikacji	Abstrakt opisujący metodykę badania	Registrational phase 3 study of ziftomenib in combination with non-intensive or intensive chemotherapy for newly diagnosed NPM1-M and/or KMT2A-R acute myeloid leukemia (AML): the KOMET-017 trial	HemaSphere. 2025;9:467-468
18.	Papayannidis 2021	Typ publikacji	Abstrakt opisujący metodykę RCT	Pevonedistat (P), venetoclax (V) and azacitidine (A) versus V+A in adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who are unsuitable for intensive chemotherapy: a randomized, phase 2 trial (NCT04266795)	Haematologica. 2021;106:50-51

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
19.	Borate 2023	Typ publikacji	Abstrakt do RCT (brak publikacji pełnotekstowej)	A Randomized Phase 2 Trial of 28-Day (Arm A) Versus 14-Day (Arm B) Schedule of Venetoclax + Azacitidine in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients > 60 Years	<i>Blood</i> 2023; 142 (Supplement 1): 1535. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2023-187383
20.	Altman 2024	Typ publikacji	Abstrakt opisujący metodykę RCT	A Randomized Phase II Study of Venetoclax and HMA-Based Therapies for the Treatment of Older and Unfit Adults with Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML): a Myelomatch Treatment Trial: ECOG-ACRIN MM20A-EA02	<i>Blood</i> 2024; 144 (Supplement 1): 2907.1. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-199701
21.	Borate 2024	Typ publikacji	Abstrakt do RCT (brak publikacji pełnotekstowej)	A Randomized Phase 2 Trial of 28-Day (Arm A) Versus 14-Day (Arm B) Schedule of Venetoclax + Azacitidine in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients > 60 Years	<i>Blood</i> 2024; 144 (Supplement 1): 2907.2. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-210967
22.	Roboz 2024	Typ publikacji	Abstrakt opisujący metodykę RCT	Trial in Progress: a Multicenter, Open Label, Randomized, Phase 2 Study of Venetoclax and Azacitidine Plus Cusatuzumab Versus Venetoclax and Azacitidine Alone in Newly Diagnosed AML Patients Who Are Not Candidates for Intensive Therapy	<i>Blood</i> 2024; 144 (Supplement 1): 1504.2. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-202648
23.	Borate 2024	Typ publikacji	Abstrakt do RCT (brak publikacji pełnotekstowej)	AML-347 SELECT-AML-1: phase 2 Randomized Trial of Tamibarotene in Combination With Venetoclax and Azacitidine in Adult Patients With Previously Untreated AML With RARA Overexpression, Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy	Clinical lymphoma, myeloma and leukemia. 2024;24:S307
24.	Zhou 2024	Typ publikacji	Abstrakt do RCT (brak publikacji pełnotekstowej)	Venetoclax Combined with Three-Day Multi-Frequency Decitabine (DEC3-VEN) VS Venetoclax Combined with Azacitidine in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: The Phase III, Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Trial	<i>Blood</i> 2024; 144 (Supplement 1): 6035. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-202495
25.	Han 2024	Typ publikacji	Abstrakt do RCT (brak publikacji pełnotekstowej)	Venetoclax, Azacitidine, Combined with Low-Dose Cytarabine in Older Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: The Result of a Prospective, Multicenter, Open, Randomized Controlled Trials	<i>Blood</i> 2024; 144 (Supplement 1): 2902. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-206513
26.	Daver 2023	Typ publikacji	Abstrakt opisujący metodykę RCT ENHANCE-3, niezawierający wyników	A Phase III, Randomized Trial of Magrolimab in Combination With Venetoclax and Azacitidine in Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible For Intensive Chemotherapy (ENHANCE-3)	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 23, S313-S314

Aneks C. Formularze wykorzystane w analizie klinicznej

C.1. Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją

Tabela 54.

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

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane? Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	T / PT / PN / N / BI
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

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

C.2. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych w skali Newcastle–Ottawa (NOS)

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać maksymalnie dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2. Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej społeczności co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metod doboru kohorty bez narażenia

3. Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
- d) nie określono

4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) *

Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punkty końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez pacjenta

d) nie określono

7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

a) Tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *

b) nie

8. Poprawność obserwacji kohort

a) pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów *

b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych *

c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych

d) nie określono

C.3. Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 55.

Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? „Tak” jeśli: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe	☐ Tak ☐ Nie
Opcjonalnie (rekomendowane) ☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędu systematycznego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu	
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	
„Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? „Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie do publikacji (np. język publikacji) „Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) ☐ Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie do zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji oraz ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI

Pytanie	Odpowiedź
NSRI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ selektywnego doboru badań	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Nie ☐ Zawiera jedynie RCT
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	
„Tak” jeśli: ☐ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie do źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☐ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?	
RCT	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności	☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
NSRI	
„Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) ☐ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	
„Tak” jeśli: ☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	
„Tak” jeśli:	☐ Tak
☐ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów	☐ Nie
☐ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	

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

C.4. Formularze do ekstrakcji danych z badań

Tabela 56.
Formularz do opisu charakterystyki badań randomizowanych

Akronim badania		
Kryteria włączenia		
Kryteria wykluczenia		
Populacja		
Liczebność populacji, N		
Wiek w latach, mediana (zakres)		
Płeć męska, n (%)		
Rasa, n (%)		Azjatycka
		Kaukaska
		Afroamerykańska
		Inna lub nieznaną
ECOG PS, n (%)		0
		1
		2
Historia choroby zgodnie z oceną badacza, n (%)	Wtórna AML	Pierwotna AML
		Ogółem
		Związana z leczeniem
		Przebyte zespoły mielodysplastyczne
		Przebyte nowotwory mieloproliferacyjne
		Inne
Klasyfikacja WHO, n (%)		AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi
		AML z cechami mielodysplastycznymi
		Nowotwory mieloidalne związane z leczeniem
		AML niesklasyfikowana inaczej
Typ mutacji IDH1, n (%)		R132C
		R132H
		R132G
		R132L
		R132S
		Typ dziki
		Brak danych
Mediana częstości allelu wariantowego mutacji IDH1 w aspiracie szpiku kostnego, % (zakres)		
Status ryzyka cytogenetycznego, n (%)		Korzystne
		Pośrednie
		Niekorzystne
		Inny
		Nieznany

Akronim badania	
Mediana poziomu blastów w szpiku kostnym, % (zakres)	
HMA, n (%)	AZA
Interwencja	
Schemat leczenia	
Dawkowanie	
Okres interwencji, mediana (zakres) w mies.	
Okres obserwacji, mediana (zakres) w mies.	
Kointerwencje	
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	
Testowana hipoteza	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	
Metoda analizy wyników	
Cross-over	
Utrata z badania, n/N (%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku
Ogólne ryzyko błędu	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	
Metody oceny stosowane w badaniu	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

Tabela 57.
Formularz do opisu charakterystyki badań kohortowych

Akronim badania	
Kryteria włączenia	
Kryteria wykluczenia	
Populacja	
Liczebność populacji, N	
Wiek w latach, mediana (zakres)	
Płeć męska, n (%)	
Rasa, n (%)	Azjatycka
	Kaukaska

Akronim badania	
	Afroamerykańska
	Inna lub nieznaną
ECOG PS, n (%)	0-1
	2-4
Pierwotna AML	
	Ogółem
Historia choroby zgodnie z oceną badacza, n (%)	Związana z leczeniem
Wtórna AML	Przebyte zespoły mielodysplastyczne
	Przebyte nowotwory mieloproliferacyjne
	Inne
	AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi
	AML z cechami mielodysplastycznymi
Klasyfikacja WHO, n (%)	Nowotwory mieloidalne związane z leczeniem
	AML niesklasyfikowana inaczej
	Nieznana
Typ mutacji IDH1, n (%)	R132C
	R132H
	R132G
	R132L
	R132S
	Typ dziki
	Brak danych
Mediana częstości allelu wariantowego (VAF) mutacji IDH1 w aspiracie szpiku kostnego, % (zakres)	
	Korzystne
	Pośrednie
Status ryzyka cytogenetycznego, n (%)	Niekorzystne
	Inny
	Nieznany
Mediana poziomu blastów w szpiku kostnym, % (zakres)	
HMA, n (%)	AZA
	DEC
Interwencja	
Schemat leczenia	
Dawkowanie	
Okres interwencji, mediana (zakres)	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	
Kointerwencje	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	

Akronim badania
Utrata z badania, n (%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania
Ocena w skali NOS
Parametry podlegające ocenie w badaniu
Metody oceny stosowane w badaniu
Lokalizacja badania
Sponsor badania

Tabela 58.
Formularz opisu charakterystyki opracowań wtórnych

Akronim	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
		Populacja:		
		Oceniane interwencje:		
		Metodyka badań:	Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów):	
		Przeszukane źródła danych (data przeszukania):	Główne wnioski:	
		Analiza danych:		
		Sponsor:		
		Populacja:		
		Oceniane interwencje:		
		Metodyka badań:	Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów):	
		Przeszukane źródła danych (data przeszukania):	Główne wnioski	
		Analiza danych:		
		Sponsor:		

Tabela 59.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	Interwencja	Komparator	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]		

Tabela 60.
Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	Interwencja		Komparator		Porównanie	p	Ref.
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]		

Tabela 61.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Cykl leczenia	Dzień cyklu	Interwencja		Komparator		Porównanie	p	Ref.
		N	LSM [95%CI]	N	LSM [95%CI]	MD [95% CI]		