

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

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, lpeć 2017

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

[Redacted]

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Celgene Sp. z o.o.

ul. Królowej Marysieńki 74,

02-954 Warszawa

Konflikt interesów

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	9
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Zespół mielodysplastyczny	11
2.1.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza	11
2.1.3 Ostra białaczka szpikowa	11
2.2 Etiologia i patogenеза	11
2.2.1 Zespół mielodysplastyczny	11
2.2.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza	12
2.2.3 Ostra białaczka szpikowa	12
2.3 Rozpoznawanie	13
2.3.1 Zespół mielodysplastyczny	13
2.3.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza	14
2.3.3 Ostra białaczka szpikowa	15
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
2.4.1 Zespół mielodysplastyczny	16
2.4.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza	17
2.4.3 Ostra białaczka szpikowa	18
2.5 Klasyfikacja	19
2.5.1 Zespół mielodysplastyczny	19
2.5.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza	22
2.5.3 Ostra białaczka szpikowa	23
2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą	24
2.6.1 Zespół mielodysplastyczny	24
2.6.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza	25
2.6.3 Ostra białaczka szpikowa	25
2.7 Aktualne postępowanie medyczne	31
2.7.1 Zespół mielodysplastyczny	31
2.7.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza	32
2.7.3 Ostra białaczka szpikowa	32
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	34
2.8.1 Zespół mielodysplastyczny	34

2.8.2	Przewlekła białaczka mielomonocytoza	36
2.8.3	Ostra białaczka szpikowa	37
2.9	Wybór populacji docelowej	42
3	Interwencja	44
3.1	Charakterystyka interwencji	44
3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	45
3.1.2	Zarejestrowane wskazania	46
3.1.3	Dawkowanie i sposób podania	46
3.1.4	Mechanizm działania	46
3.1.5	Przeciwwskazania	47
3.1.6	Przedawkowanie	47
3.1.7	Działania niepożądane	47
3.1.8	Kompetencje personelu	48
3.2	Status refundacyjny w Polsce	48
3.2.1	Warunki refundacji dla azacytydyny	51
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla azacytydyny	51
3.2.3	Rekomendacje refundacyjne	52
4	Technologie opcjonalne	58
4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	58
4.2	Refundowane technologie medyczne w Polsce	59
4.3	Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych	63
4.3.1	Daunorubicyna	63
4.3.2	Cytarabina	63
4.3.3	Idarubicyna	65
4.3.4	Kladrybina	67
4.3.5	Etopozyd	67
4.3.6	Mitoksantron	69
5	Efekty zdrowotne	72
6	Podsumowanie	74
	Spis rysunków	76
	Spis tabel	77
	Bibliografia	78

Wykaz skrótów i akronimów

AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
Ara-C	arabinozyd cytozynowy
BCSH	<i>The British Committee for Standards in Haematology</i>
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CBF	<i>Core-Binding Factor</i>
CCO	<i>Cancer Centre Ontario</i>
CCR	standardowy schemat leczenia (ang. <i>conventional care regimens</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMM	przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>)
CR	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
DNA	Kwas dezoksyrybonukleinowy
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAB	Francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja (ang. <i>French-American-British</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCT	macierzysta komórka krwiotwórcza (ang. <i>hematopoietic stem cell</i>)
HLA	układ zgodności tkankowej (ang. <i>Human Leucocyte Antigen system</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IC	intensywna chemioterapia (ang. <i>intensive chemotherapy</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IPSS	Międzynarodowy Punktowy Systemem Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
i.v.	podanie dożylnie
KCCz	koncentrat krwinek czerwonych
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDC	chemioterapia w niskich dawkach (ang. <i>low dose chemotherapy</i>)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	istość statystyczna
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PDGFRB	receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu beta (ang. <i>platelet-derived growth factor receptor beta</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RA	niedokrwistość oporna na leczenie
RAEB	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów
RAEBt	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej
RARS	niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów
RCMD	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją
RCMD-RS	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją i ponad 15% syderoblastów pierścieniowych
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RP	Rada Przejrzystości
RTG	badanie rentgenowskie (ang. <i>roentgenography</i>)
s.c.	podanie podskórne
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TNM	system klasyfikacji stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z refundacją produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna) w populacji dorosłych pacjentów w całym spektrum zarejestrowanych wskazań, tj. z zespołami mielodysplastycznymi (MDS, ang. *myelodysplastic syndromes*), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML, ang. *chronic myelomonocytic leukemia*) i ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS), klasyfikowane wg ICD-10 jako D46, stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy i produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi. Zaburzenie klonalne w MDS może dotyczyć zarówno linii czerwonokrwinkowej, jak również białokrwinkowej i płytkowej, co może skutkować zagrażającą życiu chorobą, niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji. MDS ma wpływ na jakość życia pacjentów ze względu na wyniszczające objawy, takie jak konieczność substytucyjnego podawania preparatów krwinek czerwonych i płytek krwi, towarzyszące niedoborom objawy ogólne tj. męczliwość, duszność, schematy leczenia obejmujące hospitalizacje związane z wlewami dożylnymi leków i transfuzjami krwi, oraz powikłania, takie jak ciężkie infekcje.

Przewlekła białaczka mielomonocyтова (ang. *chronic myelomonocytic leukemia*, CMML) stanowi klonalną chorobę układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytózą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Ph i zmutowanego genu BCR/ABL oraz blastozą szpiku $\leq 20\%$.

Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) to nowotwór złośliwy układu białokrwinkowego. Jest to heterogenna grupa schorzeń, które charakteryzują się obecnością klonu stransformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te są dominujące w szpiku oraz we krwi i tworzą nacieki w obrębie różnych narządów.

Epidemiologia

Roczna zapadalność na **zespoły mielodysplastyczne** w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000 osób, natomiast wśród osób powyżej 70. roku życia - 15-50/100 000 osób. Mediana wieku w momencie zachorowania wynosi 60-75 lat. Choroba występuje około dwukrotnie częściej u mężczyzn. [Dwilewicz-Trojaczek 2012] Występowanie MDS w krajach Europy waha się w zakresie 13,0-20,9/100 000 mieszkańców, przy czym MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku wg IPSS mieści się między 2,7-8,3/100 000. Osoby z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS stanowią 20-40% wszystkich pacjentów z MDS.

Przewlekła białaczka mielomonocyтова jest chorobą występującą rzadko. Roczna zapadalność wynosi około 0,5/100 000 osób. Średni wiek w momencie postawienia diagnozy wynosi 75 lat. Mężczyźni zapadają na tę chorobę dwa razy częściej niż kobiety.

Ostra białaczka szpikowa stanowi około 80% ostrych białaczek wśród dorosłych. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 65 lat. U dorosłych w wieku 30-35 lat zapadalność roczna wynosi około 1/100 000, po 65. roku życia jest dziesięciokrotnie wyższa i wynosi około 10/100 000.

Obecna sytuacja

Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego i stopnia ryzyka.

W przypadku **MDS**, jedyną metodą zapewniającą wyleczenie jest allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych. Alternatywne metody terapii, w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku obejmują chemioterapię intensywną skojarzoną, chemioterapię małymi dawkami Ara-C, leczenie wspomagające oraz inhibitory metylacji DNA (5-azacytydynę, decytabinę).

W przypadku pacjentów z **CMML** niekwalifikujących się do przeszczepu, można rozważyć leczenie substytucyjne, przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych; stosowane zazwyczaj u chorych powyżej 60. roku życia; chemioterapię oraz leczenie cytotędkcyjne - najczęściej hydroksymocznikiem (15-20 mg/kg/d) lub 6-merkaptopuryną (50-200 mg/d); obiecujące są efekty prób leczenia takimi lekami jak decytabina, 5-azacytydyna, tipifamib i lonafamib.

U pacjentów z **AML** do 60. roku życia stosuje się programy zmierzające do wyleczenia. Stosuje się terapie indukujące remisję i konsolidujące, ale całe postępowanie uwzględnia stopień ryzyka oraz podatność na terapię. Starszych pacjentów, powyżej 60. roku życia dzieli się na trzy grupy:

- zdolnych do tolerowania leczenia takiego, jak dla chorych poniżej 60 lat;
- mogących tolerować zredukowane leczenie podobne jak dla chorych poniżej 60 lat;
- mogących tolerować jedynie zindywidualizowane programy paliatywne i objawowe.

W zależności od tego, do której z grup pacjent przynależy, stosuje się odpowiednio dostosowane leczenie.

Zidentyfikowane wytyczne zgodnie wskazują, iż indukcja w przypadku pacjentów w dobrym stanie ogólnym powinna być przeprowadzona przy użyciu chemioterapii (najczęściej cytarabina + idarubicyna/daunorubicyna/mitoksantron), natomiast w przypadku pacjentów słabszych lub starszych zaleca się niskie dawki chemioterapii (niskie dawki cytarabiny, decytabiny), azacytydynę lub najlepsze leczenie wspomagające. Wiele wytycznych zaleca, aby w miarę możliwości pacjenci byli włączani do badań klinicznych.

Sytuacja refundacyjna

Azacytydyna jest obecnie refundowana we wskazaniu: leczenie pacjentów do rasy, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS),
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- **populację docelową**, którą stanowią dorośli pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi (MDS, ang. *myelodysplastic syndromes*), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML, ang. *chronic myelomonocytic leukemia*) i ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).
- **wnioskowaną interwencję**, którą stanowi podawana podskórną azacytydyna (Mdaza®);

- **komparatory**, do których należy standardowe postępowanie (intensywna chemioterapia, niskie dawki chemioterapii, najlepsze leczenie wspomagające);
- **wyniki zdrowotne**, z zakresu skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, obiektywna odpowiedź oraz z zakresu bezpieczeństwa: działania niepożądane.

Słowa kluczowe

azacytydyna, zespół mielodysplastyczny, przewlekła białaczka mielomonocytoza, ostra białaczka szpikowa, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z refundacją produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna) w populacji dorosłych pacjentów w całym spektrum zarejestrowanych wskazań, tj. z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową i ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania azacytydyny w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O);
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej oraz jej przebiegiem;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

2.1.1 Zespół mielodysplastyczny

Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS), klasyfikowane wg ICD-10 jako D46, stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy i produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi. Zarówno czerwone krwinki, białe krwinki, jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować zagrażającą życiu chorobą, niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji. MDS ma wpływ na jakość życia pacjentów ze względu na wyniszczające objawy, takie jak zmęczenie i duszność, schematy leczenia obejmujące hospitalizacje związane zwiłewami dożylnymi leków i transfuzjami krwi, oraz powikłania, takie jak ciężkie infekcje. [Edlin 2009]

MDS są związane ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML). U około 30% pacjentów z MDS rozwinię się AML. [Edlin 2009]

2.1.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza

Przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. *chronic myelomonocytic leukemia*, CMML) stanowi klonalną chorobę układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytosą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Ph i zmutowanego genu BCR/ABL oraz blastosą szpiku $\leq 20\%$. [Hellmann 2016]

2.1.3 Ostra białaczka szpikowa

Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) to nowotwór złośliwy układu białokrwinkowego. Jest to heterogenna grupa schorzeń, które charakteryzują się obecnością klonu stransformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopojezy. Komórki te są dominujące w szpiku oraz we krwi i tworzą nacieki w obrębie różnych narządów. [Hołowicki 2016]

2.2 Etiologia i patogeneza

2.2.1 Zespół mielodysplastyczny

Przyczyny powstawania **zespołu mielodysplastycznego** nie są do końca poznane. Postuluje się udział szeregu czynników ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo zachorowania na MDS. Zalicza się do nich narażenie na:

- związki chemiczne, takie jak benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów;

- metale ciężkie;
- dym tytoniowy;
- promieniowanie jonizujące;
- cytostatyki. [Dwilewicz-Trojaczek 2016]

MDS może się również rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej. [Dwilewicz-Trojaczek 2016]

Istotą zespołów mielodysplastycznych jest dysproporcja pomiędzy normo- lub nawet bogatokomórkowym szpikiem a występującą we krwi obwodowej cytopenią (zmniejszeniem ilości składników morfotycznych krwi). Jest to związane z zaburzeniem proliferacji, dojrzewania i czasu przeżycia powstających komórek. W zależności od rodzaju zespołu, dominują różne zaburzenia hematopoezy. We wczesnych postaciach (RA, RARS, RCMD, RCMD-RS; patrz klasyfikacja) apoptoza jest zwykle bardziej nasiloną. W późnych stadiach (RAEB-1, RAEB-2) dominuje zwiększona proliferacja z wydłużonym czasem przeżycia. W tych postaciach częściej dochodzi do transformacji w ostre białaczki. [Dwilewicz-Trojaczek 2016]

Wśród mechanizmów patogenetycznych prowadzących do rozwoju nieefektywnej hematopoezy postuluje się udział limfocytów T oraz wpływ nasilonej angiogenezy. Za przejście wczesnych form MDS w formy bardziej zaawansowane odpowiada skrócenie telomerów, nasilona metylacja oraz inaktywacja genu $p15^{INK4b}$. [Dwilewicz-Trojaczek 2016]

2.2.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza

Etiologia i patogenezą **przewlekłej białaczki mielomonocytozowej** nie zostały dotychczas poznane. [Hellmann 2016]

2.2.3 Ostra białaczka szpikowa

Etiologia **ostrej białaczki szpikowej** pozostaje nieznana. Zidentyfikowano natomiast środowiskowe czynniki ryzyka rozwoju schorzenia, takie jak:

- narażenie na promieniowanie jonizujące;
- narażenie na benzen;
- wcześniejsza chemioterapia.

Inne, prawdopodobne czynniki ryzyka to:

- narażenie na inne czynniki środowiskowe, takie jak rozpuszczalniki organiczne, radon, produkty przerobu ropy naftowej, herbicydy, pestycydy, palenie tytoniu;
- choroby wrodzone, takie jak zespół Downa, Fanconiego, Shwachmana i Diamonda;
- inne klonalne choroby układu krwiotwórczego. [Hołowiecki 2016]

Klon białaczkowy powstaje na skutek transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. W efekcie zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać znaczną różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych,

cytogenetycznych i molekularnych. Źródłem transformacji prowadzącej w efekcie do powstania samoodtwarzającego się klonu komórek białaczkowych jest kilka współdziałających ze sobą mechanizmów etiopatogenetycznych. [Hołowiecki 2016]

2.3 Rozpoznawanie

2.3.1 Zespół mielodysplastyczny

Wielu pacjentów we wczesnych stadiach MDS nie ma żadnych objawów. Okresowe badanie krwi może wykazać obniżenie liczby czerwonych krwinek albo niski hematokryt, czasem wraz z obniżoną liczbą krwinek białych lub płytek krwi. Czasem liczba krwinek białych i płytek jest niska, podczas gdy hematokryt pozostaje w normie. Jednak u niektórych pacjentów, szczególnie z liczbą krwinek znacznie poniżej normy, można zaobserwować pewne wyraźne objawy. Objawy te zależne są od rodzaju krwinek dotkniętych chorobą, jak również od stopnia spadku liczby tych krwinek. [Bennett 2009]

Niska liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)

Większość osób, u których zdiagnozowano po raz pierwszy MDS cierpi na niedokrwistość. Niedokrwistość charakteryzuje się uporczywie niskimi i wartościami hematokrytu (stosunek wszystkich elementów morfotycznych krwi do całej objętości krwi) lub uporczywie niskimi poziomami hemoglobiny (białka krwi przenoszącego tlen do komórek organizmu). Pacjenci cierpiący na niedokrwistość skarżą się zwykle na zmęczenie i twierdzą, iż przez większość czasu czują się wyczerpani i pozbawieni energii. Niedokrwistość różni się stopniem zaawansowania. W przypadku łagodnej niedokrwistości pacjenci mogą czuć się dobrze i odczuwać tylko lekkie zmęczenie. Przy umiarkowanej niedokrwistości niemal wszyscy pacjenci odczuwają pewne zmęczenie, któremu może towarzyszyć palpacja serca, zadyszka i bledność skóry. W ciężkich przypadkach niedokrwistości prawie wszyscy pacjenci są bladzi i skarżą się na przewlekłe, obezwładniające zmęczenie i zadyszkę. Ponieważ ciężki przebieg niedokrwistości zmniejsza dopływ krwi do serca, pacjenci w podeszłym wieku mogą częściej doświadczać objawów wieńcowych, w tym bólu w klatce piersiowej. Choć przewlekła niedokrwistość jest rzadko schorzeniem zagrażającym życiu, może ona znacznie obniżyć jakość życia chorego. [Bennett 2009]

Niska liczba białych krwinek (neutropenia)

Spadek liczby białych krwinek obniża odporność organizmu na infekcje bakteryjne. Chorzy z neutropenią mogą mieć skłonność do infekcji skórnych, infekcji zatok, infekcji płucnych lub infekcji dróg moczowych. Infekcjom tym mogą towarzyszyć napady gorączki. [Bennett 2009]

Niska liczba płytek krwi (małopłytkowość)

Chorzy cierpiący na małopłytkowość mają większą skłonność do siniaków i krwawienia, nawet po drobnych uderzeniach czy zadrapaniach. Często jest krwawienie z nosa, ponadto chorzy tacy często cierpią na krwawienie dziąseł, szczególnie po wizycie u stomatologa. [Bennett 2009]

Rozpoznanie MDS służą następujące badania:

Morfologia krwi obwodowej

Próbka krwi jest oceniana pod kątem liczby krwinek (czerwonych, białych i ich podtypów oraz płytek krwi), kształtów i rozmiarów krwinek białych i czerwonych, poziomu żelaza we krwi (poziomu żelaza w surowicy) i poziomów erytropoetyny (EPO) w surowicy. Aby wykluczyć niedobór witaminy B12 i kwasu foliowego jako przyczynę dysplazji krwinek czerwonych, mierzone są również poziomy tych witamin we krwi. [Bennett 2009]

Morfologia szpiku kostnego

Jeżeli badanie krwi wskazuje na niedokrwistość z towarzyszącą jej niską liczbą białych ciałek i/lub płytek krwi lub bez niej, lekarz może zalecić wykonanie badania szpiku kostnego. Badanie szpiku kostnego może doprowadzić do wykrycia anomalii w komórkach szpiku (na przykład komórek dysplastycznych), jak również anomalii chromosomowych, takich jak brakujące lub dodatkowe chromosomy. Istnieją dwa rodzaje badań szpiku kostnego: aspiracja szpiku kostnego, gdzie od chorego pobiera się próbkę miazgi krwiotwórczej oraz biopsja szpiku kostnego, polegająca na pobraniu próbki kości wraz ze szpikiem. [Bennett 2009]

Badania cytogenetyczne

Klonalne nieprawidłowości cytogenetyczne występują u 40-70% chorych. [Szczekliak 2016]

2.3.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza

Do badań pomocniczych mogących prowadzić do rozpoznania CMML zalicza się:

- morfologię krwi obwodowej;
- morfologię szpiku;
- badania cytogenetyczne:
 - za zaburzenie unikalne dla zespołów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych uznaje się translokację t(5;12)(q33;p13), której skutkiem jest powstanie genu fuzyjnego ETV6/PDGFRB;
- badania molekularne:
 - brak chromosomu Ph oraz zmutowanego genu BCR/ABL; w przypadkach przebiegających z eozynofilią wykrywa się gen fuzyjny, którego fragmentem jest PDGFRB;
- inne badania laboratoryjne:
 - takie jak badania cytochemiczne szpiku czy immunofenotypizacja krwi obwodowej i szpiku kostnego;
- inne badania pomocnicze:
 - jak USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej czy echokardiografia. [Hellmann 2016]

Kryteria diagnostyczne CMML według WHO (2008) obejmują:

- utrzymującą się monocytosę we krwi obwodowej $> 1000/\mu\text{l}$;
- nieobecność chromosomu Ph i genu BCR/ABL;
- blastosę we krwi obwodowej i w szpiku $< 20\%$;
- dysplazję ≥ 1 linii komórek krwiotwórczych;

W przypadku niewielkiej dysplazji lub jej całkowitego braku muszą być spełnione pierwsze trzy kryteria, oraz dodatkowo:

- obecność nabytych klonalnych zaburzeń cytogenetycznych w komórkach szpiku;
- monocytopenia trwająca ≥ 3 miesiące;
- wykluczenie innych przyczyn monocytopenii. [Hellmann 2016]

2.3.3 Ostra białaczka szpikowa

Na początku choroby najczęściej występują objawy zakażenia, skaza małopłytkowa lub osłabienie wynikające z ciężkiej niedokrwistości oraz zmiany w podstawowych badaniach krwi, głównie hiperleukocytoza z obecnością komórek blastycznych, połączona z pancytopenią normalnych komórek, czyli małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość, ale niekiedy występuje sama pancytopenia. [Hołowicki 2016]

Rozpoznanie wstępne opiera się na objawach klinicznych oraz wynikach ogólnie dostępnych badań morfologicznych krwi i szpiku. Według klasyfikacji WHO z 2008 r. AML rozpoznaje się, gdy odsetek blastów (mieloblastów i ich ekwiwalentów: monoblastów, promonocytów i megakarioblastów) w szpiku lub we krwi obwodowej wynosi $\geq 20\%$ (przy wartościach 6-19% rozpoznaje się MDS). Im więcej blastów w szpiku, tym cięższy stan kliniczny pacjenta. Rozpoznanie szczegółowe opiera się na badaniach cytogenetycznych, molekularnych i immunofenotypowych. Badania te są niezbędne do ustalenia rozpoznania białaczki w około 1/4 przypadków. [Hołowicki 2016]

Zalecane badania laboratoryjne w postępowaniu diagnostycznym i leczniczym obejmują:

- pełne badanie morfologiczne krwi: w tym ocenę rozmazu krwi obwodowej barwionego standardowo oraz metodami cytochemicznymi (peroksydaza/lipidy, esterazy nieswoiste i PAS);
- badanie aspiracyjne szpiku (zalecane z kolca biodrowego tylnego) z:
 - o oceną cytologiczną i cytochemiczną,
 - o badaniem cytogenetycznym (obowiązkowe),
 - o badaniem molekularnym onkogenów metodami PCR i/lub FISH,
 - o badaniem immunofenotypu;
- wykazanie w szpiku obecności 20% lub więcej komórek białaczkowych (przy wartości 5-20% rozpoznaje się jedną z postaci zespołu mielodysplastycznego);
- badania cytogenetyczne i molekularne, które są podstawą rozpoznania postaci wyróżnionych według zaleceń WHO, co jest niezbędne do zakwalifikowania do określonej grupy ryzyka oraz wyboru optymalnego leczenia i monitorowania choroby resztkowej;
- badanie FLT3ITD;
- badanie immunofenotypu za pomocą cytometrii przepływowej – niezbędne do rozpoznania różnicowego nisko zróżnicowanych białaczek, rozpoznania białaczek z obecnością antygenów innej linii układu krwiotwórczego (antygeny aberantne) oraz białaczek biklonalnych, a także umożliwia śledzenie choroby resztkowej (MRD);
- trepanobiopsję;

- badania hemostazy: czas protrombinowy, aktywowany czas częściowej tromboplastyny (APTT, *activated partial thromboplastin time*), fibrynogen, w razie objawów sugerujących zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*); badanie produktów degradacji fibryny i fibrynogeny (FDP, *fibrin degradation products*);
- inne badania laboratoryjne i obrazowe potrzebne do określenia rozległości zmian oraz oceny stanu biologicznego i współistniejących chorób:
 - USG jamy brzusznej, wyjątkowo inne badania obrazowe,
 - RTG klatki piersiowej, a w razie podejrzenia zakażenia grzybiczego - spiralne badania tomografii komputerowej,
 - EKG i ocena kardiologiczna w razie podejrzenia zmian w sercu,
 - badania biochemiczne: LDH, wskaźniki wątrobowe, kreatynina, kwas moczowy, elektrolity,
 - badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wskazane szczególnie w podtypach FAB M4 i M5, przy leukocytozie przekraczającej 100 G/l i w białaczkach limfoblastycznych;
 - przy podwyższonej pleocytozie ocena cytologiczna, cytochemiczna, immunofenotypowa i molekularna;
 - w razie wskazań neurologicznych wykonanie CT lub MR ogólnego układu nerwowego. [Hołowiecki 2016]

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Zespół mielodysplastyczny

Przebieg naturalny, obraz kliniczny i powikłania

Przebieg zespołu mielodysplastycznego jest zależny od typu choroby. Wczesne postaci, tj. RA, RARS, RCMD mogą na początku przebiegać bezobjawowo. U większości chorych pojawiają się objawy niedokrwistości. Nasilona niedokrwistość prowadzi do niewydolności serca oraz niedotlenienia ogólnego układu nerwowego i innych narządów. Niezbędne częste przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych prowadzą do odkładania się nadmiernej ilości żelaza w organizmie. U niektórych chorych pojawia się skaza krwotoczna małopłytkowa i zakażenia wskutek neutropenii. Chorzy na wczesne postaci MDS często umierają z powodu ciężkich zakażeń lub krwawień. [Dwilewicz-Trojaczek 2016]

Szczególnością postaci MDS stanowi zespół 5q-. Około siedmiokrotnie częściej zapadają na niego kobiety w młodszym wieku. Choroba ma łagodny, powolny przebieg i rzadko transformuje w ostrą białaczkę. Rzadko pojawia się neutropenia i zakażenia oraz małopłytkowość i krwawienia. [Dwilewicz-Trojaczek 2016]

W przypadku zaawansowanych postaci MDS niedokrwistość występuje bardzo często, zazwyczaj jest bardziej nasiloną, częściej pojawia się współistniejąca małopłytkowość z objawami skazy krwotocznej oraz neutropenia. Częściej i w krótszym czasie, wynoszącym około kilku miesięcy, dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę. Ostra białaczka rozwijająca się wtórnie do MDS jest trudniejsza do wyleczenia niż AML powstała *de novo*. [Dwil ewicz-Trojaczek 2016]

Rokowanie

Perspektywy w **zespołach mielodysplastycznych** nie są dobre, a większość pacjentów doświadczy progresji choroby w ciągu kilku miesięcy do opornej ostrej białaczki szpikowej. Mediana przeżycia wynosi od kilku lat do kilku miesięcy, w zależności od typu. Przeszczep komórek macierzystych może być skuteczny - przeżycie wynosi 50% na 3 lata, chociaż starsi pacjenci mają gorsze rokowanie. [Kasper 2005]

Wskaźniki dobrego rokowania to: młodszy wiek, normalna lub umiarkowanie obniżona liczba neutrofilii i płytek krwi, niskie wartości blastów w szpiku kostnym (< 20%) i brak blastów we krwi, brak pałeczek Auera, syderoblasty pierścieniowate, normalne kariotypy mieszanych kariotypów bez złożonych nieprawidłowości chromosomowych oraz kultury szpiku niebiałaczkowego wzoru wzrostu *in vitro*. [Kasper 2005]

Wskaźniki złego rokowania to: zaawansowany wiek, ciężka neutropenia lub małopłytkowość, wysoka liczba blastów w szpiku kostnym (20-29%) lub blasty we krwi, pałeczki Auera, brak syderoblastów pierścieniowatych; nieprawidłowe umiejscowienie prekursorów granulocytów lub niedojrzałe prekursorzy granulocytów w sekcji szpiku, wszystkie lub większość kariotypów nieprawidłowa, złożone zaburzenia chromosomowe w szpiku kostnym oraz białaczkowy wzór wzrostu kultury szpiku w warunkach *in vitro*. [Kasper 2005]

2.4.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza

Przebieg naturalny, obraz kliniczny i powikłania

W przypadku **przewlekłej białaczki mielomonocytozowej**, przebieg naturalny choroby jest zależny od jej stopnia zaawansowania (CMML-1 lub -2). Ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML) wynosi około 15-30%. Czas przeżycia chorych mieści się średnio w zakresie 1-100 miesięcy, a mediana czasu przeżycia wynosi od 20 do 40 miesięcy. [Hellmann 2016]

Rokowanie

W przypadku **przewlekłej białaczki mielomonocytozowej**, chemioterapia rzadko jest w stanie doprowadzić do całkowitej remisji choroby. Wyjątek stanowią pacjenci z rearanżacją PDGFRB (ang. *platelet-derived growth factor receptor beta*). [Hellmann 2012]

Do czynników niekorzystnych rokowniczo zalicza się:

- morfologia krwi obwodowej - blastoza > 5%, niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększona liczba leukocytów, limfocytów, monocytów, obecność niedojrzałych komórek mieloidalnych;
- cytologia szpiku - blastoza > 10%, zmniejszony odsetek komórek linii erytropoetycznej;
- badania biochemiczne - zwiększenie aktywności LDH w surowicy;

- badanie cytogenetyczne - nieprawidłowy kariotyp;
- badanie przedmiotowe i badania obrazowe - powiększenie śledziony, zajęcie narządów wewnętrznych, zajęcie skóry, wysięk opłucnowy lub osierdziowy. [Hellmann 2012]

Zwiększony odsetek blastów we krwi obwodowej oraz w szpiku jest związany ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej. Ryzyko to jest większe w przypadku mieloproliferacyjnej postaci przewlekłej białaczki mielomonocytovej. [Hellmann 2012]

Średni czas przeżycia jest dłuższy w postaci mielodysplastycznej (16-31 miesięcy), niż w mieloproliferacyjnej (11-17 miesięcy). [Hellmann 2012]

2.4.3 Ostra białaczka szpikowa

Przebieg naturalny i powikłania

Przebieg **ostrej białaczki szpikowej** kliniczny jest ciężki. W przypadku niezastosowania odpowiedniego leczenia, ostre białaczki w ciągu kilku tygodni prowadzą do zgonu z powodu powikłań choroby, głównie infekcyjnych oraz krwotocznych. [Hołowicki 2016]

Obraz kliniczny

Najważniejsze objawy kliniczne **ostrej białaczki szpikowej** są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*). Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej. Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych wynikających z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi w mikrokrażeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych. Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych mogą się objawiać naciekami skórnymi (płaskie lub drobnoguzkowe), przerostem dziąseł, naciekami w narządach chłonnych (hepato- lub splenomegalia, limfadenopatia), białaczkowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis leucaemica*) lub neurologicznymi objawami ogniskowymi w OUN albo w innych tkankach. [PUO 2013b]

Do innych, mniej specyficznych, objawów AML zalicza się zmniejszenie masy ciała, poty, bóle kostne. W badaniu przedmiotowym skóry i błon śluzowych stwierdza się objawy niedokrwistości (bładość) i skazy krwotocznej (punkcikowate wybroczyny, podbiegnięcia krwawe). Na błonach śluzowych jamy ustnej dość często występują naloty grzybicze lub drobne nadżerki (tzw. owrzodzenia neutropeniczne). W podtypach M4 i M5 często stwierdza się objawy pozaszpikowej lokalizacji choroby (m.in. nacieki skórne, przerost dziąseł, limfadenopatię, hepatomegalię, nacieki w OUN). [PUO 2013b]

Rokowanie

Wśród chorych na **ostrą białaczkę szpikową** największe prawdopodobieństwo wyleczenia mają osoby w wieku < 60. roku życia, z korzystnymi i zmianami cytogenetycznymi, bez obciążających zmian molekularnych, u których leczenie indukujące szybko spowodowało całkowitą remisję (ang. *complete remission*, CR) oraz u których brak jest zmian pozaszpikowych. W zdefiniowanych na podstawie zmian w kariotypie 3 grupach ryzyka cytogenetycznego (rokowanie korzystne, pośrednie i niekorzystne) odsetki chorych ze stabilną 5-letnią CR wynoszą odpowiednio 50%, 32% i 15%. Nawroty są najczęstsze w 1. roku leczenia, z upływem czasu ich prawdopodobieństwo maleje. Do grupy AML dużego ryzyka zalicza się chorych z niekorzystnym kariotypem, białaczki wtórne po radioterapii, białaczki poprzedzone zespołami mielodysplastycznym i oraz postaci pierwotnie odporne z długim czasem do uzyskania remisji. Zastosowanie bardzo intensywnej chemioterapii połączonej z autologicznym przeszczepieniem szpiku zwiększa szansę na wyleczenie w grupie pośredniego ryzyka do > 40%, a przeszczepienie alogeniczne pozwala wyleczyć > 60% chorych. [Hołowiecki 2016]

2.5 Klasyfikacja

2.5.1 Zespół mielodysplastyczny

Obecnie stosuje się dwie klasyfikacje MDS: FAB z 1982 roku oraz WHO z 2008 roku. Do oceny rokowania wśród chorych z zespołami mielodysplastycznymi pod względem czasu przeżycia oraz częstości transformacji w AML stosuje się klasyfikację IPSS.

2.5.1.1 Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB)

Klasyfikacja FAB została opracowana na początku lat 80. przez grupę lekarzy z wiedzą i doświadczeniem w rozpoznawaniu MDS. Pochodzili oni z Francji (F), Ameryki (A) i Wlk. Brytanii (B); za główne kryterium klasyfikacji w systemie FAB przyjęto odsetek cytoblastów w szpiku kostnym, przy czym mniej niż 2% cytoblastów uznaje się za normę dla zdrowego szpiku kostnego. Klasyfikacja FAB rozróżnia pięć następujących podtypów MDS: [Bennett 1982]

- niedokrwistość oporna na leczenie (RA);
- niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej (RAEB-t);

- przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML). [Bennett 1982]

2.5.1.2 Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

System klasyfikacji WHO chorych na MDS zachował pewne elementy systemu klasyfikacji FAB i rozwinął kategorie podtypów MDS. W tabeli poniżej podano główne cechy sześciu podtypów MDS rozpoznanych w klasyfikacji WHO. [Bennett 2009, Arber 2016]

RA/RARS: Niedokrwistość oporna na leczenie (RA) i niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS).

Chorzy w tej kategorii cierpią na niedokrwistość, która jest oporna na leczenie żelazem lub witaminami. Niedokrwistości tej może towarzyszyć łagodna lub umiarkowana małopłytkowość i neutropenia. Niedokrwistość oporna na leczenie z syderoblastami pierścieniowatymi lub bez nich to najłagodniejsze postaci w systemie klasyfikacji WHO. W tym systemie chorzy na podtyp RA lub RARS MDS to tacy, których choroba ogranicza się do krwinek czerwonych, czyli erytrocytów. Dysplazja w tym podtypie MDS jest nieznaczna. [Bennett 2009]

Cytopenia oporna na leczenie z wielotimową dysplazją (RCMD).

Do tej kategorii zalicza się cytopenie odporne na leczenie (z uporczywie niską zawartością któregoś rodzaju krwinek, np. neutropenia oporna na leczenie albo małopłytkowość oporna na leczenie) i nieznaczną dysplazją więcej niż jednego typu krwinek z połączeniu z odsetkiem blastów poniżej 5% i syderoblastów pierścieniowatych poniżej 15%. U chorych na RCMD z ponad 15% syderoblastów pierścieniowatych rozpoznaje się RCMD-RS. [Bennett 2009]

Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB).

Kategoria ta dzieli się na dwie podkategorie, wyróżnione pod względem liczby blastów w szpiku kostnym. Do grupy RAEB-1 zaliczani są chorzy z odsetkiem blastów wynoszącym 5-9%, do kategorii RAEB-2 chorzy z odsetkiem blastów mieszczącym się w przedziale 10-19%. [Bennett 2009]

Zespół 5q- (5q minus).

Delecja części chromosomu 5q, czyli zespół 5q minus (5q-), obecnie uznawany jest za osobny podtyp MDS; po raz pierwszy zespół ten opisano ponad 30 lat temu. Delecja w długim ramieniu chromosomu 5 może być jedyną anomalią chromosomową u chorych na MDS z rozpoznaniem zespołem q5-. Chorzy na MDS, u których wystąpiła delecja w długim ramieniu chromosomu 5 i inne anomalie chromosomowe, nie cierpią na zespół 5q-. Chorzy z zespołem 5q- cierpią na niedokrwistość oporną na leczenie i wymagają leczenia podtrzymującego. Zespół występuje głównie u kobiet z niedokrwistością o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu i niską liczbą białych krwinek (leukopenią), czemu często towarzyszy normalna lub zwiększona liczba płytek. [Bennett 2009]

MDS niesklasyfikowane inaczej.

Kategoria MDS niesklasyfikowanych inaczej obejmuje prawdopodobnie nie więcej niż 1-2% wszystkich przypadków MDS. Kategoria została stworzona dla sklasyfikowania nielicznych pacjentów cierpiących na niedobór krwinek jednego typu (np. małopłytkowość lub neutropenię) i nietypowe objawy (np. zwłóknienie szpiku kostnego). [Bennett 2009]

Tab. 1. Klasyfikacja MDS według WHO.

Podtyp MDS	Opis
Niedokrwistość oporna na leczenie (RA)	
Bez syderoblastów pierścieniowatych (RA)	Minimalna dysplazja jednego typu krwinek (krwinek czerwonych, czyli erytrocytów) i mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym
Z syderoblastami pierścieniowatymi (RARS)	Te same RA plus ponad 15% pierścieniowatych syderoblastów w szpiku kostnym
Cytopenia oporna na leczenie z minimalną dysplazją (RCMD)	
Bez pierścieniowatych syderoblastów (RCMD)	Dysplazja (ponad 10%) dwóch lub trzech typów krwinek, mniej niż 5% blastów i mniej niż 15% pierścieniowatych syderoblastów w szpiku kostnym
Z pierścieniowatymi syderoblastami (RCMD-RS)	Jak wyżej i ponad 15% pierścieniowatych syderoblastów
RA (niedokrwistość oporna na leczenie) z nadmiarem blastów (RAEB)	
RAEB-1	Obecność 5% do 9% blastów w szpiku kostnym
RAEB-2	Obecność 10% do 19% blastów w szpiku kostnym
Zespół 5q-	
	Pacjenci niewykazujący żadnych anomalii chromosomowych poza brakującą częścią - delecją - długiego ramienia chromosomu 5
MDS niesklasyfikowane inaczej	
	Obejmuje pacjentów z jednym rodzajem cytopenii poza anemią (tj. neutropenią lub małopłytkowością), której towarzyszą niecodzienne nietypowe cechy (np. zwłóknienie szpiku)

System WHO nie klasyfikuje CMML jako rodzaju MDS, ale umieszcza go w ramach nowej kategorii chorób mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych.

2.5.1.3 Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (IPSS)

System oceny zaawansowania MDS znany jest jako Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (IPSS). [Greenberg 1997] Na podstawie oceny stanu pacjenta (proporcji komórek białaczkowych lub blastów, obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności cytopenii krwi) choroba jest punktowana pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępów choroby lub przekształcenia się jej w AML. IPSS to wynik przydzielany do pewnych wartości. Po pierwsze, odzwierciedla odsetek blastów w szpiku kostnym; po drugie - wyniki cytogeniczne (określenie anomalii chromosomowych) w krwinkach szpiku kostnego i po trzecie - liczbę krwinek oraz inne wyniki badań krwi. Indeks IPSS powstaje z dodania poszczególnych punktów za odsetek cytoblastów, badania cytogeniczne oraz wyniki badań krwi i służy do oceny rokowań chorego na MDS. Indeks IPSS decyduje o przydziale pacjenta do grupy ryzyka: [Edlin 2009]

- grupa niskiego ryzyka: 0 indeks IPSS 0;

- grupa pośredniego-1 ryzyka : indeks IPSS 0,5–1,0;
- grupa pośredniego-2 ryzyka : indeks IPSS 1,5-2,0;
- grupa wysokiego ryzyka: indeks IPSS ponad 2,0. [Edl in 2009]

Tab. 2. Obliczanie punktacji IPSS.

Blasty w szpiku kostnym	Wartość punktowa
5% lub mniej	0,0
5-10%	0,5
11-20%	1,5
21-30%*	2,0
Wyniki cytogenetyczne**	
Dobre	0,0
Średnie	0,5
Złe	1,0
Wyniki badań krwi***	
0 lub 1 wynik	0,0
2 lub 3 wyniki	0,5

* U chorych, których szpik kostny zawiera ponad 30% blastów stwierdza się ostrą białaczką szpikową.

** "Dobre" wyniki cytogenetyczne obejmują: komplet 23 par chromosomów w normie albo komplet z jedynie częściową utratą długiego ramienia chromosomu 5 lub 20, albo utratą chromosomu Y. "Średnie" wyniki cytogenetyczne obejmują: ani "Dobre", ani "Złe". "Złe" wyniki cytogenetyczne obejmują: Utrata jednego z dwóch chromosomów 7 ("monosomia 7"), addycja trzeciego chromosomu 8 ("trisomia 8"), albo co najmniej trzy anemie łącznie.

*** Wyniki badań krwi definiowane jako: neutrofile <1800 w mikrolitrze; hematokryt <36% krwinek czerwonych łącznie we krwi; płytki <100 000 w mikrolitrze.

2.5.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza

Zgodnie z klasyfikacją WHO, CMML należy do zespołów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych. [Hellmann 2012]

Wyróżnia się następujące typy CMML:

- mielodysplastyczny - z leukocytozą $\leq 13\ 000/\mu\text{l}$;
- mieloproliferacyjny - z leukocytozą $> 13\ 000/\mu\text{l}$. [Hellmann 2012]

Wyróżnia się również:

- CMML-1 - blastoza we krwi obwodowej $\leq 5\%$, a w szpiku $\leq 10\%$
- CMML-2 - blastoza we krwi obwodowej 5-19%, a w szpiku 10-19%. [Hellmann 2012]

W przypadku wystąpienia eozynofili $> 1500/\mu\text{l}$ rozpoznaje się postać CMML-1 lub CMML-2 z eozynofilią. [Hellmann 2012]

2.5.3 Ostra białaczka szpikowa

Wyróżnia się dwie klasyfikacje AML: starszą, francusko-amerykańsko-brytyjską (FAB) oraz nowszą, WHO.

Francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja morfologiczna AML podlegała wielokrotnym modyfikacjom. [Bennett 1985]

Według klasyfikacji WHO z 2008 roku graniczną wartością blastozy w szpiku, powyżej której rozpoznaje się ostrą białaczkę, a poniżej - zespół mielodysplastyczny stanowi 20%. [Szczeklik 2016]

Tab. 3. Klasyfikacja WHO (2008).

1 Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi – wyodrębnione z klasyfikacji FAB
1.1 Ostra białaczka szpikowa z translokacją t(8;21)(q22;q22); (RUNX1;RUNX1T1)
1.2 Ostra białaczka szpikowa z inwersją inv(16)(p13;q11), lub t(16;16)(p13.1;q22); (CBFBeta/MYH11)
1.3 Ostra białaczka promielocyto wa z t(15;17)(q22;q12); (PML/RAR α)
1.4 Ostra białaczka szpikowa ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9;11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
1.5 Ostra białaczka szpikowa z t(6;9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
1.6 Ostra białaczka szpikowa z inv(3)(q21q26.2); (RPN1-EM1)
1.7 Ostra białaczka szpikowa megakarioblastyczna z t(1;22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)
1.8 Ostra białaczka szpikowa z mutacją NPM1
1.9 Ostra białaczka szpikowa z mutacją CEBPA
2 Ostre białaczki szpikowe związane ze zmianami mielodysplastycznymi
3 Ostre białaczki szpikowe związane z wcześniejszą chemioterapią i/lub radioterapią
4 Ostre białaczki szpikowe bez specyfikacji innej niż morfologiczna (AML-NOS)
4.1 Ostra białaczka szpikowa mało zróżnicowana
4.2 Ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzewania
4.3 Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem
4.4 Ostra białaczka mielomonocyto wa
4.5 Ostra białaczka monoblastyczna i monocyto wa
4.6 Ostra białaczka erytroblastyczna
4.7 Ostra białaczka megakarioblastyczna
4.8 Ostra białaczka bazofilowa
4.9 Ostra panmieloza z mielo fibrozą
5 Mięsak mielo idalny (myeloid sarcoma)
6 Prolif eracje mielo idalne związane z zespołem Downa

Tab. 4. Klasyfikacja FAB (1985).

Oznaczenie	Opis	Występowanie
M0	Ostra białaczka szpikowa minimalnie zróżnicowana	5%
M1	Ostra białaczka szpikowa bez dojrzewania	20%
M2	Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem	30%
M3	Hipergranulama ostra białaczka promiocytowa	10%
M4	Ostra białaczka szpikowa mielomonocytowa	20%
M4Eo Wariant	Ze zwiększonym odsetkiem nieprawidłowych eozynofili w szpiku	
M5	Ostra białaczka monocytowa	10%
M6	Erytroleukemia (choroba DiGuglielmo)	4%
M7	Ostra białaczka megakarioblastyczna	1%

Źródło: Bennett 1985

2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.6.1 Zespół mielodysplastyczny

Roczna zapadalność na zespoły mielodysplastyczne w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000 osób, natomiast wśród osób powyżej 70. roku życia - 15-50/100 000 osób. Mediana wieku w momencie zachorowania wynosi 60-75 lat. Choroba występuje około dwukrotnie częściej u mężczyzn. [Dwilewicz-Trojaczek 2012] Występowanie MDS w krajach Europy waha się w zakresie 13,0-20,9/100 000 mieszkańców, przy czym MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku wg IPSS mieści się między 2,7-8,3/100 000. Osoby z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS stanowią 20-40% wszystkich pacjentów z MDS. [OT Vidaza 2011]

Według danych z publikacji Edlin i wsp., szacuje się, że wyższe podgrupy ryzyka MDS (średniego-2 i wysokiego ryzyka) stanowią odpowiednio około 22% i 7% w populacji MDS. [Edlin 2009]

Zgodnie z opiniami i anonimowych ekspertów AOTM zamieszczonymi w dokumencie *Azacytydina (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej*: [OT Vidaza 2011]

1. „W Polsce rocznie zachorowuje na wszystkie rodzaje zespołów mielodysplastycznych około 600 osób. Nie ma tu dokładnych statystyk, gdyż Krajowy Rejestr Nowotworów

nie obejmuje tych rozpoznań. Jak wspomniano, jest to bardzo różnorodna grupa chorych i liczbę chorych, którzy będą się kwalifikować do leczenia azacytydyną można szacować na około 50-100 osób rocznie.”

2. „Liczbę chorych w Polsce na RAEBt, AML/MDS i we wznowie szacuje się na 150-180 osób.”
3. „Chorobowość MDS ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wynosi 1100, a zapadalność - 700 osób.”
4. „Wg Rejestru Polskiego Chorych na MDS w 2008 r. zarejestrowano chorych na MDS należących do grupy pośredniego i wysokiego ryzyka w liczbie 285 osób (30% wszystkich MDS). Odzwierciedla to chorobowość na ww. rodzaje MDS. W rejestrze tym brak jest danych z części województw wschodniej i południowej oraz północno-zachodniej Polski. Wg własnych szacunków liczba chorych zaklasyfikowanych do grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wyniosłaby około 450 osób (chorobowość). Około 10% spośród nich kwalifikowałoby się do ałotransplantacji komórek krwiotwórczych, 20% do jak najlepszego leczenia wspomagającego, 20% do chemioterapii typowej dla ostrych białaczek lub do niskich dawek arabinozydu cytozyny, a 60% do leczenia azacytydyną (270 osób). Brak jest ostatecznych danych o zapadalności na MDS w Polsce. Polski Rejestr dysponuje danymi jedynie z pierwszego kwartału br. Liczba zgłoszonych w tym czasie przypadków wynosi 130, ale nie są to dane z obszaru całej Polski (co najwyżej połowy). Brak precyzyjnych danych o chorych ze zmianami cytogenetycznymi chromosomu 7, gdyż u blisko 65% chorych nie wykonano badań cytogenetycznych. Liczba chorych na ostrą białaczkę szpikową z odsetkiem blastów w szpiku 20-30% nie jest wg mojej wiedzy w Polsce oszacowana. Wg danych z Rejestru Ostrego Białaczki PALG można by podejrzewać tę postać białaczki u około 100 osób rocznie (jest to oszacowanie własne) - 120 nowych zachorowań z cechami dysplazji/rok, lecz nie wszyscy chorzy spełniają kryteria obecności 20-30% blastów w szpiku. Dane z rejestru ostrych białaczek są zaniżone prawdopodobnie o 50%. Brak danych o chorobowości. Przewlekła białaczka mielomonocytoza z 10-29% blastów, bez cech choroby mieloproliferacyjnej. Brak danych epidemiologicznych w Polsce. Choroba występuje bardzo rzadko.”
5. MDS „z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii. Chorobowość ok. 150, zapadalność ok. 75 osób/rok. Z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.”

2.6.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza

Przewlekła białaczka mielomonocytoza jest chorobą występującą rzadko. Roczna zapadalność wynosi około 0,5/100 000 osób. Średni wiek w momencie postawienia diagnozy wynosi 75 lat. Mężczyźni zapadają na tę chorobę dwa razy częściej niż kobiety. [Hellmann 2016]

2.6.3 Ostra białaczka szpikowa

Ostra białaczka szpikowa u dzieci stanowi tylko 15% ostrych białaczek, podczas gdy u dorosłych - około 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 65 lat. U dorosłych

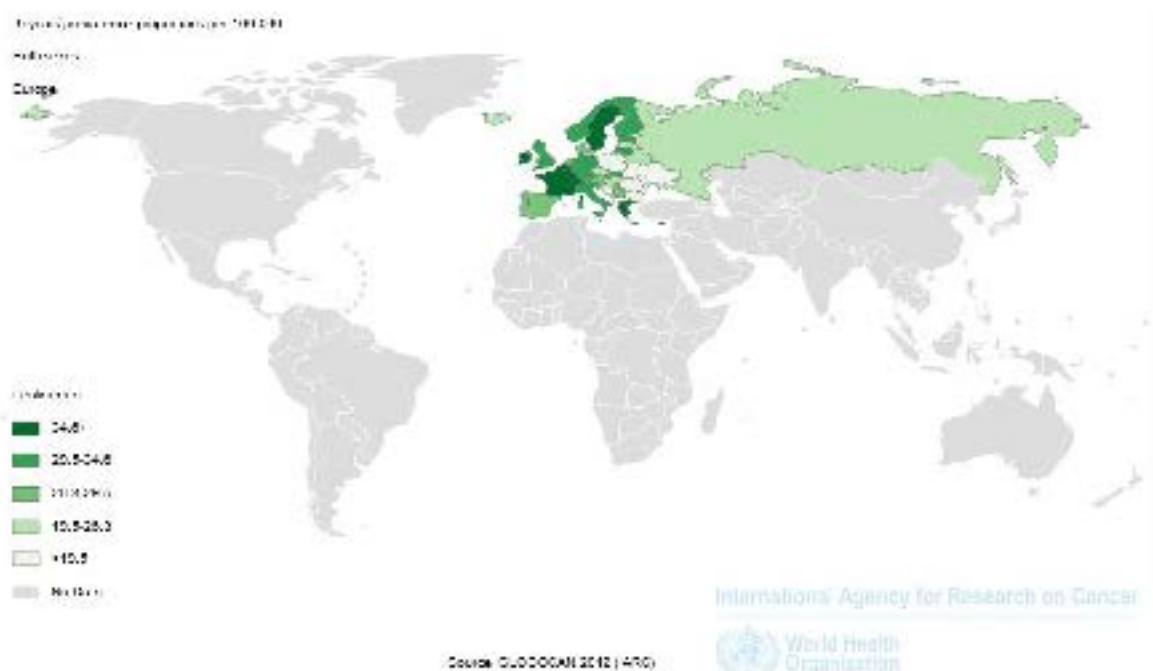
w wieku 30-35 lat zapadalność roczna wynosi około 1/100 000, po 65. roku życia jest dziesięciokrotnie wyższa i wynosi około 10/100 000. [Hołowiecki 2016]

Zgodnie z raportem GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, 5-letnie rozpowszechnienie białaczki w rejonie Europy Centralnej i Wschodniej wynosi 49 000, natomiast zapadalność - 22 800 (Rys. 1). W Polsce zapadalność wynosi 3120-3304 (Tab. 5 i 4), śmiertelność - 2656 (Tab. 3 i 4), natomiast rozpowszechnienie: 1680, 4003 i 5737, odpowiednio dla zapadalności rocznej, 3-letniej i 5-letniej (Tab. 5).

Rys. 1. Zapadalność na białaczkę (Europa).

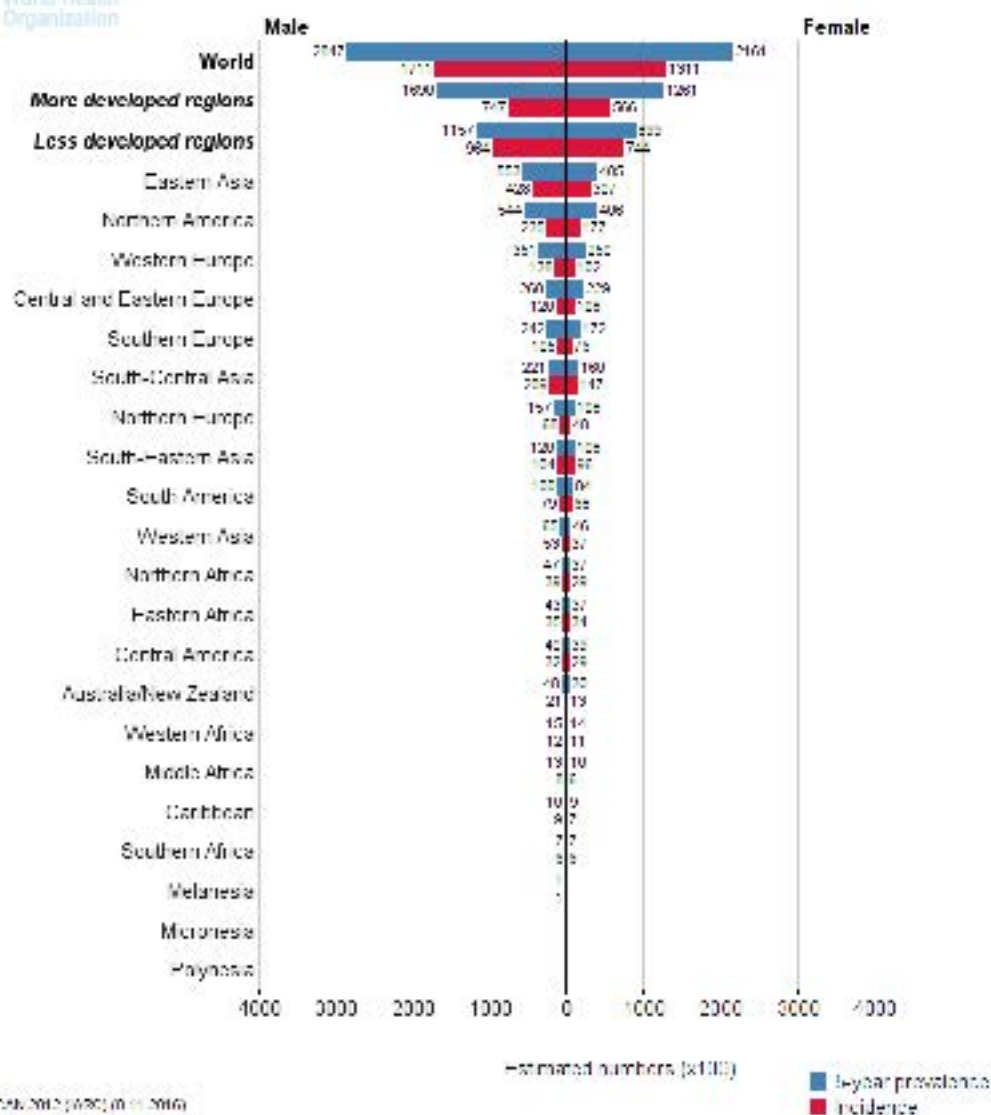


Rys. 2. 5-letnie rozpowszechnienie białaczek (Europa).



Rys. 3. 5-letnie rozpowszechnienie białaczki i zapadalność z podziałem na poszczególne regiony.

International Agency for Research on Cancer: Leukaemia, adults



Źródło: GLOBOCAN 2012

Tab. 5. Zapadalność na białaczki i ich rozpowszechnienie (Polska).

Region	Zapadalność	Rozpowszechnienie		
		Roczne (%)	3-letnie (%)	5-letnie (%)
Polska	3120	1680 (5,1)	4003 (12,3)	5737 (17,6)

Źródło: GLOBOCAN 2012

Tab. 6. Zapadalność na białaczki i śmiertelność z ich powodu z podziałem na grupy wiekowe (Polska).

Przedział wiekowy	Zapadalność	Śmiertelność
łącznie	3 304	2 656
0-14	184	46
15-39	194	115
40-44	61	32
45-49	103	56
50-54	208	122
55-59	360	225
60-64	450	307
65-69	383	299
70-74	375	342
75+	986	1 112

Źródło: GLOBOCAN 2012

Zgodnie z opiniami anonimowych ekspertów AOTMiT zamieszczonymi w dokumencie *Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej*:

- „w Polsce liczbę chorych na ostre białaczki w wieku powyżej 65 roku życia można szacować na 800 osób w oparciu o dane szwedzkie i amerykańskie. Z kolei zgodnie ze statystyką prowadzoną przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie liczba chorych w tym wieku, którzy rzeczywiście trafiają do ośrodków hematologicznych wynosi około 250 osób. Z tej liczby część wymaga leczenia intensywnego, a część ze względu na zły stan nie będzie się kwalifikować nawet do leczenia azacytydyną. To oznacza, że liczbę chorych ze wskazaniem do leczenia azacytydyną można szacować na około 100 osób rocznie. Do tego dochodzi podobnie liczebna grupa chorych młodych z opornymi i nawrotowymi białaczkami.”
- „MDS, grupa ryzyka pośredniego 2 i wysokiego: chorobowość 450 osób, z tego około 270 osób mogłoby kwalifikować się do leczenia Vidazą (oszacowanie własne wg danych Polskiego Rejestru MDS). Brak pełnych danych o zapadalności.”
- „MDS z zaburzeniami chromosomu 7: brak danych w Polsce o chorobowości i zapadalności (65% chorych nie ma wykonanego badania cytogenetycznego). Wg światowych danych epidemiologicznych można szacować, że chorzy z tym zaburzeniem cytogenetycznym w większości należą do grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego. AML z obecnością 20-30% blastów szpiku: brak dokładnych danych. Wg Polskiego Rejestru Ostrej Białaczki PALG zapadalność mogłaby wynosić 100 przypadków/rok (oszacowanie własne). Brak danych o chorobowości. Przewlekła białaczka mielomonocytoza: brak danych (raczej bardzo nieliczna grupa w porównaniu z ww.).”

- „Liczebność populacji wynosi „około 100 chorych rocznie (szacunek własny) (10% zachorowań na ostre białaczki szpikowe).”
- „Wg oszacowania własnego (brak dostępnych danych) chorobowość i zapadalność w odniesieniu do AML z liczbą blastów w szpiku $\leq 30\%$ u chorych niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych wynosi ok. 40 pacjentów/rok.”

Poniżej przedstawiono odnalezione przez AOTMiT dane epidemiologiczne:

„W Europie częstość występowania i częstość zgonów na ostrą białaczkę szpikową (AML) są oceniane odpowiednio na 5-8 i 4-6/100 000 mieszkańców/rok.

Wg poniższych źródeł zapadalność na AML w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców wynosi:

- 2,1 wg danych polskich - współczynnik standaryzowany dla mieszkańców > 18 r.ż.;
- 2,2 wg danych niemieckich [rejestr Dusseldorf];
- 3,4 w populacji ogólnej (1,2 u osób w wieku 30 lat i ponad 20 u osób w wieku 80 lat), 3,7 lub 3,9 wg danych amerykańskich.”

Odnalezione przez AOTMiT dane z rejestrów:

- Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii

„Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii są niepełne, uwzględniają jedynie ogólne rozpoznanie białaczka szpikowa (ICD-10: C92), bez uwzględnienia podtypów. Odnotowano następującą liczbę zachorowań: 1046 w 2006 r., 1031 w 2007 r. oraz 1015 w 2008 r.”

- Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (rejestr oparty na zgłoszeniach zachorowań przesyłanych z ośrodków hematologicznych w kraju) - patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Liczba i struktura zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki szpikowe u dorosłych w latach 2004-2006.

Rozpoznanie		Liczba chorych*		
		2004	2005	2006
Ostra białaczka szpikowa	ogółem	560	560	637
	< 60. r.ż.	265	265	287
	> 60. r.ż.	295	295	351
	z wieloliniową dysplazją	119	123	120
	wtórna	14	16	15

* "Należy zwrócić uwagę, że nie wszystkie oddziały hematologiczne co roku przysyłały zgłoszenia oraz nie było zgłoszeń z innych niż hematologiczne oddziałów szpitalnych. Część chorych z AML, zwłaszcza w starszym wieku i ze współistniejącymi schorzeniami ze strony innych narządów, nie trafia do specjalistycznych ośrodków hematologicznych. (...) Oznacza to, że przedstawione dane epidemiologiczne nie odzwierciedlają do końca skali zachorowań na ostre białaczki w Polsce. Bardziej wiarygodne w odniesieniu do rzeczywistej zachorowalności są rejestry populacyjne, jednak taki rejestr AML nie istnieje w kraju. Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z dużym prawdopodobieństwem nie oddaje liczby wszystkich zachorowań na ostre białaczki, to wiarygodna jest struktura zachorowań oraz dane dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia."

Inne źródła zidentyfikowane przez AOTM:

„Wg publikacji Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej rocznie w Polsce zachorowuje na ostre białaczki szpikowe około 700 dorosłych osób.”

2.7 Aktualne postępowanie medyczne

2.7.1 Zespół mielodysplastyczny

Jedyną metodą zapewniającą wyleczenie w przypadku MDS jest allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych. [Dwil ewicz-Trojaczek 2016]

Altymatywne metody terapii, w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku to:

- chemioterapia:
 - o chemioterapia intensywna skojarzona
 - stosuje się schematy chemioterapii indukcyjnej podawanej w ostrej białaczce szpikowej: arabinozyd cytozyny (Ara-C) 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie i.v. przez 7 dni z daunorubicyną 45-60 mg/m² przez 3 dni. U chorych > 60. r.ż. stosuje się mniejsze dawki daunorubicyny (45 mg/m² przez 2 dni) i Ara-C przez 5 dni lub inne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu AML u osób starszych; [Dwil ewicz-Trojaczek 2012]
 - o chemioterapia małymi dawkami Ara-C
 - zalecana w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do intensywnej chemioterapii skojarzonej; [Dwil ewicz-Trojaczek 2012]
- leczenie wspomagające:
 - o leczenie niedokrwistości;
 - o erytropoetyna;
 - o leczenie neutropenii i zakażenia;
 - o leczenie małopłytkowości;
 - o leki chelatujące żelazo, np. deferoksamina;
- inhibitory metylacji DNA (5-azacytydina, decytabina):
 - o leki z tej grupy zmniejszają aktywność metylotransferazy DNA, powodują indukację ponownej ekspresji kluczowych genów supresorowych guza i prawdopodobnie mają działanie cytostatyczne; dobre wyniki uzyskano w przypadku stosowania 5-azacytydyny. Lek ten jest polecany chorym z pośrednim-2 lub dużym ryzykiem według klasyfikacji IPSS, którzy nie zakwalifikowali się do

alo-HCT; lek ten wydłuża życie (również w przypadku chorych ze zmianami cytogenetycznymi chromosomu 7), wydłuża czas do progresji do AML, u 45% pacjentów powoduje uniezależnienie od przetoczeń KKCz i/lub KKP; całkowitą remisję uzyskuje 9-17% chorych na MDS. [Dwilewicz-Trojaczek 2016]

2.7.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych można rozważyć w przypadku młodych chorych, którzy mają dawcę zgodnego w układzie HLA. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, można rozważyć następujące rodzaje terapii:

- leczenie substytucyjne
 - przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych; stosowane zazwyczaj u chorych powyżej 60. roku życia;
- chemioterapia
 - leczenie cytoredukcyjne - najczęściej hydroksymocznikiem (15-20 mg/kg/d) lub 6-merkaptopuryną (50-200 mg/d) może pogłębić niedokrwistość i małopłytkowość, ale wydłuża czas przeżycia. Mniej skuteczny jest etopozyd; we wszystkich przypadkach z pęknięciem chromosomu 5 w miejscu q33 i z powstaniem genów fuzyjnych o właściwościach kinaz tyrozynowych bardzo skuteczny jest imatynib 400 mg/d; dość dobre wyniki, szczególnie u chorych grupy dużego ryzyka, uzyskuje się stosując inhibitory topoizomazy I (np. topotekan) w monoterapii albo w połączeniu z cytostatykiem (arabinozydem cytozyny lub daunorubicyną); obiecujące są efekty prób leczenia takim i lekami jak decytabina, 5-azacytydyna, tipifamib i lonafamib. [Hellmann 2016]

2.7.3 Ostra białaczka szpikowa

Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego i stopnia ryzyka. U pacjentów do 60. roku życia stosuje się programy zmierzające do wyleczenia. Są one stopniowo dostosowywane do stopnia ryzyka, przy czym aktualnie od początku odmienny jest program leczenia białaczki promielocytowej z t(15:17). W pozostałych postaciach stosuje się ujednoczone programy indukujące remisję i konsolidujące, ale całe postępowanie uwzględnia stopień ryzyka oraz podatność na terapię. [Hołowiecki 2009]

Pacjentów w wieku ponad 60 lat dzieli się na podstawie wskaźników biologicznych na 3 podgrupy:

- zdolnych do tolerowania leczenia takiego, jak dla chorych poniżej 60 lat;
- mogących tolerować zredukowane leczenie podobne jak dla chorych poniżej 60 lat;
- mogących tolerować jedynie zindywidualizowane programy paliatywne i objawowe. [Hołowiecki 2009]

Fazy leczenia dzieli się następująco: [Hołowiecki 2016]

- przygotowanie
 - ochrona przed zakażeniem;

- o opanowanie zakażeń, skazy krwotocznej i innych ewentualnych powikłań choroby;
- o poprawa stanu ogólnego;
- indukcja remisji
 - o trwa około 4-6 tygodni;
 - o ma na celu usunięcie masy guza;
 - o obejmuje następujące terapie:
 - Ara-C 200 mg/m² wlew ciągły 1-7 dni;
 - DNR 45-60 mg/m² i.v. 1-3 dni (zamiast DNR możliwa idarubicyna 12 mg/m² lub mitoksantron < 10 mg/m²);
 - ewentualnie + wepesid lub 6-tioguanina lub kladrybina;
 - profilaktyka zmian w OUN: MTX lub Ara-C;
 - o efekt: > 70% całkowitych remisji;
- konsolidacja remisji
 - o trwa 3-6 miesięcy;
 - o ma na celu usunięcie choroby resztkowej;
 - o obejmuje następujące, opcjonalne schematy terapii:
 - Ara-C w dużej dawce (2-6 g/m²/d x 3);
 - Ara-C w dużej dawce + mitoksantron (HAM);
 - Ara-C w dużej lub średniej dawce + amsakryna;
 - o w celu profilaktyki zmian w OUN stosuje się MTX lub Ara-C;
- leczenie pckonsolidacyjne
 - o ma na celu utrwalenie remisji i zapobieganie nawrotom białaczki;
 - o obejmuje następujące, opcjonalne schematy terapii:
 - allo-HCT lub auto-HCT;
 - lub w przypadku niekwalifikowania się do przeszczepu:
 - obserwacja + kontrola OUN z podaniem MTX lub Ara-C co 6 miesięcy;
 - podtrzymywanie co 4-6 tygodni powtarzane cyklicznie:
 - Ara-C s.c. + DNR;
 - Ara-C s.c. + 6-tioguanina.

Dodatkowo stosuje się leczenie wspomagające, mające na celu zapobieganie zakażeniom, leczenie zakażeń, leczenie skazy krwotocznej, niedokrwistości, hiperurykemii, stosowanie rekombinowanych czynników pobudzających hematopoezę. [Hołowiecki 2016]

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 2-3.03.2017. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony agencji oceny technologii medycznych (NICE i in.),
- strony organizacji ds. onkologii i zdrowia ogółem (NCCN, ESMO, PUO, WHO i in.),
- inne źródła.

W związku ze zmianami w terapii zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek szpikowych i pojawianiem się nowych opcji terapeutycznych na przestrzeni lat, poszukiwano najnowszych wytycznych, opublikowanych po 2011 roku.

2.8.1 Zespół mielodysplastyczny

Zidentyfikowano następujące najważniejsze wytyczne dotyczące postępowania w przypadku zespołów mielodysplastycznych:

- amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2014 roku [NCCN 2014];
- ogólnoeuropejskie wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2014 roku [ESMO 2014];
- brytyjskie wytyczne British Committee for Standards in Haematology (BCSH) z 2013 roku [BCSH 2013];
- brytyjskie wytyczne London Cancer Alliance (LCA) z 2015 roku [LCA 2015];
- nordyckie wytyczne Nordic MDS Group (NMDS) z 2014 roku [NMDS 2014];
- kanadyjskie wytyczne Saskatchewan Cancer Agency (SCA) z 2012 roku [SCA 2012];
- polskie wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2013 roku [PUO 2013].

Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – leczenie zespołów mielodysplastycznych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN, 2014 (Stany Zjednoczone)	Intensywna terapia: intensywna chemioterapia; inne preferowane opcje to azacytydyna /decytabina lub udział w badaniu klinicznym. Nieintensywna terapia: w przypadku pacjentów wyższego ryzyka niekwalifikujących się do intensywnej terapii, należy rozważyć azacytydynę (preferowana)/decytabinę lub udział w badaniu klinicznym. W przypadku pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi lub progresją choroby pomimo leczenia należy zastosować najlepsze leczenie wspomagające.
ESMO, 2014 (Europa)	U pacjentów z MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS, bez poważniejszych chorób współistniejących i nie kwalifikujących się do alloSCT, zalecana jest azacytydyna . Zastosowanie azacytydyny może

	<p>być preferowane w porównaniu z decytabiną, ponieważ w randomizowanym badaniu wykazano wyższą azacytydynę nad CCR, natomiast nie odnotowano wyraźnej przewagi pod względem przeżycia w przypadku decytabiny w porównaniu z CCR w dwóch badaniach III fazy.</p> <p>Intensywna chemioterapia ma ograniczone zastosowanie u chorych na MDS wyższego ryzyka. Proponowane schematy o równoważnej skuteczności pochodzące z analiz retrospektywnych to kombinacje cytarabiny z idarubicyną, fludabiny lub topotekanem.</p>
BCSH, 2013 (Wielka Brytania)	<p>Leczenie wspomagające powinno być podstawą dla wszystkich pacjentów z MDS i objawową cytopenią.</p> <p>Transfuzje krwi powinny mieć na celu poprawę objawowej niedokrwistości.</p> <p>W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka, nie kwalifikujących się do przeszczepu allogenicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku starszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym bez niekorzystnego kariotypu, opcja azacytydyny w porównaniu do intensywnej chemioterapii powinna zostać dokładnie rozważona; standardowe leczenie stosowane w powstającej de novo AML powinno być stosowane jako intensywna chemioterapia u kwalifikujących się pacjentów; • azacytydyna jest zalecana w terapii pierwszego rzutu chorych niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg IPSS; • decyzja o kontynuacji stosowania azacytydyny u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi po sześciu cyklach, ale którzy mają stabilną chorobę, jest zależna od klinicysty, a także preferencji pacjenta.
LCA, 2015 (Wielka Brytania)	<p>Gdy pacjent odmawia lub nie kwalifikuje się do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, standardem opieki jest leczenie azacytydyną w oparciu o dane z randomizowanego badania III fazy, w którym wykazano, że aktywność modyfikującą chorobę.</p> <p>Decytabina może być opcją terapeutyczną w przypadku pacjentów z MDS wysokiego ryzyka jako alternatywa dla azacytydyny. Jednak lek nie jest zarejestrowany w leczeniu MDS w Europie, więc należy poszukiwać badań klinicznych lub alternatywnych sposobów finansowania.</p>
NMDS, 2014 (kraje nordyckie)	<p>Azacytydyna jest dopuszczona do leczenia MDS wysokiego ryzyka u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Na podstawie dostępnych danych klinicznych, azacytydyna jest powszechnie zalecana jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku pacjentów z MDS wysokiego ryzyka, chyba że pacjent jest młody i ma dobre cechy prognostyczne odpowiedzi na intensywną chemioterapię.</p>
SCA, 2012 (Kanada)	<p>Azacytydyna jest wskazana jako pierwsza linia terapii MDS wysokiego ryzyka, którzy nie kwalifikują się lub nie mogą przystąpić niezwłocznie do przeszczepu komórek macierzystych.</p> <p>Chemioterapia indukcyjna, analogiczna do tej stosowanej w AML (7+3) może być stosowana u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka jako pomost do przeszczepu komórek macierzystych zwłaszcza u młodszych pacjentów.</p>
PUO (PTOK), 2013 (Polska)	<p>U chorych spełniających wymogi intensywnej terapii, dla których dawca krwiotwórczych komórek macierzystych nie jest dostępny lub u których liczba blastów w szpiku kostnym wymaga redukcji, należy rozważyć zastosowanie intensywnej chemioterapii indukującej remisję, podobnie</p>

	<p>jak w AML: antybiotyk antracyklinowy (daunorubicyna 45-60 mg/m² i.v. przez 2 lub 3 dni) w połączeniu z arabinozydem cytozyny w dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie dożylnym przez 5-7 dni.</p> <p>Chorzy w starszym wieku niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii mogą otrzymać leki o działaniu hipometylującym, zaliczane do grupy inhibitorów metylotransferazy DNA (DMTI, <i>DNA methyl transferase inhibitor</i>): azacytydynę oraz decytabinę. Leczenie należy stosować do progresji lub do wystąpienia nasilonych działań niepożądanych.</p> <p>Minimalna liczba cykli przeduznaniem leczenia Aza-C (75 mg/m²/d. podskórną przez 7 kolejnych dni co 21 dni) lub decytabiną za nieskuteczne powinna wynosić 4-6. Ponieważ dane w dużym zakresie wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby oraz zmniejszenia częstości progresji w AML, głównymi kandydatami do leczenia tymi lekami są chorzy na MDS z grupy wysokiego ryzyka oraz chorzy, którzy nie są kandydatami do bardziej intensywnej terapii, i/lub pacjenci będący potencjalnymi kandydatami do allo-HSCT, ale u których należy się spodziewać opóźnienia tej procedury, wynikającego na przykład z niedostępności dawcy. Leki demetylujące wydłużają czas do transformacji w AML, dlatego są szczególnie wskazane jako terapia pomostowa przed planowanym allo-HSCT.</p>
--	--

Źródło: opracowanie własne

Zidentyfikowane wytyczne zgodnie wskazują, iż należy prowadzić leczenie przy zastosowaniu intensywnej chemioterapii lub gdy takie leczenie jest niewskazane, przy użyciu azacytydyny, która jest preferowana w stosunku do decytabiny.

2.8.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza

Zidentyfikowano następujące najważniejsze wytyczne dotyczące postępowania w przypadku przewlekłej białaczki mielomonocytozowej:

- amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2014 roku [NCCN 2014];
- brytyjskie wytyczne British Committee for Standards in Haematology (BCSH) z 2013 roku [BCSH 2013];
- brytyjskie wytyczne London Cancer Alliance (LCA) z 2015 roku [LCA 2015];
- nordyckie wytyczne Nordic MDS Group (NMDS) z 2014 roku [NMDS 2014];
- polskie wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2013 roku [PUO 2013c].

Tab. 9. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przewlekłej białaczce mielomonocytozowej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN, 2014 (Stany Zjednoczone)	Imatynib lub dazatynib lub nilotinib lub badanie kliniczne.
BCSH, 2013 (Wielka Brytania)	Leczenie wspomagające hydroksymocznikiem w razie potrzeby, zaleca się w przypadku większości pacjentów.

	<p>Azacytydyna jest zalecana w przypadku nieproliferycyjnej CMML-2. Pacjenci wymagający leczenia powinni być włączani do wszelkich odpowiednich badań klinicznych.</p>
LCA, 2015 (Wielka Brytania)	<p>Aktywne monitorowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u niektórych pacjentów (CMML-1 i niektórzy stabilni pacjenci z CMML-2), aktywne monitorowanie może być wystarczające. <p>Leczenie wspomagające:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie terapią wspomagającą i hydroksymocznikiem w celu kontroli liczby krwinek zaleca się w przypadku braku nadmiarowych blastów. <p>Azacytydyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NICE zezwolił na korzystanie z azacytydyny w pacjentów z CMML-2 wymagających leczenia. <p>Intensywna chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów z progresją choroby do CMML-2, chemioterapia indukcyjna, taka jak w AML, a następnie allogeniczny przeszczep komórek macierzystych mogą być opcją, na podstawie cech pacjenta i dostępności dawcy.
NMDS, 2014 (kraje nordyckie)	<p>Hydroksymocznik jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów w podeszłym wieku z niską (<10%) liczbą blastów w szpiku i dla których głównym celem jest zmniejszenie objawów, a nie wydłużenie przeżycia. W przypadku tych pacjentów działania niepożądane wynikające z zastosowania hydroksymocznika są wyraźnie łagodniejsze niż w przypadku zastosowania azacytydyny. W przypadku braku odpowiedzi na hydroksymocznik lub w przypadku progresji choroby, należy rozważyć azacytydynę jako leczenie drugiej linii.</p>
PUO (2013)	<p>U zdecydowanej większości chorych z CMML zastosowanie ma jedynie leczenie paliatywne. Przy braku objawów ogólnych, bez hepatosplenomegalii i hiperleukocytozy zaleca się tylko leczenie objawowe. W przypadku niedokrwistości u pacjentów z podtypem CMML-1 można rozważyć zastosowanie białek stymulujących erytropoezę. Czynniki wzrostu granulocytów zaleca się jedynie w przypadku wystąpienia gorączki neurogenicznej.</p> <p>W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia cytotredukcyjnego zastosowanie mają przede wszystkim hydroksymocznik, etopozyd i 6-merkaptopuryna. Rzadziej stosowany jest topotekan w monoterapii bądź w skojarzeniu z cytarabiną. Brakuje wyników badań, które potwierdziłyby skuteczność intensywnej chemioterapii.</p> <p>W ostatnim czasie coraz większe znaczenie mają leki demetylujące. W Stanach Zjednoczonych w leczeniu CMML zarejestrowana jest azacytydyna i decytabina, w Europie – azacytydyna (CMML-2, podtyp mielodysplastyczny).</p>

Źródło: opracowanie własne

Zidentyfikowane wytyczne zgodnie wskazują, iż należy prowadzić leczenie wspomagające przy użyciu hydroksymocznika. Leczenie azacytydyną jest wskazane w przypadku CMML-2 lub jako leczenie drugiej linii, gdy sam hydroksymocznik nie wystarcza.

2.8.3 Ostra białaczka szpikowa

Zidentyfikowano następujące najważniejsze wytyczne dotyczące postępowania w przypadku ostrej białaczki szpikowej:

- amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2014 roku [NCCN 2014];
- ogólnoeuropejskie wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2013 roku [ESMO 2013];
- polskie wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2013 roku [PUO 2013];
- wytyczne World Health Organisation (WHO) z 2014 roku [WHO 2014];
- brytyjskie wytyczne British Committee for Standards in Haematology (BCSH) z 2013 roku [BCSH 2013];
- kanadyjskie wytyczne Cancer Care Ontario (CCO) z 2016 roku [CCO 2016];
- kanadyjskie wytyczne Alberta Health Services (AHS) z 2015 roku [AHS 2015].

We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych wymieniono azacytydynę, stanowiącą przedmiot niniejszej analizy jako opcję terapeutyczną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. W każdym z dokumentów wymieniono także analizowane technologie opcjonalne, tj. standardowe terapie, na które składa się intensywna chemioterapia, chemioterapia niskimi dawkami oraz najlepsze leczenie wspomagające.

Większość wytycznych klinicznych jako główny czynnik determinujący wybór terapii wskazuje wiek pacjentów - w przypadku pacjentów starszych (po 60.-65. roku życia) istotne jest, aby przed wdrożeniem leczenia dokładnie określić stan ogólny pacjenta, obecność niekorzystnych nieprawidłowości chromosomowych i chorób współwystępujących oraz etiologię AML, tj. czy stanowi ona następstwo zespołu mielodysplastycznego, co pogarsza rokowanie. Stan pacjenta określa czy jest on w stanie tolerować chemioterapię, czy należy szukać terapii alternatywnych.

W żadnych z wytycznych jako czynnika różnicującego strategię terapeutyczną nie wymieniono obecności >30% blastów w szpiku, jednak stan ten można utożsamiać z cięższym wyjściowym stanem pacjentów.

W tabeli poniżej (Tab. 10) zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – leczenie ostrej białaczki szpikowej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN, 2014 (Stany Zjednoczone)	Chorzy poniżej 60 roku życia: <ul style="list-style-type: none"> • indukcja leczenia: udział w badaniu klinicznym lub cytarabina + idarubicyna/daunorubicyna lub HSCT; • leczenie podindukcyjne, a następnie leczenie konsolidacyjne według schematu Chorzy w wieku \geq 60 lat: <ul style="list-style-type: none"> • indukcja leczenia: udział w badaniu klinicznym lub cytarabina + idarubicyna/daunorubicyna/mitoksantron lub leczenie niskimi dawkami cytarabiny, 5-aza cytydyny lub decytabiny (pacjenci starsi, w cięższym stanie lub z chorobami współwystępującymi); BSC (w

	<p>przypadku pacjentów w bardzo złym stanie, z poważnymi chorobami współwystępującymi);</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie podindukcyjne, a następnie leczenie konsolidacyjne według schematu.
ESMO, 2013 (Europa)	<p>Intensywna terapia: chemioterapia indukcyjna - antracyklina + Ara-C.</p> <p>Nieintensywna terapia: niskie dawki chemioterapii, BSC, azacytydyna lub decytabina (właściwa dla pacjentów starszych lub z poważnymi chorobami współwystępującymi).</p>
PUO (PTOK), 2013 (Polska)	<p>Indukcja remisji: antracyklina (najczęściej dawno rubicyna) + Ara-C.</p> <p>Chorzy >60. r.ż. w miarę możliwości powinni być leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 60-75 lat: <ul style="list-style-type: none"> PS 0-2 <ul style="list-style-type: none"> ryzyko niskie: leczenie indukujące lub LD-Ara-C lub badania kliniczne; ryzyko pośrednie I-II: badania kliniczne lub leczenie indukujące lub nisko dawkowana chemioterapia (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna); ryzyko wysokie: badania kliniczne lub nisko dawkowana chemioterapia (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna) lub leczenie indukujące; PS >2: badania kliniczne lub nisko dawkowana chemioterapia (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna) lub BSC; wiek > 75 lat: <ul style="list-style-type: none"> PS 0-2: badania kliniczne lub nisko dawkowana chemioterapia (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna) lub BSC; PS >2: BSC lub nisko dawkowana chemioterapia (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna);
WHO, 2014 (Międzynarodowo)	<p>Pacjenci < 60. r.ż. lub starsi w dobrym stanie ogólnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> indukcja: cytarabina i dawno rubicyna; terapia konsolidacyjna: cytarabina. <p>W przypadku bardzo słabych pacjentów zaleca się niskie dawki cytarabiny, 5-azacytydyny lub cyto redukcję hydroksymocznikiem i BSC.</p>
BCSH, 2013 (Wielka Brytania)	<p>Pacjenci wysokiego ryzyka nie kwalifikujący się do przeszczepu allogenicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku starszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, z brakiem negatywnego kariotypu, opcje azacytydyny versus intensywna chemioterapia powinny być dokładnie rozważone; standardowe schematy w przypadku nowo zdiagnozowanej AML powinny być zastosowane jako intensywna chemioterapia u kwalifikujących się pacjentów; azacytydyna jest rekomendowana jako pierwszoliniowa terapia u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych z AML z 20-30% blastów; rekomendowana dawka azacytydyny wynosi 75 mg/m² dziennie przez 7 kolejnych dni, jednak schemat 5-2-2 jest akceptowalny w przypadku, gdy stosowanie leczenia przez 7 kolejnych dni nie jest właściwe;

	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, u których uzyskano odpowiedź powinni kontynuować stosowanie aza cytydyny aż do utraty odpowiedzi; • decyzja, aby przerwać lub kontynuować stosowanie aza cytydyny u pacjentów, u których następuje utrata odpowiedzi po 6 cyklach, lecz u których choroba jest stabilna, zależy od klinicysty i preferencji pacjenta.
CCO, 2016 (Kanada)	<p>Leczenie indukcyjne pacjentów z wcześniej nieleczoną AML:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cytarabina + antracyklina (lub antracenedion); • rekomendowane jest dodanie ozogamicyny gemtuzumabu do schematów 7 + 3. <p>Leczenie konsolidacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów z CBF-AML otrzymujących leczenie konsolidacyjne przy użyciu AraC, zalecane jest HDAC; HDAC można też rozważyć u innych pacjentów; • pacjenci z CBF-AML powinni otrzymać 3 cykle konsolidacji, z których co najmniej 2 powinny zawierać HDAC; • HDAC lub AraC w standardowych dawkach można stosować w połączeniu z chemioterapią. <p>Leczenie oporne lub nawrotowej AML:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecana jest bardziej intensywna terapia, np. HDAC + MTZ, AraC + MTZ + etopozyd ± GM-CSF; AraC + DNR + etopozyd; AraC + ACR + GCSF ± etopozyd; • jeśli potrzebne są dodatkowe lub alternatywne substancje, można rozważyć klofarabinę, fludarabinę i kladrybinę.
Alberta 2015 (Kanada)	<p>U pacjentów z prawidłowym kariotypem, odsetek remisji wynosi 50-60% przy zastosowaniu cytarabiny w połączeniu z idarubicyną, daunorubicyną lub mitoksantronem. W przypadku pacjentów ze złożoną cytogenetyką szansa na osiągnięcie remisji wynosi około 25%, a mediana OS około 6 miesięcy. Ze względu na słabe wyniki w tej grupie, badania kliniczne są szczególnie ważne. Jednakże, jeśli nie są dostępne, aza cytydyna może być odpowiednim leczeniem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka cytogenetycznego.</p> <p>Indukcja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów ze stanem sprawności ECOG 2 lub mniej i brakiem poważnych chorób współistniejących, odpowiednia jest standardowa chemioterapia indukcyjna 7 i 3. <p>Konsolidacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konsolidacja chemioterapią w tej grupie pacjentów jest kontrowersyjna; • istnieją dowody na to, że długotrwałe leczenie ambulatoryjne małymi dawkami należy przedkładać nad intensywną chemioterapię • dawka pośrednia cytarabiny może być rozważona, jeśli pacjent utrzymuje dobry stan sprawności, prawidłową czynność nerek i ma dobry lub normalny kariotyp; • nie wykazano, aby konsolidacja przedłużyła przeżycie chorych z kariotypami wysokiego ryzyka; • istnieją ograniczone dane retrospektywne sugerujące, że aza cytydyna może być odpowiednia w tej grupie; chociaż wcześniejsze cytotoksyczne leczenie wiązało się ze zmniejszeniem częstości odpowiedzi pod względem szpiku, leczenie aza cytydyną wciąż wydłużyło przeżycie całkowite; • LDAC można również rozważyć u chorych w CR, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do dalszej intensywnej chemioterapii.

	<p>Nawrót:</p> <ul style="list-style-type: none">• w tej grupie wiekowej, w przypadku nawrotu ostrej białaczki stosuje się najlepszą terapię wspomagającą lub azacytydynę, jeśli nie ma żadnych dostępnych badań klinicznych.
--	--

Źródło: opracowanie własne

Zidentyfikowane wytyczne zgodnie wskazują, iż indukcja w przypadku pacjentów w dobrym stanie ogólnym powinna być przeprowadzona przy użyciu chemioterapii (najczęściej cytarabina + idarubicyna/daunorubicyna/mitoksantron), natomiast w przypadku pacjentów słabszych lub starszych zaleca się niskie dawki chemioterapii (niskie dawki cytarabiny, decytabiny), azacytydynę lub najlepsze leczenie wspomagające. Wiele wytycznych zaleca, aby w miarę możliwości pacjenci byli włączani do badań klinicznych.

2.9 Wybór populacji docelowej

Obecnie azacytydyna jest refundowana w trzech niekwalifikujących się do HSCT populacjach chorych z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS),
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Azacytydyna nie jest refundowana w ostatnim z zarejestrowanych wskazań, tj. w populacji niekwalifikujących się do HSCT chorych z AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO. Należy podkreślić, że podział populacji z ostrą białaczką szpikową wg kryteriów odsetka blastów w zapisach ChPL, tj. wyróżnienie dwóch subpopulacji w zarejestrowanym wskazaniu (pacjentów z odsetkiem blastów 20-30% i tych z blastozą >30%) nie ma uzasadnienia w wytycznych postępowania klinicznego (patrz rozdział 2.7.3) i wynika wyłącznie z faktu, że w trakcie rejestrowania leku, w 2008 roku doszło do zmiany kryteriów rozpoznania AML. Zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO z 2008 roku, kryterium odsetka blastów, przy którym rozpoznaje się AML, wynosi 20%, podczas gdy we wcześniejszych kryteriach (FAB) pułap blastozy wynosił 30%. Stąd w trakcie trwania badania rejestracyjnego dla azacytydyny (badanie AZA-001) [Fenaux 2009], zaplanowanego w populacji pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (zgodnie z klasyfikacją FAB) o umiarkowanym i wysokim ryzyku wg IPSS, zmiana klasyfikacji spowodowała zmianę nomenklatury chorobowej tak, że część pacjentów pierwotnie randomizowanych jako chorzy na zespół mielodysplastyczny wg klasyfikacji FAB, spełniało nowe kryteria WHO rozpoznania AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. Dodatkowe badanie rejestracyjne (AZA-AML-001) [Dombret 2015] rozszerzające wskazanie azacytydyny o chorych z AML z >30% blastów w szpiku należy w tym kontekście traktować raczej jako uzupełnienie dowodów skuteczności i bezpieczeństwa azacytydyny w populacji pacjentów z AML, niż jako poszerzenie wskazań refundacyjnych o zupełnie nową populację. Tak jak podkreślono wcześniej oraz w rozdziale 2.7.3, żadne wytyczne kliniczne nie różnicują zasadności leczenia azacytydyną pacjentów z AML z różnym poziomem blastów w szpiku. Klinicznie pacjenci z większą liczbą blastów rokują gorzej niż pacjenci z mniejszą blastozą, niemniej nie ma przesłanek klinicznych, a tym bardziej etycznych, żeby w związku z gorszym rokowaniem ograniczać pacjentom dostęp do nowych schematów leczenia. Szczególne wątpliwości może tutaj budzić sztywny próg odsetka blastów, który często nie znajduje uzasadnienia w praktyce klinicznej. Dla przykładu, w praktyce AML z odsetkiem blastów 29% oraz AML z odsetkiem blastów 31% nie różnią się od siebie. To stan kliniczny pacjenta powinien determinować sposób leczenia, a nie arbitralna granica liczby blastów, której zastosowanie ma raczej charakter nomenklaturowy, a niekoniecznie kliniczny. Brakuje również uzasadnienia, żeby populację pacjentów z AML z >30% blastów w szpiku analizować w oderwaniu

od pozostałej populacji, stąd wydaje się, że populacją docelową dla analizy oceny technologii medycznej powinna być cała populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym.



3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu azacytydyny stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku została wydana 17 grudnia 2008 roku [EMA azacytydyna].

W przypadku amerykańskiej Agencji ds. Leków – *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), azacytydyna została zarejestrowana we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku) 19 maja 2004 roku [FDA azacytydyna].

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące azacytydyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W tabeli poniżej (Tab. 11) podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Vidaza].

Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vidaza [®] , proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, każda fiolka zawiera 100 mg azacytydyny, po przygotowaniu, każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny, EAN 5909990682706
Kod ATC	ATC L01BC07
Substancja czynna	Azacytydyna
Wnioskowane wskazanie	Ostra białaczka szpikowa z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, to 75 mg/m ² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia).
Droga podania	Podawanie podskórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wieloraki mechanizm, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z wielorakich mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączenia jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowe, może prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Względne znaczenie hipometylacji DNA dla wyników klinicznych,

w porównaniu z cytotoksycznością lub innymi aktywnościami azacytydyny, nie zostało ustalone.

Źródło: Ch PL Vidaza

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej (Tab. 12) przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 grudnia 2008 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Stosowanie w leczeniu chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplantation</i> , HSCT), z: <ul style="list-style-type: none"> • zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>, IPSS); • przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej; • ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO); • AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.
Status leku sierocego	Tak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania: Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE, i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP): Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmian systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy zbliżyć w tym samym czasie.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt Vidaza jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS)
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),
- AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO. [ChPL Vidaza]

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem Vidaza powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Pacjentom należy podać premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych, w celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom. [ChPL Vidaza]

Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, to 75 mg/m² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia). [ChPL Vidaza]

Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak pacjent odnosi z niego korzyści lub do progresji choroby. [ChPL Vidaza]

Należy obserwować pacjentów w kierunku odpowiedzi /toksyczności hematologicznej oraz nefrotoksyczności; może być konieczne opóźnienie rozpoczęcia następnego cyklu lub zmniejszenie dawki. [ChPL Vidaza]

3.1.4 Mechanizm działania

Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z wielorakich mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania jej do RNA i DNA oraz

aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, może prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Względne znaczenie hipometylacji DNA dla wyników klinicznych, w porównaniu z cytotoksycznością lub innymi aktywnościami azacytydyny, nie zostało ustalone. [ChPL Vidaza]

3.1.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do zastosowania azacytydyny obejmują:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby;
- karmienie piersią. [ChPL Vidaza]

3.1.6 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych zgłoszono jeden przypadek przedawkowania azacytydyny. U pacjenta wystąpiła biegunka, nudności i wymioty po otrzymaniu pojedynczej dawki dożylniej około 290 mg/m², co stanowi prawie 4-krotność zalecanej dawki początkowej. [ChPL Vidaza]

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować i wykonywać odpowiednie badania krwi, oraz w razie potrzeby podać mu leczenie wspomagające. Nie jest znane antidotum na przedawkowanie azacytydyny. [ChPL Vidaza]

3.1.7 Działania niepożądane

Dorośli pacjenci z MDS, CMML oraz AML (20-30% blastów w szpiku)

Działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu Vidaza wystąpiły u 97% pacjentów. [ChPL Vidaza]

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane, zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA PH GL 2003 CL 001) obejmują neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%), działanie te zgłaszano również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 oraz CALGB 8921). [ChPL Vidaza]

Inne ciężkie działania niepożądane w tych 3 badaniach obejmowały zakażenia, takie jak posocznica neutropeniczna (0,8%) i zapalenie płuc (2,5%) (w niektórych przypadkach prowadzące do śmierci), trombocytopenię (3,5%), reakcje nadwrażliwości (0,25%) i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy [0,5%], krwotok żołądkowo-jelitowy [0,8%] oraz krwotok śródczaszkowy [0,5%]). [ChPL Vidaza]

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj

stopnia 3.- 4.), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj stopnia 1.-2.) lub odczyny w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1.-2.). [ChPL Vidaza]

Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej z AML z >30% blastów w szpiku

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane ($\geq 10\%$), zaobserwowane w badaniu AZA-AML-001 w grupie azacytydyny obejmują gorączkę neutropeniczną (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) oraz gorączkę (10,6%). Inne, rzadziej występujące, ciężkie działania niepożądane w grupie azacytydyny obejmowały posocznicę (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocznicę neutropeniczną (3,0%), zakażenie dróg moczowych (3,0%), trombocytopenię (2,5%), neutropenię (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) oraz duszność (2,1%). [ChPL Vidaza]

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia (41,9%), nudności (39,8%) oraz biegunka (36,9%), (zazwyczaj stopnia 1.-2.), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym gorączka (37,7%, zazwyczaj stopnia 1.-2.), oraz zdarzenia hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna (32,2%) oraz neutropenia (30,1%) (zazwyczaj stopnia 3.-4.). [ChPL Vidaza]

3.1.8 Kompetencje personelu

Rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia ostrych białaczek powinno być prowadzone wyłącznie w wyspecjalizowanych jednostkach o najwyższym poziomie referencyjności, takich jak kliniki hematologii lub oddziały hematologiczne, które uzyskały akredytację potwierdzającą odpowiedni standard. Paliatywne i objawowe (przetaczanie składników krwi) leczenie przypadków opornych na terapię, a także osób bardzo starych lub niezdolnych do transportu prowadzi się na oddziale internistycznym najbliższym miejsca zamieszkania pacjenta. [Holtwiecki 2009]

Leczenie produktem Vidaza powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Pacjentom należy podać premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych, w celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom. [ChPL Vidaza]

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie azacytydyna (produkt leczniczy Vidaza) jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu: leczenie dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS) - kody ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9;

- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej - kod ICD-10: C93.1;
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) - kod ICD-10: C92.0. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 13. Status refundacyjny azacytydyny w Polsce.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności
Mdaza 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesziny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiolka 100 mg	5909990682706	1118.0, Leki przeciwnowotworowe - antymetabolity - analogi pirymidyny - azacytydyna	1468,26	1541,67	1541,67	C.69.	bezpłatny

Źródło: Obwieszczenie MZ

3.2.1 Warunki refundacji dla azacytydyny

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla azacytydyny

Wnioskodawca wnosi o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego kwalifikuje się do kategorii odpłatności „bezpłatny”.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 15 ustawy - punkt 2), do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Azacytydyna jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1118.0, Leki przeciwnowotworowe - antymetabolity - analogi pirymidyny - azacytydyna. Zatem azacytydyna może być zakwalifikowany do obecnie istniejącej grupy limitowej 1118.0.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 15 ustawy - punkt 3) po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;

Oba podpunkty nie dotyczą azacytydyny, stąd w mocy pozostaje konkluzja o konieczności kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej 1118.0.

3.2.3 Rekomendacje refundacyjne

3.2.3.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W poniższej tabeli (Tab. 16) zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące azacytydyny.

Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące azacytydyny.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/2011 z dnia 28.03.2011 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 17/2011 z dnia 28.03.2011 r.	<p><u>Stanowisko:</u> Zasadna zmiana sposobu finansowania świadczenia <i>Leczenie ze spotów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)</i> poprzez umieszczenie produktu leczniczego Vidaza w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> W przedstawionej analizie klinicznej leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia standardowego istotnie statystycznie wydłużyło całkowity czas przeżycia, czas do wystąpienia ostrej białaczki szpikowej (acute myeloid</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Rekomendacja zmiany sposobu finansowania świadczenia poprzez umieszczenie produktu leczniczego Vidaza w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów; jednocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uważa, że azacytydyna posiada potwierdzoną skuteczność kliniczną w terapii zespołów mielodysplastycznych u dorosłych pacjentów z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka (wg Międzynarodowego Indeksu Progностyczny-</p>

	<p>leukemia, AML), częstość całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie jako lek sierocy, azacytydyna ma małe szanse wykazać się kosztową efektywnością przy progu $3 \times$ PKB per capita. Niemniej, mając na uwadze skuteczność kliniczną, Rada widzi potrzebę uproszczenia zasad dostępu do leku</p>	<p>nego). Mając na uwadze powyższe, jak również uwzględniając potrzebę zwiększenia pacjentom dostępności do przedmiotowej terapii, poprzez umieszczenie azacytydyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/2011 z dnia 28.03.2011 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 18/2011 z dnia 28.03.2011 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Zasadne utrzymanie dotychczasowego finansowania świadczenia <i>Leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)</i> w ramach programu chemioterapii niestandardowej <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Radzie przedstawiono analizę kliniczną do tytułu leczenia azacytydyną chorych z ostrą białaczką szpikową wg klasyfikacji WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu do leczenia standardowego. Jednak na skutek zmiany w 2008 r. klasyfikacji białaczek, obecne oszacowania efektywności klinicznej muszą się opierać na analizach w podgrupach badań pierwotnych, są więc obciążone znaczną niepewnością. Jednocześnie jako lek sierocy, azacytydyna ma małe szanse wykazać się kosztową efektywnością przy progu $3 \times$ PKB per capita. Ponadto przedstawione oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego opiera się na znacznie niższej niż wskazana przez ekspertów liczbie kwalifikujących się chorych.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Brak rekomendacji usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego <i>leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)</i>, rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego <i>leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)</i>, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2013 z dnia 25.02.2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 30/2013 z dnia 25.02.2013 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Brak rekomendacji usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielo-dysplastycznymi o pośrednim-2</p>

	<p>a) zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes, MDS</i>) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System, IPSS</i>),</p> <p>b) przewlektą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia, CMML</i>) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,</p> <p>c) ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia, AML</i>) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).</p> <p>Azacytydyna powinna być umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i wydawana bezpłatnie dla pacjenta, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poniżej progu efektywności kosztowej</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Azacytydyna (Vidaza) wykazuje skuteczność kliniczną w ww. wskazaniach, w zakresie całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz istotnie wydłuża przeżycie w pierwszych dwóch wskazaniach. Warunkiem refundacji leku powinno być obniżenie jego ceny do poniżej progu opłacalności, wykazanego w analizie efektywności kosztowej.</p>	<p>i wysokim ryzyku, przewlektą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku bez choroby mieloproliferacyjnej, a także z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że azacytydyna (produkt leczniczy Vidaza) wykazuje skuteczność kliniczną w ww. wskazaniach, w zakresie całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz istotnie wydłuża przeżycie we wszystkich wskazaniach. Ponadto, dla subpopulacji pacjentów z AML istnieją dowody wskazujące, że terapia azacytydyną względem chemioterapii standardowej i najlepszego leczenia wspomagającego istotnie statystycznie wydłuża medianę przeżycia całkowitego. Biorąc pod uwagę rokowania dla chorych dotkniętych MDS, CMML, AML, a także skuteczność ocenianej terapii, lek powinien być finansowany ze środków publicznych. Warunkiem refundacji leku na dotychczasowych zasadach powinno być obniżenie jego ceny do ceny progowej, wskazanej w analizie kosztów-użyteczności.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2013 z dnia 12.08.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 103/2013 z dnia 12.08.2013 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Zasadne objęcie refundacją leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes, MDS</i>) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System, IPSS</i>), przewlektą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia, CMML</i>) z 10-29% blastów w szpiku,</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Rekomendacja objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes, MDS</i>) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System, IPSS</i>), przewlektą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia,</i></p>

	<p>bez chłoby myeloproliferacyjnej, ostrą białaczkę szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wielolinową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu efektywności kosztowej</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Azacytydyna posiada udokumentowaną skuteczność w leczeniu dorosłych chorych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową lub ostrą białaczką szpikową. Ilustrują to, między innymi, wyniki badania rejestracyjnego, w którym uzyskano istotne klinicznie wydłużenie przeżycia chorych w porównaniu z leczeniem standardowym.</p>	<p>CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez chłoby myeloproliferacyjnej, ostrą białaczkę szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wielolinową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) we wnioskowanych wskazaniach. Dostępne dowody naukowe wskazują na udowodnioną skuteczność terapii i akceptowalny profil bezpieczeństwa leku. Zgodnie przedstawionymi wynikami badań, zastosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużyło medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów, względem konwencjonalnych schematów leczenia, tj. na jej szereg leczenia wspomagającego, cytarabiny w małej dawce, intensywnej chemioterapii. Dodatkowo wykazano istotną statystycznie przewagę terapii w grupie stosującej azacytydynę w porównaniu do osób leczonych konwencjonalnie w odniesieniu do punktów końcowych takich jak: transformacja w ostrą białaczkę szpikową, uzyskanie odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, jakiegokolwiek oraz ogólnej poprawy parametrów hematologicznych).</p>
--	---	---

Źródło: AOTMiT

3.2.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla azacytydyny opublikowanych po 2008 roku (data publikacji wyników badania AZA-001). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 02.03.2017):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsic.nhr.ac.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Dodatkowo przeszukiwano strony internetowe innych organizacji zajmujących się onkologią lub chorobami układu krwiotwórczego.

Zidentyfikowano 9 rekomendacji (4 rekomendacje dotyczące populacji z AML z odsetkiem blastów >30% i 5 rekomendacji dotyczących populacji z MDS /CMML/AML), w tym 5 rekomendacji pozytywnych, 3 negatywne (w tym jedna z przyczyn administracyjnych - tj. brak złożenia dokumentacji) oraz 1 rekomendację neutralną. Zestawienie rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla azacytydyny.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCE 2016	Leczenie pacjentów w wieku ≥ 65 lat z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych.	<p>Azacytydyna nie jest rekomendowana w wymienionym wskazaniu.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w badaniu klinicznym wykazano korzyści kliniczne pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest OS, jednak nie uzyskano istotności statystycznej w porównaniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym, • stopień, w jakim azacytydyna jest skuteczniejsza od standardowej opieki jest obciążony dużą niepewnością, • azacytydyna nie byłaby efektywna kosztowo.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2011	Leczenie do rosnących pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową lub ostrą białaczką szpikową.	Aza cytydyna rekomendowana w wymienionym wskazaniu.
HAS 2009	Leczenie do rosnących pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową lub ostrą białaczką szpikową.	Aza cytydyna rekomendowana w wymienionym wskazaniu.
HSRC 2014	Pierwsza linia terapii pacjentów w wieku ≥ 65 lat z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z $>30\%$ blastów w szpiku.	Brak jednoznacznego stanowiska - opis dotychczasowego stanu wiedzy.
SMC (NHS Scotland) 2016	Leczenie pacjentów w wieku ≥ 65 lat niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z ostrą białaczką szpikową z $>30\%$ blastów w szpiku.	Aza cytydyna (Midaza) nie jest rekomendowana do stosowania w ramach NHS Scotland w niniejszym wskazaniu. Uzasadnienie rekomendacji: Podmiot odpowiedzialny nie złożył do SMC wniosku dotyczącego zastosowania produktu w tym wskazaniu.
SMC (NHS Scotland) 2011	Leczenie do rosnących pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową lub ostrą białaczką szpikową niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych.	Aza cytydyna rekomendowana w wymienionym wskazaniu.
AWMSG 2015	Leczenie pacjentów w wieku ≥ 65 lat niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z ostrą białaczką szpikową z $>30\%$ blastów w szpiku.	Walijska agencja wydała negatywną opinię. Uzasadnienie rekomendacji: Produkt spełnia kryteria wykluczenia z powodu oceny NICE.
Zorginstituut Nederland 2009	Leczenie do rosnących pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi.	Aza cytydyna rekomendowana w wymienionym wskazaniu.
PHARMAC 2014	Leczenie do rosnących pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową lub ostrą białaczką szpikową.	Aza cytydyna rekomendowana w wymienionym wskazaniu.

4 Technologie opcjonalne

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ].

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016]: *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.:*

- wykaz świadczeń gwarantowanych;
- analiza rynku sprzedaży leków;
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi;
- rejestry.

Mając na uwadze powyższe, w kolejnych rozdziałach przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Postępowanie terapeutyczne w MDS, CMML i AML jest uzależnione od czynników prognostycznych, w tym głównie wieku pacjenta oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. [PUO 2013a, PUO 2013b, PUO 2013c] W przypadku zaawansowanej choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych, nie ma dostępnych zbyt wielu opcji terapeutycznych. Najczęściej stosuje się standardową terapię, na którą składają się trzy opcje.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Zestawienie wybranych komparatorów

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Standardowa chemioterapia i najlepsze leczenie wspomagające	W przypadku pacjentów w wieku poniżej 60 lat lub powyżej 60. roku życia, ale mogących tolerować takie leczenie, jak chorzy poniżej 60. roku życia.
Niskie dawki chemioterapii i najlepsze leczenie wspomagające	W przypadku chorych powyżej 60. roku życia mogących tolerować zredukowane leczenie podobne jak dla chorych poniżej 60 lat.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Najlepsze leczenie wspomagające (ang. BSC, <i>best supportive care</i>)	W przypadku pacjentów w złym stanie zdrowia chemioterapia może nie być tolerowana, wówczas stosuje się samo najlepsze leczenie wspomagające. Składa się na nie m.in. przetaczanie składek krwi (KKCz i KKP) oraz antybiotykoterapia.

Stąd w analizie uwzględniono trzy technologie opcjonalne (schematy leczenia):

- niskie dawki chemioterapii (LDC),
- standardowa (intensywna) chemioterapia (IC), oraz
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Powyższe schematy leczenia zdefiniowano w oparciu o wytyczne kliniczne [PUO 2013a, PUO 2013b] oraz opinie ekspertów klinicznych (dr Krzysztof Mądry, dr n. med. Aleksandra Butrym, dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor, dr hab. n. med. Agnieszka Wierzbowska).

W warunkach polskich, w zakresie LDC, stosuje się cytarabinę w niskich dawkach, natomiast w zakresie intensywnej chemioterapii stosuje się następujące schematy leczenia:

- cytarabina + daunorubicyna;
- cytarabina + daunorubicyna + kladrybina (AML);
- cytarabina + etopozyd + mitoksantron (MDS);
- cytarabina + idarubicyna.

Wszystkie wymienione powyżej substancje (z wyjątkiem daunorubicyny, która w Polsce dostępna jest na drodze importu docelowego), refundowane są w ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym) i wydawane pacjentom bezpłatnie.

W zakresie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), w modelu uwzględniono m.in. przetoczenia preparatów krwiopochodnych oraz farmakoterapię.

4.2 Refundowane technologie medyczne w Polsce

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) stanowi leczenie objawowe, na które składa się głównie przetaczanie elementów morfotycznych.

Wyceny punktowe transfuzji elementów morfotycznych zaczerpnięto z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 90/2012/DSOZ, załącznik nr 3. Wycena hospitalizacji w celu przetoczenia elementów morfotycznych pochodzi z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2016/DSOZ, załącznik nr 2.

Tab. 19. Wycena elementów terapii składających się na najlepsze leczenie podtrzymujące.

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)
5.53.01.0 000942	Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	52

5.53.01.0 001373	Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	5,56	52
5.52.01.0 001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych i immunoglobulin	5	52

Daunorubicyna dostępna jest w Polsce jedynie na drodze importu docelowego, w związku z czym koszt jej stosowania oszacowano na podstawie informacji zawartych w załączniku 2a (Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia, część A substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP) do zarządzenia Prezesa NFZ 104/2016 - patrz tabela zamieszczona poniżej.

Tab. 20. Koszt daunorubicyny.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt za mg substancji (PLN)
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg	5.08.05.0000025	5,6615	52	2,9440

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w obwieszczeniu MZ [Obwieszczenie MZ] ustalono, że obecnie jest refundowany 1 preparat zawierający w swoim składzie kladrybinę, 2 preparaty zawierające w swoim składzie idarubicynę, 9 preparatów zawierających w swoim składzie etopozyd, 4 preparaty zawierające w swoim składzie mitoksantron oraz 11 preparatów zawierających w swoim składzie cytarabinę (Obwieszczenie MZ z dnia 27.06.2017) - patrz tabela zamieszczona poniżej.

Tab. 21. Refundowane preparaty cytarabiny, idarubicyny, etopozydu, mitoksantronu i kladrybiny.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka szkodliwa	Dawka terapeutyczna	Kod BZN lub inny kod odpowiedający kodowi BZN	Forma wazjacji w zyciu decyzji	Okres obowiazujacej decyzji	Grupa terapeutyczna	Uzgodniona cena szkodliwa	Cena hurtowa brutto	Wykonalosc emulsi i manipulacja	Dotyczy	Przedmiot refundacji
Cytarabina											
Cytarabinum	Ativan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	9909 9906401 22	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	2,42	2,24	2,24	C.14.	bezgluzy
Cytarabinum	Ativan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fioł. po 40 ml	9909 9906349 22	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	162,42	176,9	176,9	C.14.	bezgluzy
Cytarabinum	Ativan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fioł. po 10 ml	9909 9901312 16	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,25	44,25	C.14.	bezgluzy
Cytarabinum	Ativan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fioł. po 20 ml	9909 9901312 25	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	24,24	22,42	22,42	C.14.	bezgluzy
Cytarabinum	Cytosol, proszek do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fioł. po 10 ml	9909 9910321 07	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	72,92	22,92	22,92	C.14.	bezgluzy
Cytarabinum	Cytosol, proszek do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	9909 9910322 91	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	27,92	41,92	41,92	C.14.	bezgluzy
Cytarabinum	Cytosol, proszek do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fioł. po 1 ml	9909 9910322 24	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	2,42	2,24	2,24	C.14.	bezgluzy
Cytarabinum	Cytosol, proszek do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fioł. po 20 ml	9909 9910321 22	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	121,24	122,2	122,2	C.14.	bezgluzy
Cytarabinum	Cytosol, proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fioł. z prosz.	9909 9905146 14	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	24,24	22,42	22,42	C.14.	bezgluzy
Cytarabinum	Cytosol, proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fioł. z prosz. i amp. z rozt.	9909 9901247 12	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	11,22	11,22	11,22	C.14.	bezgluzy
Cytarabinum	Cytosol, proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fioł. z prosz. i rozt.	9909 9905142 12	III 6-01-01	5 lata	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,25	44,25	C.14.	bezgluzy
Idarubicyna											
Idarubicin hydrochloridum	Idavida, proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fioł. po 10 ml	9909 9902262 12	III 6-01-01	5 lata	1003.0, Idarubicinum	76,2	222,14	222,14	C.20.	bezgluzy
Idarubicin hydrochloridum	Idavida, proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 2mg	1 fioł. po 5 ml	9909 9902261 14	III 6-01-01	5 lata	1003.0, Idarubicinum	410,4	422,92	422,92	C.20.	bezgluzy
Mitoksantron											
Cladribinum	Cladribin, roztwór do infuzji, 10mg	1 fioł. po 10 ml	9909 9907124 17	III 6-01-01	5 lata	1009.0, Cladribinum	492,24	212,01	212,01	C.12.	bezgluzy
Etopozyd											
Etoposidum	Etoposid - Etopos, koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fioł. po 5 ml	9909 9907761 12	III 6-01-01	5 lata	1016.0, Etoposidum	22,22	21,22	17,01	C.24.	bezgluzy
Etoposidum	Etoposid - Etopos, koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fioł. po 10 ml	9909 9907762 14	III 6-01-01	5 lata	1016.0, Etoposidum	41,24	42,22	24,22	C.24.	bezgluzy

Euqardum	Euqard - Ebrvc, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 400 mg	1 lal,pa 30 ml	990999076515	331 6-07-01	S lca	1016.0, Euqardum	33, 05	36, 15	63, 04	C, 34.	beqta.ny
Euqardum	Euqard - Ebrvc, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 50 mg	1 lal,pa 1,5 ml	990999076016	331 6-07-01	S lca	1016.0, Euqardum	13, 51	13, 95	3, 51	C, 34.	beqta.ny
Euqardum	Euqard dca ova, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 300 mg/ml	1 lal,pa 3 ml	9909991070035	331 6-05-01	S lca	1016.0, Euqardum	16, 30	17, 01	17, 01	C, 34.	beqta.ny
Euqardum	Euqard dca ova, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 300 mg/ml	1 lal,pa 3 ml	9909991190121	331 7-05-01	S lca	1016.0, Euqardum	11, 35	12, 47	12, 47	C, 34.	beqta.ny
Euqardum	Euqard dca ova, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 300 mg/ml	1 lal,pa 13,5 ml	9909991190135	331 7-05-01	S lca	1016.0, Euqardum	33, 05	39, 45	39, 45	C, 34.	beqta.ny
Euqardum	Euqard dca ova, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 300 mg/ml	1 lal,pa 10 ml	9909991253297	331 6-05-01	S lca	1016.0, Euqardum	30, 34	51, 75	51, 75	C, 34.	beqta.ny
Euqardum	Euqard dca ova, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 300 mg/ml	1 lal,pa 30 ml	9909991255305	331 6-05-01	S lca	1016.0, Euqardum	60, 45	65, 50	65, 50	C, 34.	beqta.ny
Akanu an											
Akanu an-um	Akanu an dca ova, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 1 mg/ml	1 lal,pa 10 ml	990999125571	331 6-07-01	X lca	1141.0, Akanu an-um	259, 30	173, 16	173, 16	C, 37.	beqta.ny
Akanu an-um	Akanu an dca ova, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 1 mg/ml	1 lal,pa 5 ml	990999125596	331 6-07-01	X lca	1141.0, Akanu an-um	129, 60	156, 05	156, 05	C, 37.	beqta.ny
Akanu an-um	Akanu an dca ova, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 1 mg/ml	1 lal,pa 15 ml	990999125539	331 6-07-01	X lca	1141.0, Akanu an-um	355, 30	403, 34	403, 34	C, 37.	beqta.ny
Akanu an-um	Akanu an-Ebrvc, kancau oi do aqo agdano i auvau do vfuw, 1 mg/ml	1 lal,pa 10 ml	9909991013369	331 6-01-01	X lca	1141.0, Akanu an-um	405, 00	405, 35	173, 16	C, 37.	beqta.ny

4.3 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych

4.3.1 Daunorubicyna

Działanie: antybiotyk antracyklinowy, poprzez uszkodzenie DNA wywiera wpływ cytotoksyczny, mutageny i kancerogeny.

Wskazania: ostre białaczki, rzadko choroby rozrostowe układu limfatycznego.

Najczęstsze działania niepożądane: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kardiotoxyczność, mielotoksyczność, nudności wymioty, biegunka, uszkodzenie wątroby, gorączka.

Nazwa handlowa (Producent): Cerubidine (Erfar), Daunotec (Cipla).

Preparaty w Polsce: import docelowy.

4.3.2 Cytarabina

Działanie: antymetabolit, blokuje działanie polimerazy DNA oraz reduktazy katalizującej przemianę difosforanu cytydyny w difosforan deoksycytydyny, tym samym hamując syntezę DNA.

Wskazania: ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna, złośliwe chłoniaki niezłazmicze, białaczka opon mózgowo-rdzeniowych.

Najczęstsze działania niepożądane: leukopenia, granulocytopenia, niedokrwistość i małopłytkowość, krwawienie, zespół cytarabinowy (gorączka, bóle mięśni, bóle kostne, bóle w klatce piersiowej, osutka plamisto-grudkowa, zapalenie spojówek, nudności i zły samopoczucie, zaburzenia świadomości, dyzartria, oczopląs, bóle i zawroty głowy, zapalenie nerwów, odwracalne krwotoczne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie błony śluzowej w obrębie przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, brak apetytu, dysfagia, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, stany zapalne lub owrzodzenia jamy ustnej i odbytu, rumień, zmiany pęcherzowe, pokrzywka, zapalenie naczyń, utrata włosów, gorączka, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania.

Nazwa handlowa (Producent): Alexan (Ebewe Pharma GmbH), Cytosar (Pfizer), Cytarabina Accord (Accord Healthcare LTD), Cytarabine Kabi (Fresenius Kabi Oncology).

Tab. 22. Zarejestrowane w Polsce preparaty cytarabiny.

Nazwa	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow. / Importer równ.	Nr pozw. PL	EAN
Alexan	roztwór do infuzji	0,05 g/ml	1 fid. a 40 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	1812	5909990624935

Alexan	roztwór do infuzji	0,05 g/ml	1 fiol. a 10 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	1812	5909990181216
Alexan	roztwór do wstrzykiwań	0,02 g/ml	10 fiol. a 5 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	6640	5909990664016
Alexan	roztwór do wstrzykiwań	0,02 g/ml	1 fiol. a 5 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	6640	5909990640188
Alexan	roztwór do infuzji	0,05 g/ml	1 fiol. a 20 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	1812	5909990181223
Cytarabina Accord	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	1 fiol. a 5 ml	Lz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	ZZ107	5909991194338
Cytarabina Accord	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	5 fiol. a 1 ml	Lz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	ZZ107	5909991194321
Cytarabina Accord	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	1 fiol. a 1 ml	Lz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	ZZ107	5909991194314
Cytarabina Accord	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	5 fiol. a 5 ml	Lz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	ZZ107	5909991194345
Cytarabina Accord	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	1 fiol. a 40 ml	Lz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	ZZ107	5909991194376
Cytarabina Accord	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	1 fiol. a 20 ml	Lz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	ZZ107	5909991194369
Cytarabina Accord	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	1 fiol. a 10ml	Lz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	ZZ107	5909991194352
Cytarabina Accord	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	1 fiol. a 50 ml	Lz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	ZZ107	5909991194383
Cytarabine Kabi	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	1 fiol. a 20 ml	Rp	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA	20750	5909991028138
Cytarabine Kabi	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	1 fiol. a 10 ml	Rp	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA	20750	5909991028107
Cytarabine Kabi	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	1 fiol. a 5 ml	Rp	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA	20750	5909991028091

Cytarabine Kabi	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	0,1 g/ml	1 fid. a 1 ml	Rp	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA	20750	5909991028084
Cytosar	proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	1 g	1 fid. s. subs. (+ rozp.)	Lz	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA	3146	5909990314614
Cytosar	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	0,5 g	1 fid. s. subs. (+ rozp.)	Lz	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA	3145	5909990314515
Cytosar	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	0,1 g	1 amp. (+1 rozp.)	Lz	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA	1547	5909990154715

Lz - stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; Rp - wydawane z przepisu lekarza; Rpz - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

4.3.3 Idarubicyna

Działanie: działa poprzez wbudowywanie się w strukturę DNA, wchodzenie w interakcję z topoisomerasą II i hamowanie syntezy kwasów nukleinowych.

Wskazania: ostra białaczka nielimfoblastyczna, ostra białaczka limfoblastyczna, rak piersi, szpiczak mnogi.

Najczęstsze działania niepożądane: mielosupresja, kardiotoxyczność, przejściowe wykysienie, silne nudności i wymioty, zapalenie błon śluzowych, zapalenie przetyku, biegunka, gorączka, dreszcze, osutka, zwiększona podatność na zakażenia wirusowe i bakteryjne.

Nazwa handlowa (Producent): Zavedos (Pharmacia Corporation), Idarubicin Teva (Teva Pharmaceuticals); Idarubicin-Ebewe (Ebewe Pharma GmbH).

Tab. 23. Zarejestrowane w Polsce preparaty idarubicyny.

Nazwa	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow. / Importer równ.	Hr pozw. PL	EAN
Idarubicin Teva	roztwór do wstrzykiwań	1 mg/ml	1 fid. a 10 ml	Lz	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA	17340	5909990802807
Idarubicin Teva	roztwór do wstrzykiwań	1 mg/ml	1 fid. a 5 ml	Lz	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA	17340	5909990802791
Idarubicin-Ebewe	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	1 mg/ml	10 fiol. a 20 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	18367	5909990875801
Idarubicin-Ebewe	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	1 mg/ml	10 fiol. a 10 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	18367	5909990875771

Idarubicin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	18367	5909990875740
Idarubicin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	5 fiol. a 20 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	18367	5909990875795
Idarubicin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	5 fiol. a 10 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	18367	5909990875764
Idarubicin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	5 fiol. a 5 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	18367	5909990875733
Idarubicin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	18367	5909990875726
Idarubicin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	18367	5909990875788
Idarubicin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	Lz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	18367	5909990875757
Zavedos	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	0,01 g	1 fiol. a 10 ml	Lz	DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA	Z362/836/12	5909997218083
Zavedos	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	5 mg	1 fiol. a 5 ml	Lz	DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA	Z361/837/12	5909997218076
Zavedos	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	0,01 g	1 fiol. a 10 ml	Lz	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA	Z362	5909990236213
Zavedos	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	5 mg	1 fiol. a 5 ml	Lz	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA	Z361	5909990236114
Zavedos	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	5 mg	1 fiol. a 5 ml	Lz	INPHARM SP. Z O.O., POLSKA	Z361/733/12	5909997219295

Lz - stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym.

4.3.4 Kladrybina

Działanie: antagonistą purynowy, wbudowuje się w łańcuch DNA i powoduje pęknięcia helisy DNA, co prowadzi do śmierci komórki.

Wskazania: białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniaki niezłazmiczne, ostra białaczka szpikowa.

Najczęstsze działania niepożądane: leukopenia, limfocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia z gorączką, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze.

Nazwa handlowa (Producent): Biodribin (Instytut Biotechnologii i Antybiotyków); Litak (Lipomed GmbH)

Tab. 24. Zarejestrowane w Polsce preparaty kladrybiny.

Nazwa	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow./ Importer równ.	Nr pozw. PL	EAN
Biodribin	roztwór do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	Lz	INSTYTUT BIOTECHNOL. I ANTYBIOTYK., POLSKA	7134	5909990713417
Litak	roztwór do wstrzykiwań	2 mg/ml	5 fiol. a 5 ml	Rpz	UPOMED GMBH, NIEMCY	-	7680551720133
Litak	roztwór do wstrzykiwań	2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	Rpz	UPOMED GMBH, NIEMCY	-	-

Lz - stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; Rpz - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

4.3.5 Etopozyd

Działanie: Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny stosowaną w leczeniu niektórych chorób nowotworowych. Podofilotoksyny hamują mitozę blokując zespół mikrotubuli. Etopozyd hamuje progresję cyklu komórkowego w fazie przedmitotycznej (późnej fazie S i G2).

Wskazania: leczenie nienasieniakowatego raka jądra opomego na leczenie w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi; drobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi; ostrej białaczki monoblastycznej (AML M5) i ostrej białaczki mieloblastycznej (AML M4), gdy standardowa terapia indukcyjna nie odniosła skutku (w połączeniu z innymi lekami cytostatycznymi).

Najczęstsze działania niepożądane: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, ból brzucha, zaparcie, nudności i wymioty, anoreksja, hepatotoksyczność, łysienie, przebarwienia, osłabienie, złe samopoczucie.

Nazwa handlowa (Producent): Etoposid Actavis (Actavis Group); Etoposid-Ebewe (Ebewe Pharma); Etoposide Kabi (Fresenius Kabi); Etopozyd Accord (Astron Healthcare).

Tab. 25. Zarejestrowane w Polsce preparaty etopozydu.

Nazwa	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow./ Importer równ.	Nr pozw. PL	EAN
Etoposid Actavis	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 5 ml	Lz	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA	21288	5909991070083
Etoposid-Ebewe	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,05 g/2,5ml	1 fiol. a 2,5 ml	Rp	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	7760	5909990776016
Etoposid-Ebewe	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,05 g/2,5ml	1 fiol. a 10 ml	Rp	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	7760	5909990776214
Etoposid-Ebewe	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,05 g/2,5ml	1 fiol. a 5 ml	Rp	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	7760	5909990776115
Etoposid-Ebewe	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,05 g/2,5ml	1 fiol. a 20 ml	Rp	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	7760	5909990776313
Etoposide Kabi	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 5 ml	Rp	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA	22151	5909991196462
Etoposide Kabi	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 50 ml	Rp	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA	22151	5909991196479
Etoposide Kabi	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 25 ml	Rp	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA	22151	5909991196486
Etoposide Kabi	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 10 ml	Rp	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA	22151	5909991196455
Etopozyd Accord	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 50 ml	Lz	ASTRON HEALTHCARE LIMITED, WIELKA BRYTANIA	22168	5909991233327
Etopozyd Accord	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 25 ml	Lz	ASTRON HEALTHCARE LIMITED, WIELKA BRYTANIA	22168	5909991233310

Etopozyd Accord	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 10 ml	Lz	ASTRON HEALTHCARE LIMITED, WIELKA BRYTANIA	22168	5909991233297
Etopozyd Accord	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 20 ml	Lz	ASTRON HEALTHCARE LIMITED, WIELKA BRYTANIA	22168	5909991233303
Etopozyd Accord	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 12,5 ml	Lz	ASTRON HEALTHCARE LIMITED, WIELKA BRYTANIA	22168	5909991198138
Etopozyd Accord	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	0,02 g/ml	1 fiol. a 5 ml	Lz	ASTRON HEALTHCARE LIMITED, WIELKA BRYTANIA	22168	5909991198121

Lz - stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; Rp - wydawane z przepisu lekarza.

4.3.6 Mitoksantron

Działanie: Mitoksantron jest pochodną antracenodionu, który wiąże się z jądrowym DNA. Dokładny mechanizm działania nie został całkowicie poznany. Mitoksantron działa cytotoksycznie zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje, że nie działa specyficznie na cykl komórkowy.

Wskazania: w leczeniu raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin) oraz ostrej białaczki niełimfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Najczęstsze działania niepożądane: neutropenia, leukopenia, granulocytopenia, niedokrwistość, gorączka, zakażenia, infekcje górnych dróg oddechowych i układu moczowego, krwotoki, łysienie, zwiększone stężenie mocznika we krwi.

Nazwa handlowa (Producent): Mitoksantron Accord (Accord Healthcare); Mitoksantron Ebewe (Ebewe Pharma).

Tab. 26. Zarejestrowane w Polsce preparaty mitoksantronu.

Nazwa	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow. / Importer równ.	Nr pozw. PL	EAN
Mitoksantron Accord	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	2 mg/ml	10 fiol. a 10 ml	Rpz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	22685	5909991238957
Mitoksantron Accord	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	Rpz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	22685	5909991238896

Mitoxantron Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	10 fioł. a 15 ml	Rpz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	22685	5909991238940
Mitoxantron Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	10 fioł. a 5 ml	Rpz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	22685	5909991238933
Mitoxantron Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	5 fioł. a 15 ml	Rpz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	22685	5909991238926
Mitoxantron Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	5 fioł. a 10 ml	Rpz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	22685	5909991238919
Mitoxantron Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	5 fioł. a 5 ml	Rpz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	22685	5909991238902
Mitoxantron Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	1 fioł. a 15 ml	Rpz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	22685	5909991238889
Mitoxantron Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	1 fioł. a 10 ml	Rpz	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	22685	5909991238872
Mitoxantron-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	10 fioł. a 10 ml	Rpz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	20640	5909991018283
Mitoxantron-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	10 fioł. a 5 ml	Rpz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	20640	5909991018252
Mitoxantron-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	5 fioł. a 10 ml	Rpz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	20640	5909991018276
Mitoxantron-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	5 fioł. a 5 ml	Rpz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	20640	5909991018245
Mitoxantron-Ebewe	koncentrat do sporząd-	2 mg/ml	1 fioł. a 10 ml	Rpz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	20640	5909991018269

	dzania roz- tworu do in- fuzji						
Mitoxantron- Ebewe	koncentrat do sporzą- dzania roz- tworu do in- fuzji	2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	Rpz	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	Z0640	5909991018207

Rpz - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2007]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samooceńca wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie);
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*);
- obiektywna odpowiedź (ang. *objective response rate*).

W zakresie bezpieczeństwa i tolerancji oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych 1.-2., 3. i 4. stopnia nasilenia.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy HTA, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna) w populacji dorosłych pacjentów w całym spektrum zarejestrowanych wskazań, tj. w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), a także ocena aspektów ekonomicznych (efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet) związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

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

Wniosek dotyczy pacjentów z ciężką chorobą, która najczęściej dotyka osoby starsze, często w złym stanie ogólnym i z chorobami współtowarzyszącymi, dla których dostępne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone. Niejednokrotnie pacjenci są leczeni wyłącznie objawowo. Azacytydyna stanowi w tej grupie pacjentów odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne. Dodatkowo, liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją wynosi poniżej 700 pacjentów. Jest to liczebność populacji niższa niż ustalony przez Komisję Europejską próg chorób ultraradkich (1 przypadek na 50 tys. mieszkańców co dla populacji Polski oznacza około 750 pacjentów). [Rozporządzenie PE i Rady 2014]

Spis rysunków

Rys. 1. Zapadalność na białaczki (Europa).	26
Rys. 2. 5-letnie rozpowszechnienie białaczek (Europa).	27
Rys. 3. 5-letnie rozpowszechnienie białaczki i zapadalność z podziałem na poszczególne regiony.	28

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja MDS według WHO.	21
Tab. 2. Obliczanie punktacji IPSS.	22
Tab. 3. Klasyfikacja WHO (2008).	23
Tab. 4. Klasyfikacja FAB (1985).	24
Tab. 5. Zapadalność na białaczki i ich rozpowszechnienie (Polska).	28
Tab. 6. Zapadalność na białaczki i śmiertelność z ich powodu z podziałem na grupy wiekowe (Polska).	29
Tab. 7. Liczba i struktura zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki szpikowe u dorosłych w latach 2004-2006.	30
Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – leczenie zespołów mielodysplastycznych.	34
Tab. 9. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przewlekłej białaczce mielomonocytovej.	36
Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – leczenie ostrej białaczki szpikowej.	38
Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	44
Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	45
Tab. 13. Status refundacyjny azacytydyny w Polsce.	50
Tab. 14. Wnioskowany sposób finansowania.	51
Tab. 15. Wnioskowane wskazanie.	51
Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące azacytydyny.	52
Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla azacytydyny.	56
Tab. 18. Zestawienie wybranych komparatorów.	58
Tab. 19. Wycena elementów terapii składających się na najlepsze leczenie podtrzymujące.	59
Tab. 20. Koszt daunorubicyny.	60
Tab. 21. Refundowane preparaty cytarabiny, idarubicyny, etopozydu, mitoksantronu i kladrybiny.	61
Tab. 22. Zarejestrowane w Polsce preparaty cytarabiny.	63
Tab. 23. Zarejestrowane w Polsce preparaty idarubicyny.	65
Tab. 24. Zarejestrowane w Polsce preparaty kladrybiny.	67
Tab. 25. Zarejestrowane w Polsce preparaty etopozydu.	68
Tab. 26. Zarejestrowane w Polsce preparaty mitoksantronu.	69
Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	74

Bibliografia

- AHS 2015** Alberta Health Services. *Acute Myeloid Leukemia. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-006. Version 3. Effective Date: May 2015*, dostęp online: 2017.03.02.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016, dostęp online: 2017.02.28.
- Arber 2016** Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
- AWA azacytydyna** Agencja Oceny Technologii Medycznych – Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów do rosnących, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. 18.02.2013. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/123/RPT/AOTM_OT_431_4_Vidaza_azacytydyna_MDS_AML_CMML_2012.pdf, dostęp online: 2017.03.02.
- BCSH 2013** SB Killick, C Carter, D Culligan, C Dalley, E Das-Gupta, M Drummond, H Enright, GL Jones, J Kell, J Mills, G Mufti, J Parker, K Raj, A Stemberg, P Vyas and D Bowen. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the Diagnosis and Management of Adult Myelodysplastic Syndromes. Dec 2013, dostęp online: 2017.03.02.
- Bennett 1982** Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Brit J Haematol* 1982; 51: 189-99.
- Bennett 1985** Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med* 103: 620-625, 1985.
- Bennett 2009** Bennett JM. Zespół mieloplastyczny. Podręcznik dla pacjenta. MDS foundation 2009.
- ChPL Cytarabina** Charakterystyka Środka Farmaceutycznego. Cytarabina. Dokument dostępny na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000317/WC500035649.pdf, dostęp online: 2017.02.28.
- ChPL Vidaza** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza®, dostęp online: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160629135374/anx_135374_pl.pdf, dostęp online: 2017.02.28.
- CCO 2016** Andre C Schuh, Glenn G Fletcher, Brian Leber, Mitchell Sabloff, and members of the Hematology Disease Site Group. Guideline 12-9. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Systemic Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML). Report Date: February 2, 2016, dostęp online: 2017.03.02.
- Dwilewicz-Trojaczek 2016** Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne [w:] *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Dombret 2015** Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Belmont Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, Falantes J, Noppeney R, Stone RM,

- Minden MD, McIntyre H, Songer S, Lucy LM, Beach CL, Döhner H. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015 Jul 16;126(3):291-9.
- Edlin 2009** Edlin R, Connock M, Round J, Tubeuf S, Fry-Smith A, Greenheld W, Hyde C. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. A Single Technology Appraisal. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration. 2009.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
- EMA Aza cytydyna** Dokument dostępny na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf, dostęp online: 2017.02.28.
- ESMO 2013** Fey MF & Buske C on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi138-vi143, 2013, dostęp online: 2017.03.02.
- ESMO 2014** Fenau x P, Haase D, Sanz GF, Santini V & Buske C on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii57-iii69, 2014, dostęp online: 2017.03.02.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- FDA aza cytydyna** Dostęp online: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050794>, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2004/50794ltr.pdf, dostęp online: 2017.02.28.
- Fenau x 2009** Fenau x P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):223-32.
- GBD Poland** Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010. Dostęp online: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_poland.pdf, dostęp online: 2017.02.28.
- Globocan 2012** Dostęp online: <http://Globocan.iarc.fr/Default.aspx>, dostęp online: 2017.02.28.
- Greenberg 1997** Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
- Hellmann 2016** Hellmann A, Prejzner W, Frydecka I, Mital A. Nowotwory mieloproliferacyjne i mielodysplastyczne [w:] *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Hołowicki 2009** Jerzy Hołowicki (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych – PALG). *Ostre białaczki szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r.*

Hołowiecki 2016	Hołowiecki J. Ostre białaczki szpikowe [w:] Intema Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
Kasper 2005	Kasper DL, Braunwald E, Fauci A et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York: McGraw-Hill. 2005. pp. 625.
LCA 2015	London Cancer Alliance. LCA Haemato-Oncology Clinical Guidelines. Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms. Part 5: Myelodysplastic Syndromes. April 2015, dostęp online: 2017.03.02.
Murray 2010	Murray C, Vos T, Lozano R et. al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2197-223.
NCCN 2014a	NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. Version 2.2014, dostęp online: 2017.03.02.
NCCN 2014b	NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2014, dostęp online: 2017.03.02.
NMDS 2014	Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group Issue 7 6th update, 1st of February 2014, dostęp online: 2017.03.02.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dostęp online: http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/ , dostęp online: 2017.07.18.
OT Vidaza 2011	Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport Nr: AOTM-OT-0390, marzec 2011; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-23-2011-azacytydyna/OT_0390_Vidaza_MDS.pdf , dostęp online: 2017.02.28.
PUO 2013a	Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne [w:] Krzakowski M, Warzocha K (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok Tom II, dostęp online: 2017.03.02.
PUO 2013b	Wierzbowska A. Ostro białaczka szpikowa [w:] Krzakowski M, Warzocha K (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok Tom II, dostęp online: 2017.03.02.
PUO 2013c	Mądry K. Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne [w:] Krzakowski M, Warzocha K (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok Tom II, dostęp online: 2017.03.02.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Rozporządzenie PE i Rady 2014	http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN , dostęp online: 2017.02.28.
SCA 2012	Saskatchewan Cancer Agency 2012. Provincial Myelodysplastic Syndrome Treatment Guidelines. Approved at the Provincial Hematology Meeting on January 13, 2012, dostęp online: 2017.03.02.
Soerjomataram 2012	Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of

	disability-adjusted life-years in 12 world regions. <i>Lancet</i> . 2012 Nov 24;380(9856):1840-50.
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
WHO 2014	Acute Myelogenous Leukemia And Acute Promyelocytic Leukemia Union for International Cancer Control 2014. Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines Acute Myelogenous Leukemia (Including Acute Promyelocytic Leukemia), dostęp online: 2017.03.02.
WHO DALY	WHO GBD http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ , dostęp online: 2017.02.28.