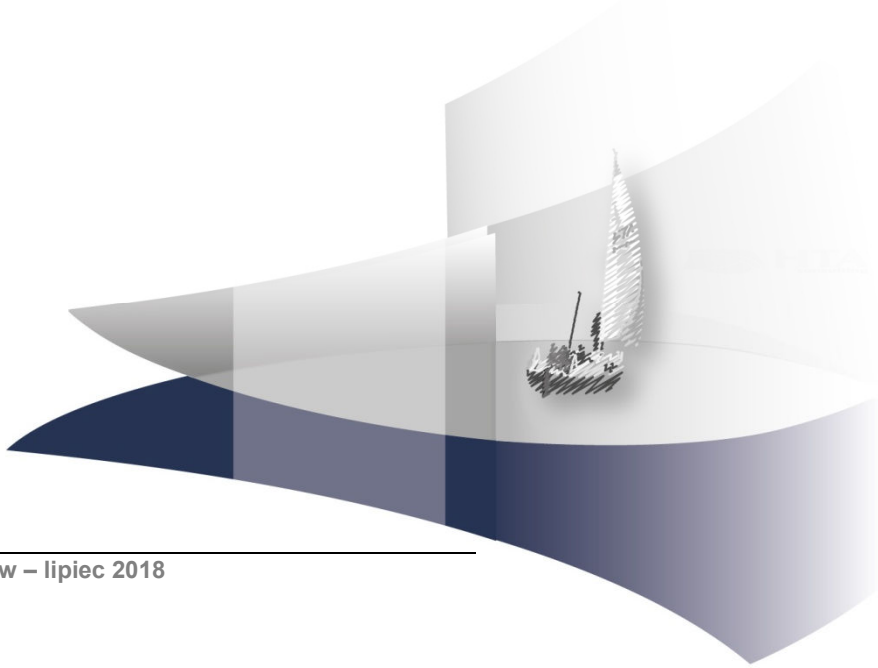
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

MIDOSTAURYNA (RYDAPT®) W TERAPII NOWO ROZPOZNANEJ OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI GENU FLT3

Wersja 1.0

[redacted]



Kraków – lipiec 2018

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW 5

1. WSTĘP 7

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego 7

2. PROBLEM ZDROWOTNY 8

2.1. Definicja 8

2.1.1. Klasyfikacja 8

2.1.2. Mutacje genetyczne 9

2.2. Epidemiologia 10

2.3. Etiologia i patogeneza 12

2.4. Czynniki ryzyka 12

2.5. Diagnostyka 13

2.6. Przebieg choroby i rokowanie 14

2.7. Leczenie i ocena jego efektywności 17

2.7.1. Metody leczenia 17

2.7.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe 19

2.7.3. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta 20

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO 22

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH 25

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce 25

4.2. Rekomendacje finansowe 27

5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA 29

[redacted]

5.2. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych 30

6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA 31

7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO 33

7.1. Populacja docelowa 33

7.2. Interwencja 34

7.3. Komparator/y 34

7.4. Punkty końcowe 36

7.5. Metodyka badań 37

8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW 38

8.1. Midostauryna 38
8.2. Daunorubicyna 40
8.3. Cytarabina 42
8.4. Kladrybina 47
9. BIBLIOGRAFIA 51
10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW 56
ANEKS A. KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE W AML 58
ANEKS B. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ 61

INDEKS SKRÓTÓW

AlloHSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych *(Allogenic hematopoietic stem cell transplantation)*
AraC	Cytarabina (inaczej arabinozyd cytozyny)
AutoHSCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych *(Autologous hematopoietic stem cell transplantation)*
AML	Ostra białaczka szpikowa *(Acute myeloid leukemia)*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca/leczenie objawowe *(Best Supportive Care)*
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CL	Kladrybina *(Cladribine)*
CTCAE	Kryteria oceny zdarzeń niepożądanych *(Common Terminology Criteria for Adverse Events)*
DA	Schemat leczenia składający się z daunorubicyny i cytarabiny
DAC	Schemat leczenia składający się z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny
DNR	Daunorubicyna
EMA	Europejska Agencja Leków *(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)*
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków *(Food and Drug Administration)*
FL	Fludarabina
FLT3	Gen kodujący receptorową kinazę tyrozynową *(Fms-like tyrosine kinase 3)*
GO	Gemtuzumab ozogamicyny
HD AraC	Wysokodawkowa cytarabina *(High dose cytarabine)*
HTA	Ocena technologii medycznych *(Health Technology Assessment)*
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych *(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)*
ITD	Wewnątrztandemowa duplikacja *(Internal tandem duplication)*
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MIDO	Midostauryna

MIT	Mitoksantron
MP	Merkaptopuryna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA *(National Institute for Health and Clinical Excellence)*
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe *(Population, Intervention, Comparator, Outcome)*
RCT	Badanie randomizowane *(Randomized controlled trial)*
TKD	Domena kinazy tyrozynowej *(Tyrosine kinase domain)*
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia *(World Health Organization)*

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analiz oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie midostauryny (Rydapt®) u kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrztandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*)) w:

- skojarzeniu z chemioterapią indukującą złożoną z daunorubicyny i cytarabiny,
- skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą obejmującą wysokodawkową cytarabinę,
- monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego.

W analizie problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego midostauryny oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania midostauryny oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. prezentację aktualnej praktyki klinicznej w terapii ocenianego wskazania w Polsce,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać midostaurynę w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

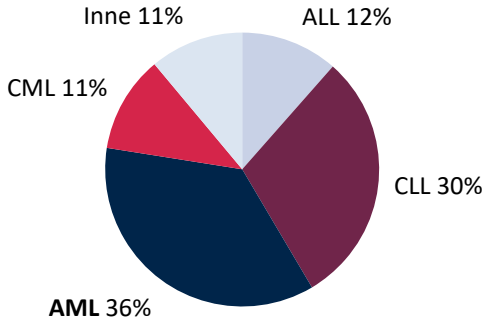
2.1. Definicja

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloid leukemia*, ICD–10: C92.0), określana również jako ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL, ang. *acute non-lymphoblastic leukemia*), jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego, który powstaje wskutek proliferacji klonu stransformowanych komórek wywodzących się z linii mieloidalnej (wczesnych stadiów mielopoezy). Przyczyną tego zjawiska są mutacje na poziomie hematopoetycznych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych, które prowadzą do akumulacji niedojrzałych komórek mieloidalnych na różnych etapach różnicowania [1–5].

Białaczki dzielą się na szpikowe oraz limfocytowe, a dodatkowo ze względu na przebieg białaczki dzieli się na ostre oraz przewlekłe:

- białaczki szpikowe stanowią prawie połowę (47%) białaczek ogółem,
- spośród białaczek szpikowych AML stanowi około ¾ przypadków (około 76%),
- w ogólnej liczbie zachorowań na białaczki, AML stanowi 36% (Wykres 1). [4, 6]

Wykres 1.
Procentowy udział poszczególnych typów białaczek w ogólnej liczbie zachorowań na białaczki (Cancer Facts & Figures, 2014) [4]



ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphocytic leukemia*); AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); CLL – przewlekła białaczka limfoblastyczna (ang. *chronic lymphocytic leukemia*); CML – przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*);

2.1.1. Klasyfikacja

Aktualna klasyfikacja AML, pochodząca z 2016 roku, została opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization,* Tabela 1). Istnieje także wprowadzona w latach 70. XX wieku klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB, ang. *French-American-British*), jednak w przeciwieństwie do klasyfikacji WHO, nie uwzględnia zmian cytogenetycznych oraz molekularnych. Klasyfikacja FAB obecnie stosowana jest tylko w przypadkach, które nie pozwalają na sklasyfikowanie AML na podstawie wyników cytogenetycznych i molekularnych [1].

Tabela 1.
Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO (opublikowana w 2008 roku z rewizją w 2016 roku) [1]

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO (2016 rok)
• Ostre białaczki z powtarzającymi się zmianami cytogenetycznymi
• Ostre białaczki z powtarzającymi się zmianami cytogenetycznymi: ○ AML z t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1a ○ AML z inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11a ○ Ostra białaczka promielocytowa z PML-RARAa ○ AML z t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A ○ AML z t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 ○ AML z inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;26.2); GATA2, MECOM ○ AML (megakarioblastyczna) z t(1,22)(p13.3;q13.3); RBM15-1MKL1 ○ AML z BCR/ABL1 ○ AML z mutacją NPM1 ○ AML z bialleliczną mutacją CEBPA ○ AML z mutacją RUNX1
• AML związana ze zmianami mielodysplastycznymi
• Nowotwory mieloidalne związane z wcześniejszym leczeniem
• AML, nieokreślona (AML, NOS, ang. *not otherwise specified*): ○ AML z minimalnym różnicowaniem ○ AML bez dojrzewania ○ AML z dojrzewaniem ○ Ostra białaczka mielomonocytowa ○ Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa ○ Białaczka czystoczerwonokrwinkowa ○ Ostra białaczka megakarioblastyczna ○ Ostra białaczka bazofilowa ○ Ostra panmieloza z włóknieniem szpiku
• Mięsak mieloidalny
• Proliferacje mieloidalne związane z zespołem Downa

a) Do rozpoznania tych podtypów wystarcza stwierdzenie zmian cytogenetycznych, nie jest konieczne wykazanie >20% blastów we krwi obwodowej lub w szpiku.

2.1.2. Mutacje genetyczne

Istotną rolę w diagnozowaniu, określaniu rokowania oraz leczeniu AML odgrywają aberracje chromosomowe, w szczególności mutacje w genie FLT3 (locus 13q12) kodującym receptorową kinazę tyrozynową FLT3 (ang. *fms-like tyrosine kinase 3*). Kinazy tyrozynowe odpowiadają za fosforylację białek zaangażowanych w przekazywanie sygnałów komórkowych. Po połączeniu receptora FLT3 z odpowiednim ligandem dochodzi do aktywacji wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnałowej regulującej proliferację oraz różnicowanie komórek. W warunkach fizjologicznych ekspresja genu FLT3 zanika w trakcie różnicowania komórek, jednak u pacjentów z AML często obserwuje się stałą aktywację receptora FLT3, której przyczyną najczęściej jest wewnątrztandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*) [7–9].

W celu wykrycia i określenia mutacji w genie FLT3 wykorzystuje się badania molekularne (reakcję multipleks PCR, trawienie enzymami restrykcyjnymi oraz techniki elektroforetyczne) DNA izolowanego z komórek szpiku oraz komórek krwi obwodowej. Ponadto, aby potwierdzić otrzymany wynik wykonuje się sekwencjonowanie DNA [10].

2.2. Epidemiologia

Świat

Białaczki należą do nowotworów rzadkich i według danych GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, ang. *International Agency for Research on Cancer, IARC*) z 2012 roku ogółem stanowią 2,5% wszystkich nowotworów. W 2012 roku odnotowano 351 965 przypadków zachorowań na białaczki oraz 265 471 zgonów spowodowanych białaczkami, stanowiących 3,2% zgonów z powodu nowotworów. AML częściej obserwowana jest u mężczyzn niż u kobiet. Współczynnik zachorowalności oraz umieralności jest wyższy w krajach bardziej rozwiniętych niż w krajach o niższym statusie ekonomicznym (Tabela 2) [11–13].

Tabela 2.
Zapadalność oraz liczba zgonów z powodu białaczek na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN 2012) [11–13]

Populacja	Zapadalność		Zgony	
	Standaryzowany współczynnik*	Liczba przypadków białaczek ogółem	Standaryzowany współczynnik*	Liczba przypadków białaczek ogółem
Ogółem	4,7	351 965	3,4	265 471
Kobiety	3,9	151 289	2,8	114 150
Mężczyźni	5,6	200 676	4,2	151 321
Kraje bardziej rozwinięte	7,2	141 274	3,6	91 627
Kraje mniej rozwinięte	3,8	210 691	3,1	173 844

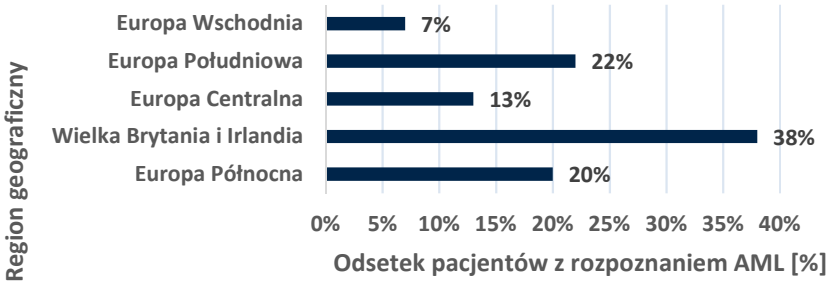
*Na 100 000 osób.

Europa

Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach projektu RARECARE (*The Surveillance of Rare Cancers in Europe)*, mającego na celu zwiększenie wiedzy na temat rzadko występujących nowotworów w Europie, w latach 1995–2002 odnotowano 29 712 przypadków zachorowań na AML. Dane pochodziły z 64 europejskich populacyjnych rejestrów chorób nowotworowych [14]. Natomiast według danych przedstawionych w badaniu HEMACARE, przygotowanych w oparciu o dane z 48 populacyjnych rejestrów chorób nowotworowych z 20 europejskich krajów, w latach 1995–2002 liczba zdiagnozowanych AML wynosiła ogółem 18 988, a największy odsetek zachorowań odnotowano w rejonie Wielkiej Brytanii i Irlandii (Wykres 2) [15].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2012 roku w Unii Europejskiej (dane dla 28 krajów członkowskich) liczba zachorowań na białaczki ogółem wynosiła 62 678 (współczynnik zachorowalności: 7,2/100 000), natomiast liczba zgonów wynosiła 41 469 (współczynnik umieralności: 3,5/100 000) [16].

Wykres 2.
Zachorowania na AML w Europie w latach 1995–2002 z uwzględnieniem obszaru geograficznego wg HEMACARE [15]



Polska

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 roku odnotowano 1 102 przypadki zachorowań na białaczki szpikowe oraz 1 298 zgonów spowodowanych tą jednostką chorobową (Tabela 3). W KRN nie uwzględniono jednak podziału białaczek szpikowych na postać ostrą (AML) i przewlekłą (CML) [17]. Należy jednak pamiętać, że AML stanowi około ¾ wszystkich białaczek szpikowych [4, 6].

Wskaźniki określające rozpowszechnienie AML ustalono również na podstawie informacji o świadczeniach medycznych zrealizowanych przez płatnika publicznego (NFZ), które wskazują, że tzw. zapadalność rejestrowana[1] związana z AML w Polsce w 2014 roku wyniosła 1600 przypadków (współczynnik zapadalności rejestrowanej: 4,1/100 000), a chorobowość rejestrowaną oszacowano na 4200 osób (współczynnik chorobowości rejestrowanej: 10,9/100 000) [18].

Tabela 3.
Zapadalność oraz liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej wśród polskich pacjentów w 2015 roku (KRN) [17]

Płeć	Zapadalność		Zgony	
	Standaryzowany współczynnik*	Liczba przypadków białaczki szpikowej ogółem	Standaryzowany współczynnik*	Liczba przypadków białaczki szpikowej ogółem
Kobiety	1,95	517	2,01	602
Mężczyźni	2,81	585	3,22	687
Ogółem	2,30	1 102	2,50	1 289

*Na 100 000 osób.

Do najczęstszych zmian genetycznych występujących wśród pacjentów z AML należą mutacje w obrębie genu FLT3, które występują u około 30% przypadków AML, w tym:

- podtyp mutacji FLT3-ITD występuje u około 15–35% pacjentów z AML,
- podtyp mutacji FLT3-TKD występuje u około 5–10% chorych na AML [8, 19–23].

Najważniejsze wskaźniki epidemiologiczne dotyczące AML w Polsce zestawiono poniżej (Tabela 4).

[1] zapadalności i chorobowości rejestrowana odnosi się do wskaźników epidemiologicznych oszacowanych na podstawie danych o świadczeniach medycznych zarejestrowanych przez płatnika publicznego, a nie na podstawie badań epidemiologicznych.

Tabela 4.
Wskaźniki epidemiologiczne dla białaczki wśród dorosłych w Polsce

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba zachorowań na białaczkę szpikową w 2015 roku	1 102	KRN 2015 [17]
Liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej w 2015 roku	1 289	KRN 2015 [17]
Standaryzowany współczynnik zapadalności na białaczki szpikowe w 2015 roku	2,30/100 000	KRN 2015 [17]
Standaryzowany współczynnik zgonów na białaczki szpikowe w 2015 roku	2,50/100 000	KRN 2015 [17]
Liczba zachorowań na AML w 2015 roku*	838	Oszacowanie własne*
Liczba zgonów z powodu AML w 2015 roku*	980	Oszacowanie własne*
Odsetek pacjentów z mutacją FLT3-ITD	22–27%	Libura 2016 [24]

* Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że AML stanowi 76% wszystkich białaczek szpikowych [4].
** W publikacji Budziszewska 2017 dane dotyczące zapadalności i chorobowości określano na podstawie zdarzeń zarejestrowanych przez płatnika publicznego.

2.3. Etiologia i patogeneza

AML charakteryzuje się obecnością nieprawidłowo zróżnicowanych komórek układu krwiotwórczego w szpiku kostnym, krwi obwodowej oraz innych tkankach. Niekontrolowany wzrost i rozwój prekursorów komórek mieloidalnych prowadzi do zaburzeń hematopoezy (tj. procesu powstawania i różnicowania komórek krwi) oraz niewydolności szpiku kostnego. Dochodzi do powstawania niedojrzałych komórek blastycznych, których akumulacja w szpiku kostnym hamuje powstawanie prawidłowych komórek krwi. Brak dojrzałych komórek hematopoetycznych prowadzi do pojawienia się niedokrwistości, trombocytopenii i neutropenii. AML może rozwijać się *de novo* (około 80% przypadków) lub w wyniku progresji innej choroby, czy narażenia na czynniki cytotoksyczne (wtórna AML) [5, 25–29].

Przyczyna AML jest nieznana, jednak istotny wpływ na ryzyko wystąpienia choroby mają czynniki genetyczne oraz narażenie na promieniowanie jonizujące, środki chemiczne lub leki. Rozwój AML jest związany z nagromadzeniem zaburzeń genetycznych oraz zmian epigenetycznych w komórkach układu krwiotwórczego, których konsekwencją jest pojawienie się zaburzeń podczas proliferacji i różnicowania komórek. Zgodnie z hipotezą dwóch uderzeń (ang. *two-hit model*), aby doszło do transformacji nowotworowej komórki krwiotwórczej niezbędne jest wystąpienie:

- mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału, której efektem jest stymulacja proliferacji i/lub przeżycia komórki prekursorowej,
- aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich kofaktorów, odpowiedzialnej za zaburzenia w różnicowaniu komórki [1, 27, 30].

2.4. Czynniki ryzyka

Wśród czynników ryzyka posiadających udowodniony związek z rozwojem AML wyróżnia się:

- narażenie na promieniowanie jonizujące,
- narażenie zawodowe na benzen,

- wcześniejszą chemioterapię (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy II),
- choroby wrodzone/zespoły niewydolności szpiku (zespół Fanconiego, zespół Downa, zespół Schwachmana i Diamonda, zespół Blooma, zespół monosomii chromosomu 7, zespół Klinefeltera, zespół Turnera, nerwiakowłókniowatość, wrodzone zespoły dysmorficzne, dyskeratoza wrodzona, małopłytkowość amegakariocytowa, zespół Blackfana-Diamonda, agranulocytoza Kostmanna, rodzinna anemia aplastyczna),
- inne klonalne choroby układu krwiotwórczego – nowotwory mieloproliferacyjne, zespoły mielodysplastyczne, niedokrwistość aplastyczna, nocna napadowa hemoglobinuria,
- predyspozycje genetyczne – obecność predysponujących do AML mutacji (np. CEBPA, DDX41, RUNX1, ETV6, GATA2) [1, 30].

Do przypuszczalnych czynników ryzyka należy także narażenie na inne czynniki środowiskowe, np. rozpuszczalniki organiczne, radon, produkty przerobu ropy naftowej, herbicydy, pestycydy, palenie tytoniu czy stosowanie leków takich jak chlorambucyl i fenylbutazon [1, 30].

2.5. Diagnostyka

Wstępne rozpoznanie AML opiera się na objawach klinicznych oraz wynikach badań morfologicznych krwi obwodowej i biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego (Tabela 5). Według klasyfikacji WHO z 2016 roku głównym kryterium rozpoznania AML jest odsetek komórek blastycznych we krwi obwodowej lub szpiku kostnym wynoszący ≥20%. Wyjątkiem są niektóre zmiany cytogenetyczne, które umożliwiają rozpoznanie bez względu na odsetek komórek blastycznych w szpiku. W celu szczegółowego rozpoznania, umożliwiającego dobór leczenia zaleca się wykonanie badań cytogenetycznych i molekularnych oraz fenotypowania (Tabela 5) [1, 30, 31].

Tabela 5.
Wykaz badań niezbędnych do rozpoznania AML oraz oceny rokowania wg ustaleń *European LeukemiaNet* 2010 [1, 30]

Rodzaj badania	
Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania	
Morfologia i rozmaz krwi obwodowej (≥200 komórek)	
Biopsja aspiracyjna szpiku (≥500 komórek jądrzastych)	
Immunofenotypowanie	Markery prekursorowe: CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
	Markery granulocytarne: CD13, C15, CD16, CD33, CD65, cMPO
	Markery monocytowe: CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36, NG2 homolog, lizozym
	Markery megakariocytowe: CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIIa), CD42(gp1b)
	Markery erytroidalne: CD235a(GfA)
Ocena kariotypu (w czasie 5–7 dni, ocena ≥20 metafaz)	
Badania molekularne (w tym FISH)	RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML-RARA, MLLT3-MLL, DEK-NUP214, BCR-ABL1, KMT2A (MLL), MECOM (EVI1)
	Utrata 5q, 7q, 17p[a]

Rodzaj badania		
	Mutacje FLT3-ITD, NPM1[b]	
	Mutacje CEBPA, RUNX1, TP53, ASXL1[c]	
Trepanobiopsja i badanie histologiczne szpiku[d]		
Badania w celu oceny rokowania		
Badania molekularne	NPM1, CEBPA, FLT3, RUNX1, KIT	
Badania minimalnej choroby resztkowej (MRD) metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej lub RQ-PCR	CBF-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1, NPM1, PML-RARA	
Badania molekularne innych genów[e]	Mutacje genów regulatorów epigenetycznych	KMT2A (MLL)
	Mutacje genów kompleksu porowego	NUP98, NUP214
	Mutacje genów splicingu	RFS2, SF3B1, U2AF1
	Mutacje genów regulujących chromatynę	ASXL1, EZH2
	Mutacje innych genów	TET2, IDH1, IDH2

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. *fluorescent in situ hybridization*); MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); RQ-PCR – ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *quantitative polymerase chain reaction*).
a) Konieczne, gdy badanie cytogenetyczne jest niewykonalne lub niepewne.
b) Wskazane wykonanie w ciągu 48-72 godzin.
c) W okresie leczenia indukującego remisję.
d) Opcjonalne, w przypadku nieskutecznej biopsji aspiracyjnej lub w badaniach klinicznych.
e) Mających znaczenie w badaniach klinicznych dotyczących nowych leków celowanych.

2.6. Przebieg choroby i rokowanie

Objawy AML najczęściej są konsekwencją niedokrwistości, małopłytkowości, podwyższonej leukocytozy, leukopenii lub dysfunkcji leukocytów spowodowanych chorobą. Do najczęstszych objawów AML należą:

- gorączka,
- osłabienie,
- utrata wagi,
- ból kości i stawów,
- zakażenia jamy ustnej, gardła, płuc,
- skaza krwotoczna [32].

Skaza krwotoczna, czyli skłonność do nadmiernego krwawienia, może manifestować się krwawieniami z nosa i z dziąseł, powstawaniem siniaków oraz krwawieniami, najczęściej z dróg rodnych i przewodu pokarmowego. U pacjentów z AML obserwuje się również objawy związane z upośledzeniem odporności (np. afty, owrzodzenia, opryszczki) oraz leukostazą (np. zaburzenia czynności OUN, niewydolność oddechowa). Nacieki białaczkowe natomiast mogą powodować w zależności od miejsca występowania powiększenie lub niewydolność danego organu [1, 30].

W przypadku nieleczonej AML do zgonu dochodzi w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej w wyniku infekcji lub krwotoku [30]. Aktualnie dostępne terapie poprawiają nieco przeżycie całkowite, ale rokowanie nadal jest niekorzystne. Budziszewska i wsp. 2017 oszacowali, że u pacjentów z AML

leczonych w warunkach polskich 3-letnie oraz 5-letnie przeżycie całkowite wynosiło 26,5% oraz 23,4% odpowiednio (Tabela 6, Wykres 3), a mediana przeżycia całkowitego wynosiła zaledwie 6 miesięcy [18, 33]. Powyższe dane wskazują, że tylko około ¼ chorych z AML ma szansę na trwałe wyleczenie, podczas gdy dla pozostałych ¾ chorych w warunkach polskich nie ma skutecznej terapii.

Na rokowanie pacjentów z AML wpływają czynniki:

- zależne od pacjenta (Rysunek 1):
  - ogólny stan zdrowia (stan sprawności 0–1 vs 2 vs ≥ 3 wg ECOG),
  - stężenie albumin, bilirubiny i kreatyniny w surowicy,
  - inne choroby (głównie choroby układu krążenia, układu oddechowego, wątroby i nerek oraz cukrzyca),
  - wiek (≤60 lat vs >60 lat),
- zależne od klonu białaczkowego:
  - zmiany cytogenetyczne i molekularne (Tabela 7) [30].

Należy dodać, że aktualnie wiek pacjenta przestaje być istotnym czynnikiem rokowniczym. Zgodnie z wytycznymi ELN kluczowe w wyborze opcji terapii AML jest kwalifikowanie się do intensywnej chemioterapii indukującej, a nie kierowanie się wyłącznie wiekiem chorego. Wytyczne wskazują, że wiek jest tylko jednym z, ale nie najważniejszym kryterium branym pod uwagę przy wyborze terapii AML [34].

Mutacje genu FLT3 (FLT3-ITD. i FLT3-TKD) są jednymi z najczęściej występujących w AML i dotyczą około 30% przypadków AML [8, 19–23].

- Obecność mutacji FLT3-ITD u pacjenta z AML wiąże się z krótszym okresem remisji oraz wyższym odsetkiem nawrotów choroby, zwłaszcza u pacjentów z wysokim mianem zmutowanego genu. Na rokowanie wpływ ma także miejsce wystąpienia mutacji w obrębie genu. Obecność mutacji FLT3-ITD znacząco skraca czas wolny od zdarzenia (nawrót choroby lub zgon) oraz przeżycie całkowite. Dodatkowo nie tylko obecność zmutowanej wersji genu warunkuje negatywną prognozę, ale także brak prawidłowych wersji genu. Niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest także nadekspresja genu FLT3, nawet przy braku obecności mutacji FLT3-ITD [8, 19–23, 26, 30, 33, 35–38].
- Wpływ mutacji FLT3-TKD na przebieg choroby i rokowanie jest niejasny, jednak istnieją doniesienia które sugerują, że ten rodzaj mutacji wpływa niekorzystnie na rokowanie. Podobnie jak w przypadku mutacji FLT3-ITD, u pacjentów z mutacją FLT3-TKD zaobserwowano krótszy czas trwania remisji oraz całkowitego przeżycia w porównaniu z pacjentami bez mutacji FLT3 [19, 21, 26, 30, 33, 35–38].

Rysunek 1.
Wpływ czynników zależnych od pacjenta na rokowanie w AML [30]

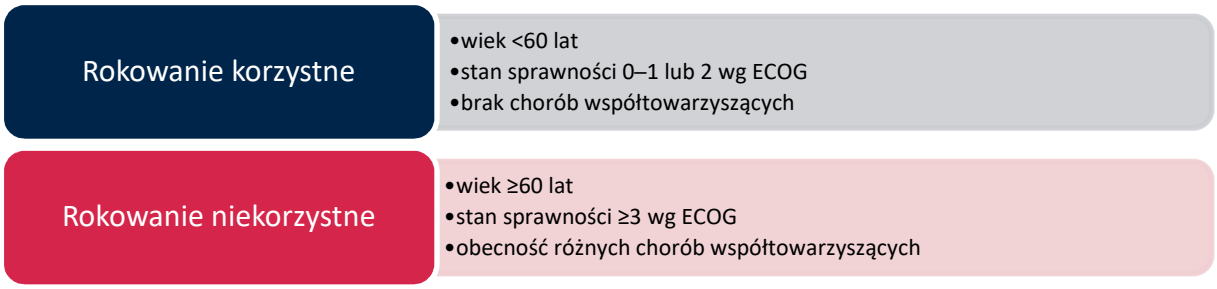


Tabela 6.
Szacowane przeżycie całkowite pacjentów chorych na AML w Polsce (2009–2014) [18]

Parametr	Wartość
Wskaźnik 3-letniego przeżycia całkowitego	26,5%
Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego	23,4%
Mediana przeżycia całkowitego	6 mies.

Wykres 3.
Szacowane 3-letnie oraz 5-letnie przeżycie całkowite pacjentów chorych na AML w Polsce z uwzględnieniem grupy wiekowej (2009 – 2014) [18]

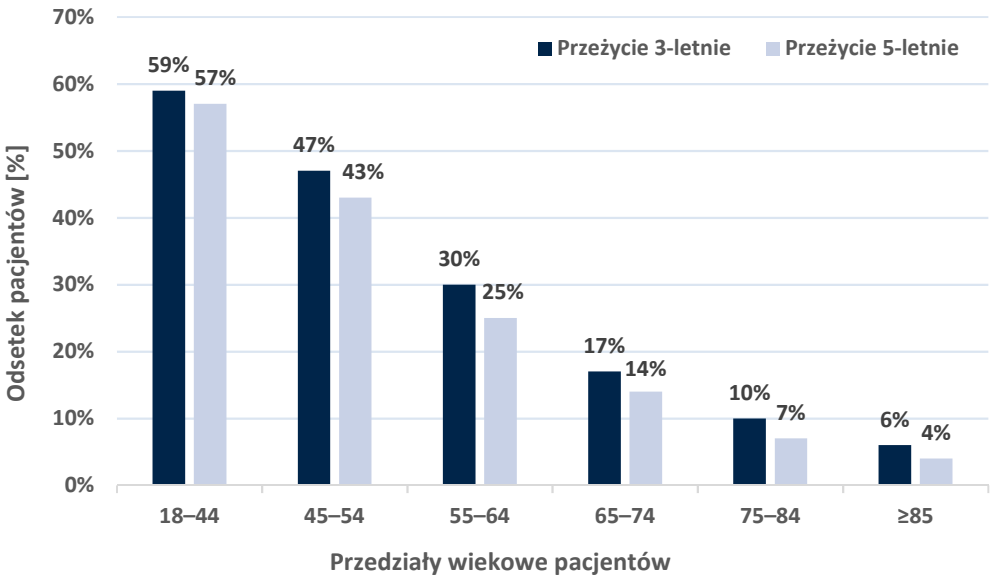


Tabela 7.
Zmodyfikowana klasyfikacja cytogenetyczno-molekularna AML zaproponowana przez *European LeukemiaNet* (2015) [26]

Rokowanie	Zaburzenia genetyczne
Korzystne	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11; mutacja NPM bez FLT3-ITD (prawidłowy kariotyp); mutacja CEBPα (prawidłowy kariotyp)
Pośrednie I	mutacja NPM1 oraz FLT3-ITD (prawidłowy kariotyp); prawidłowy gen NPM1 bez FLT3-ITD (prawidłowy kariotyp); prawidłowy gen NPM1 oraz FLT3-ITD (prawidłowy kariotyp)
Pośrednie II	t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-MLL; zaburzenia cytogenetyczne, niesklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne

Rokowanie	Zaburzenia genetyczne
Niekorzystne	inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); rearanżacje MLL (5/del(5q); 7/abnl(17p)); złożony kariotyp

2.7. Leczenie i ocena jego efektywności

2.7.1. Metody leczenia

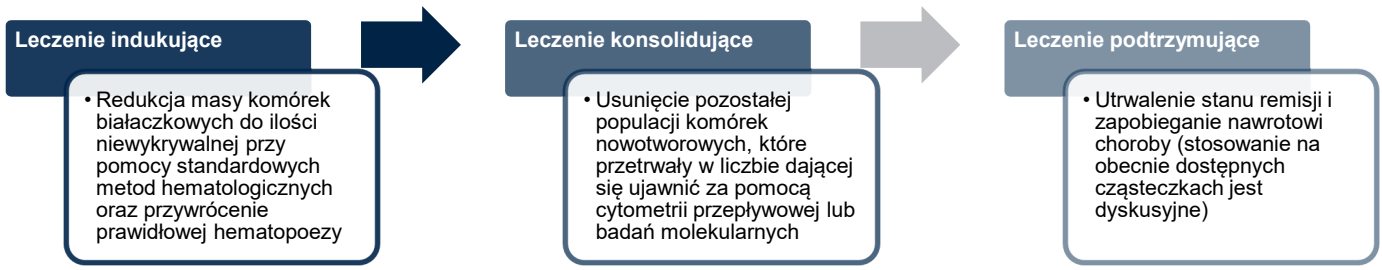
Wybór leczenia w dużej mierze uzależniony jest od wieku chorego oraz grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Do aktualnie stosowanych metod terapii należą:

- standardowa chemioterapia,
- leczenie celowane,
- allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT, ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) [1, 39].

Po ustaleniu dokładnego rozpoznania należy wyznaczyć plan leczenia, który docelowo powinien uwzględniać przeprowadzenie alloHSCT, który aktualnie jest najskuteczniejszą opcją leczenia i zdecydowanie zmniejsza szanse nawrotu choroby. Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT, ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) jest alternatywną opcją u osób z grupy niskiego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego w przypadku przeciwwskazań do alloHSCT lub braku zgodnego dawcy

Leczenie AML składa się z 3 zasadniczych faz, czyli leczenia indukującego, leczenia konsolidującego oraz podtrzymującego (Rysunek 2) [1, 39]. Standardową chemioterapię w fazie leczenia indukującego stanowi antybiotyk antracyklinowy (daunorubicyna, idarubicyna, kladrybina) w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (cytarabina, Ara-C). Ara-C działa na komórkę w fazie S cyklu mitotycznego, natomiast antracykliny prowadzą do uszkodzeń nici DNA [1, 30, 32]. Komórki, które przetrwały pierwszą fazę leczenia są często bardziej oporne i zlokalizowane w miejscach o utrudnionym dostępie dla leków, dlatego po fazie indukcji standardowo stosuje się leczenie konsolidujące, w ramach którego podaje się pacjentom leki cytostatyczne, głównie duże dawki cytarabiny [1, 30, 32]. W zależności od stanu pacjenta oraz grupy ryzyka istnieje możliwość wdrożenia leczenia podtrzymującego. [1, 30, 32, 40, 41].

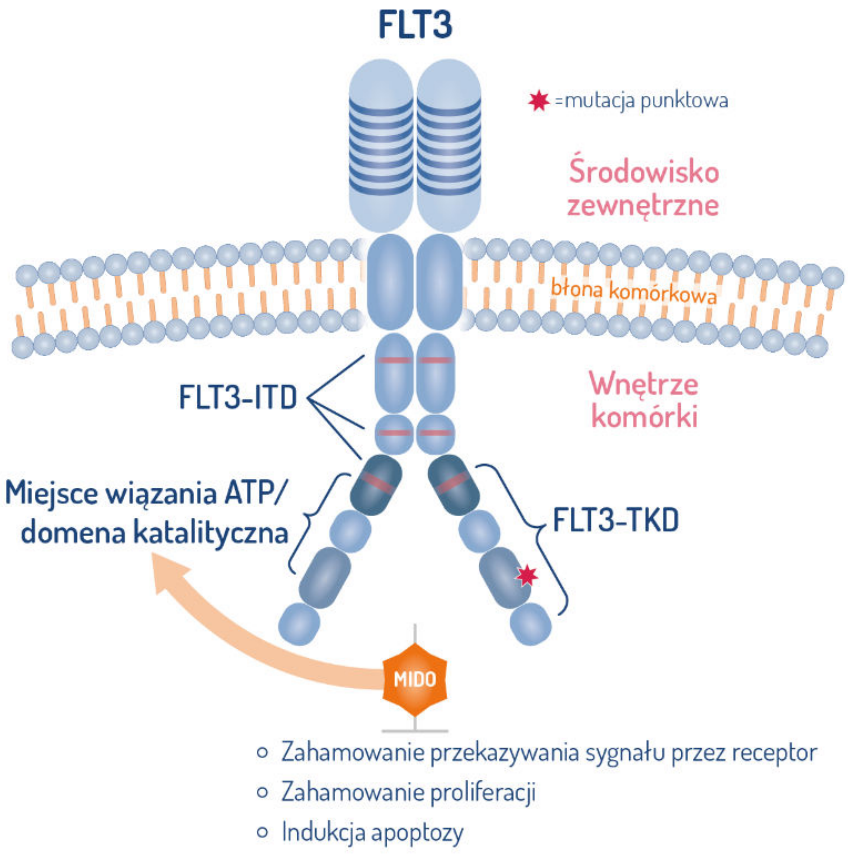
Rysunek 2.
Fazy (etapy) leczenia AML [1]



Ponieważ dotychczasowe wyniki leczenia AML wciąż nie są zadowalające, wiele uwagi poświęca się nowym strategiom terapeutycznym, a wśród nich terapii celowanej, leczeniu epigenetycznemu oraz immunoterapii. Leczenie epigenetyczne polega na farmakologicznym hamowaniu aktywności metylotransferazy DNA lub deacetylazy histonowej w celu przywrócenia prawidłowej funkcji genów. Przykładem tego rodzaju leków jest azacytydyna oraz decytabina. W ramach immunoterapii natomiast stosuje się przeciwciało monoklonalne – gemtuzumab ozogamycyny [42].

Przykładem terapii celowanej jest wykorzystanie inhibitorów kinazy FLT3 (np. midostauryna, produkt leczniczy Rydapt®), której mutacje stanowią niekorzystnie rokujący czynnik u pacjentów z AML. Midostauryna hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3, poprzez wiązanie się do domeny katalitycznej tego receptora. Prowadzi do zahamowania szlaku sygnałowego receptora FLT3, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją zmutowanych receptorów FLT3-ITD lub FLT3-TKD lub z nadmierną ekspresją receptorów typu dzikiego FLT3 (Rysunek 3). Produkt leczniczy Rydapt®, zgodnie z decyzją Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) ma status leku sierocego, dedykowanego chorobie rzadkiej jaką jest AML [42–45].

Rysunek 3.
Mechanizm działania midostauryny (opracowanie własne na podstawie [44])



2.7.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Do powszechnie stosowanych parametrów w ocenie leczenia AML według rekomendacji ELN (*European LeukemiaNet*) oraz IWG (*International Working Group*) należą:

- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite pacjentów; czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiejkolwiek przyczyny,
- RFS[2] (ang. *relapse-free survival*)/DFS (ang. *disease free survival*) – przeżycie wolne od nawrotu/choroby, czas od osiągnięcia remisji do nawrotu choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny,
- EFS[2] (ang. *event-free survival*) – przeżycie wolne od zdarzeń, czas od randomizacji do wystąpienia choroby opornej, nawrotu choroby lub zgonu pacjenta z jakiejkolwiek przyczyny,
- CIR[2] (ang. *cumulative incidence of relapse*) – skumulowana częstość nawrotów, czas od osiągnięcia remisji do nawrotu choroby,
- DoR (ang. *duration of remission*) – czas trwania remisji, czas od osiągnięcia remisji do nawrotu choroby [34, 46].

Dodatkowo do oceny skuteczności terapii w AML wykorzystuje się punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie – remisji choroby. Najważniejszym parametrem w raportowaniu odpowiedzi na leczenie w AML jest całkowita remisja choroby (CR, ang. *complete remission*) [34, 46].

W ocenie odpowiedzi na leczenie stosuje się kryteria opisane przez ELN (przyjęte również przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) lub kryteria rekomendowane przez IWG (Aneks A). IWG wyróżnia kilka typów całkowitej remisji, w tym morfologiczną, cytogenetyczną oraz molekularną. Ponadto jako odrębny parametr opisuje wczesną ocenę leczenia. ELN w kryteriach odpowiedzi na leczenie oprócz typowych markerów aktywności choroby uwzględnia dodatkowo minimalną chorobę resztkową, (MRD, *minimal residual disease*), określaną z wykorzystaniem metod diagnostyki molekularnej. Kryteria opracowane przez ELN wyodrębniają CR, CR bez MRD oraz CR z niekompletną regeneracją szpiku kostnego. Obie organizacje przyjęły podobne kryteria do określania takich parametrów, jak częściowa remisja oraz stan morfologiczny wolny od białaczki [34, 46].

W raportowaniu niepowodzenia leczenia obie organizacje podają podobne parametry, z wyjątkiem choroby opornej w przypadku IWG i pierwotnej choroby opornej w przypadku ELN. W związku z różnicami w kryteriach odpowiedzi na leczenie każda z organizacji przyjęła również inny podział oraz definicję wznowy choroby. Ponadto kryteria opracowane przez ELN uwzględniają także stabilizację i progresję choroby [34, 46].

Oceniane w ramach badań klinicznych leki onkologiczne wykazują skuteczne działanie przeciwnowotworowe, jednak prowadzą również do wystąpienia zdarzeń niekorzystnych dla biorącego

[2] W badaniach klinicznych, w których stosuje się CR_{MRD-} jako kryterium odpowiedzi, należy rozważyć wykorzystanie wznowy molekularnej (ocenianej na podstawie RT-qPCR lub MFC) jako kryterium wznowy. Ponadto, w analizie EFS nie osiągnięcie CR_{MRD-} może być uważane za zdarzenie. Definicje RFS, EFS oraz CIR muszą być jasno określone w ramach każdego protokołu.

udział w terapii pacjenta. W ramach oceny bezpieczeństwa terapii uwzględnia się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem,
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje:
  - zgon pacjenta,
  - zagrożenie życia,
  - konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie,
  - trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu,
  - wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe [47].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które pozwalają na odpowiedną klasyfikację oraz stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 4.0 (4.03) została opracowana w 2010 roku [48].

2.7.3. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie badań klinicznych, w szczególności związanych z terapią chorób nowotworowych, jest przeżycie całkowite pacjentów (OS, ang. *overall survival*), określone jako czas od momentu randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. OS charakteryzuje się wysoką istotnością kliniczną, obiektywnością oraz prostotą pomiaru. Niestety, uwzględnienie OS w badaniach klinicznych wiąże się z koniecznością zastosowania odpowiednio długiego okresu obserwacji oraz koniecznością włączenia dużej liczby pacjentów. Ponadto na OS wpływają również kolejne linie leczenia oraz możliwość zmiany terapii w obrębie badania, jeżeli nastąpi progresja choroby (np. *cross-over* z grupy kontrolnej do grupy badanej). W związku z tym pojawia się potrzeba uzupełnienia oceny o inne parametry, czyli tzw. zastępcze punkty końcowe (surogaty), które wykazują korelację z OS, natomiast pozwalają na uzyskanie wiarygodnych wyników w krótszym okresie obserwacji, na mniejszej próbie oraz nie odzwierciedlają efektów terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia [49].

W badaniach klinicznych do oceny skuteczności terapii AML oprócz OS, wykorzystywane są surogaty, do których należą:

- przeżycie wolne od zdarzenia (EFS, ang. *event free survival)*, czyli czas od randomizacji do wystąpienia choroby opornej, nawrotu choroby lub zgonu pacjenta z jakiejkolwiek przyczyny,
- przeżycie wolne od białaczki (LFS, ang. *leukemia-free survival),* definiowane jak czas od momentu uzyskania całkowitej remisji do wznowy choroby lub zgonu pacjenta z jakiejkolwiek przyczyny

- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*),
- całkowita remisja (CR, ang. *complete remission*)
- całkowita remisja z niepełną regeneracją szpiku kostnego (CRi, ang. *complete remission with incomplete blood recovery*).

W toku prac nad niniejszą analizą zidentyfikowano 4 opracowania, na podstawie których dokonano oceny zależności między OS a zastępczymi punktami końcowymi (Tabela 8). Spośród odnalezionych opracowań 2 dotyczyły populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML (Luskin 2015, Othus 2016), natomiast pozostałe 2 uwzględniały pacjentów z AML niezależnie od linii leczenia. W publikacji Luskin 2015 uwzględniono ponadto subpopulację chorych z AML FLT3+ [50–54].

W odnalezionych pracach wykazano istotną korelację pomiędzy całkowitym przeżyciem a ocenianymi markerami skuteczności (EFS, LFS, CR, CRi, CRi + CR), co pozwala uznać je właściwe surogaty odzwierciedlające wpływ terapii na istotne klinicznie punkty końcowe [50–54].

Tabela 8.
Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad AML

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Luskin 2014[a] [54]	Analiza zależności między EFS i OS w populacji nieleczonych uprzednio pacjentów z AML w przedziale wiekowym 16–60 lat	bd	EFS, OS	1 RCT (657)	Wykazano istotną statystycznie korelację między EFS i OS. Najważniejsze informacje analizowane na podstawie OS wykazują znaczne podobieństwo do analiz EFS.
Othus 2016 [51]	Analiza zależności między EFS i OS w populacji młodszych i starszych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML	bd	EFS, OS	4 badania (3 877)	EFS może być stosowany jako surogat względem OS. Zastosowanie niektórych leków prowadziło do wydłużenia EFS, ale nie OS.
Agarwal 2017 [50]	Analiza zależności między ORR, CR, CRi oraz CRi + CR, a OS w populacji starszych pacjentów z AML, niezależnie od linii leczenia	PubMed (2004–2016)	ORR, CR, CRi, CRi + CR, OS	Metaanaliza: 20 badań, w tym 6 RCT (bd)	Wykazano silniejszą korelację między CR oraz CRi, CRi + CR i OS, niż pomiędzy ORR i OS. Najsilniejszą korelację wykazano pomiędzy CRi/CRi + CR i OS (R^2 = 0,66).
Schlenk 2015[a] [53]	Analiza zależności między EFS i OS w populacji intensywnie leczonych pacjentów z AML, niezależnie od linii leczenia	bd	EFS, OS	Metaanaliza: 4 RCT (1 811)	Wykazano silną korelację między EFS i OS w populacji intensywnie leczonych pacjentów z AML (w zależności od metody analizy, dla modelu regresji liniowej R^2 = 0,97, a dla modelu proporcjonalnego hazardu R^2 = 0,98). Sugeruje się stosowanie EFS jako surogatu.

CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*); CRi – ca kowita remisja z niepełną regeneracją (ang. *complete remission with incomplete blood recovery*); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*); LFS – przeżycie wolne od białaczki (ang. *leukemia-free survival*); ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); R^2 – współczynnik korelacji; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*);
a) Publikacja wydana w formie abstraktu konferencyjnego.

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną AML zidentyfikowano i włączono do analizy 14 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii AML, w tym terapii AML z obecnością mutacji FLT3 (Tabela 9).

Tabela 9.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu AML

Towarzystwo/organizacja	Dokument	Rok publikacji/ aktualizacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ostrej białaczce szp kowej	2013	[30]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową	2013	[55]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia dotyczące stosowania azacytydyny w ostrej białaczce szp kowej	2016	[56]
	Zalecenia dotyczące stosowania azacytydyny w zespole mielodysplastycznym, przewlekłej białaczce mielomonocytowej i ostrej białaczce szp kowej	2011/2014	[57, 58]
	Zalecenia dotyczące stosowania midostauryny w uprzednio nieleczonej ostrej białaczce szp kowej	2018	[59]
National Health Service (NHS)	Zalecenia postępowania w ostrej białaczce szpikowej	2017	[60]
European Leukemia Net (ELN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową	2017	[34]
London Cancer (LC)	Zalecenia postępowania w ostrej białaczce szpikowej	2015	[61]
London Cancer Alliance (LCA)	Zalecenia postępowania w ostrej białaczce szpikowej	2015	[62]
Manchester Cancer (MC)	Zalecenia postępowania w ostrej białaczce szpikowej	2015	[63]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania w ostrej białaczce szpikowej	2018	[31]
Alberta Health Services, Alberta Provincial Hematology Tumour Team (AHS HTT)	Zalecenia postępowania w ostrej białaczce szpikowej	2018	[64]
Cancer Care Ontario (CCO)	Zalecenia systemowego leczenia ostrej białaczki szpikowej	2016	[65, 66]
	Zalecenia dotyczące przeszczepów komórek macierzystych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego	2012	[67]

Zaleca się, aby pacjenci z AML byli w miarę możliwości leczeni w ramach prowadzonych badań klinicznych [30, 31, 34, 55–58, 60–66]. Terapia AML jest podzielona na 3 etapy (fazy):

- W przypadku braku dostępu do badań klinicznych, według wszystkich odnalezionych wytycznych, zalecaną terapią indukującą w I linii leczenia ostrej białaczki szpikowej jest chemioterapia, której podstawą jest antybiotyk antracyklinowy (daunorubicyna, idarubicyna lub mitoksantron) podawany w skojarzeniu z cytarabiną [30, 31, 34, 55–58, 60–66]. Ponadto wytyczne PTOK oraz NCCN zalecają stosowanie kladrybiny w skojarzeniu z cytarabiną oraz daunorubicyną (schemat DAC) w leczeniu

indukującym u pacjentów poniżej 60. roku życia. CCO nie zaleca kladrybiny w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową, natomiast pozostałe organizacje nie odnoszą się do stosowania kladrybiny w leczeniu indukującym [30, 31, 65, 66].

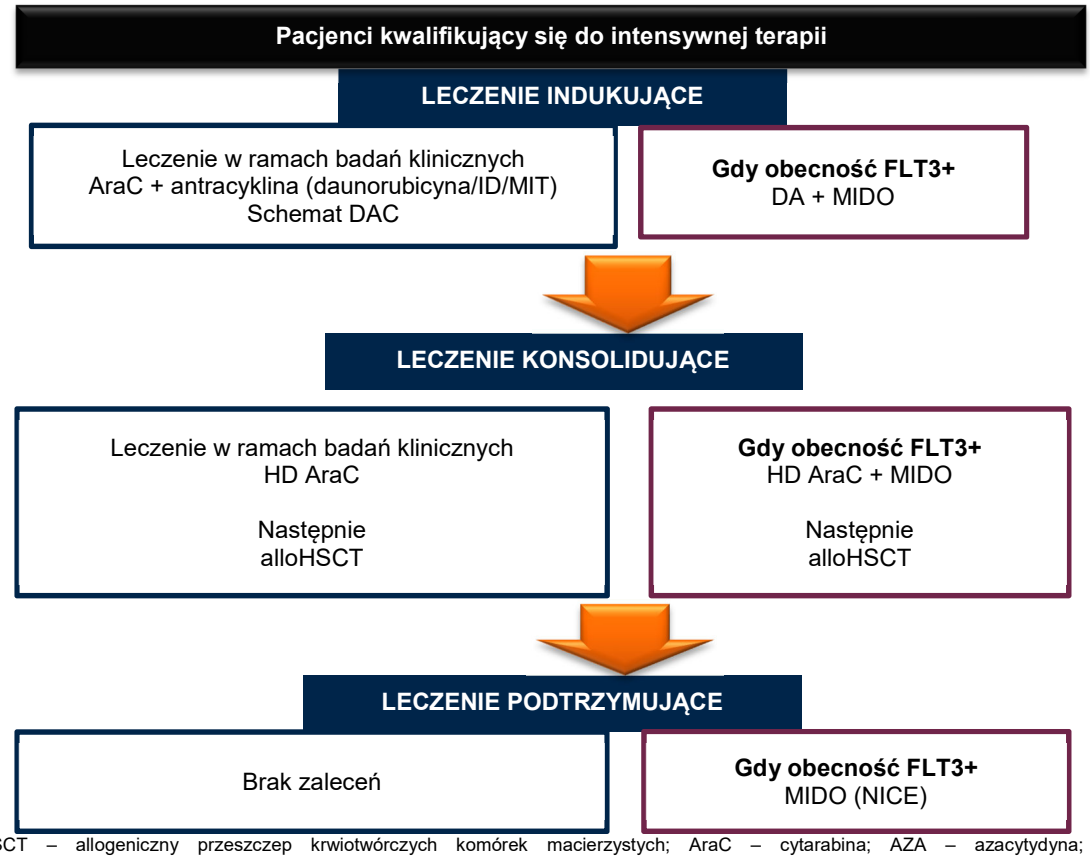
- W leczeniu konsolidującym zaleca się stosowanie cytarabiny w wysokiej dawce lub cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną, a następnie przeprowadzenie alloHSCT [30, 31, 34, 55, 60, 61, 64–66].
- Leczenie podtrzymujące nie jest aktualnie standardem postępowania – nie jest uwzględniono go w żadnym z dokumentów z wytycznymi, oprócz dokumentu NICE wydanego dla terapii midostauryną (opisany w akapicie poniżej).

W leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z mutacją FLT3 NICE (2018), NCCN (2018), AHS HTT (2018) oraz ELN (2017) w ramach terapii indukującej zalecają stosowanie cytarabiny w skojarzeniu z daunorubicyną oraz midostauryną, natomiast jako terapii konsolidującej wysokie dawki cytarabiny w skojarzeniu z midostauryną. Ponadto NICE zaleca także stosowanie midostauryny w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej [31, 34, 59, 64]. Pozostałe wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji midostauryny, co jest prawdopodobną przyczyną jej braku w treści zaleceń.

W wytycznych ELN wskazano, że kluczowym kryterium w wyborze terapii AML jest kwalifikowanie się do intensywnej chemioterapii indukującej. Natomiast wiek pacjenta jest tylko jednym z, ale nie podstawowym kryterium branym pod uwagę w toku doboru metod leczenia AML. [34]

Schematyczną ścieżkę leczenia pacjentów z AML przedstawia Rysunek 4, natomiast szczegółowe zapisy wytycznych dotyczących leczenia w populacji docelowej tj. w ramach I linii u pacjentów kwalifikujących się do intensywnego leczenia indukującego przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Rysunek 4.
Schemat leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową kwalifikujących się do intensywnej terapii



alloHSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; AraC – cytarabina; AZA – azacytydyna; DA – daunorubicyna + cytarabina; DAC – daunorubicyna + cytarabina + kladrybina; DNR – daunorubicyna; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina; ID – idarubicyna; MIDO – midostauryna; MIT – mitoksantron

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce w ramach katalogu C obwieszczenia refundacyjnego aktualnie refundowane są leki zalecane przez większość wytycznych praktyki klinicznej tj. cytarabina, idarubicyna i kladrybina. Natomiast daunorubicyna, także często wskazywana przez wytyczne, jest refundowana w ramach katalogu świadczeń dodatkowych.

Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0)

Wspomniane powyżej preparaty tj. cytarabina, idarubicyna i kladrybina, podobnie jak zdecydowana większość pozostałych preparatów znajdujących zastosowanie w AML, są finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (Tabela 10).

Tabela 10.
Leki uwzględnione w katalogu chemioterapii we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0) [68–70]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ostra białaczka szpikowa	Kat dost.	OD
Asparaginaza	Asparaginase 10000 medac (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.), Asparaginase 5000 medac (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.)	Lz	B
Azacytydyna	Vidaza 25 mg/ml (proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml)[a]	Rpz	B
Bleomycyna	Bleomedac (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę)	Lz	B
Busulfan	Myleran (tabletki powl., 2 mg)[b]	Rp	B
Cisplatyna	Cisplatin Teva (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	Lz	B
	Cisplatin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	Rpz	B
	Cisplatinum Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	Rp	B
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 200 mg)	Lz	B
	Endoxan (tabletki draż., 50 mg)[b]	Rp	B
Cytarabina	Alexan (roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 50 mg/ml), Cytarabine Kabi (roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml), Cytosar (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 500 mg)	Lz	B
	DepoCyte (zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg)	Rpz	B
Dakarbazyna	Detimedac (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1000 mg)	Rp	B
Doksorubicyna	Adriblastina PFS (roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml), Doxorubicinum Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg), Doxorubicin medac (roztwór do infuzji, 2 mg/ml)	Rp	B
Epirubicyna	Epimedac (roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml), Episindan (roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml)	Rp	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ostra białaczka szpikowa	Kat dost.	OD
	Epirubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg), Epirubicin Accord (roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml), Farmorubicin PFS (roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml)	Lz	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg)	Rp	B
	Etoposid Actavis (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml), Etopozyd Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml)	Lz	B
Fludarabina	Fludara Oral (tabletki powl., 10 mg), Fludarabine Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml), Fludarabine Actavis (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml), Fludarabine Teva (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml)	Rp	B
Hydroksykarbamid	Hydroxycarbamid Teva (kapsułki, 500 mg)[b], Hydroxyurea medac (kapsułki twarde, 500 mg)[b]	Rp	B
Idarubicyna	Zavedos (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 10 mg)	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 2 g)	Lz	B
Karboplatyny	Carbomedac (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml), Carboplatin Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml), Carboplatin Pfizer (roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml)	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	Rp	B
Kladrybina	Biodribin (roztwór do infuzji, 10 mg)	Lz	B
Melfalan	Alkeran (tabletki powl., 2 mg)[b]	Rp	B
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS (tabletki, 50 mg)[b]	Rp	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml)	Lz	B
	Methotrexat-Ebewe (tabletki, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg)[b], Trexan (tabletki 2,5 mg, 10 mg)[b]	Rp	B
Mitoksantron	Mitoxantron Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml), Mitoxantron-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)	Rpz	B
Pegaspargaza	Oncaspar (roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml)	Rpz	B
Rekombinowany interferon alfa-2B	IntronA (roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml, 25 mln j.m./ml)	Rpz	B
Tioguanina	Lanvis (tabletki, 40 mg)[b]	Rp	B
Tretynoina	Vesanoid (kapsułki miękkie, 10 mg)	Rp	B
Winblastyna	Vinblastin-Richter (proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg)	Lz	B
Winkrystyna	Vincristine Teva (roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml), Vincristin-Richter (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg)	Rp	B

B – bezpłatne dla pacjenta; Lz – stosowanie wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.
a) Refundacja we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa z 20–30% blastów i wielioliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
b) Refundacja także w katalogu A we wskazaniu: Nowotwory złośliwe.

Katalog świadczeń dodatkowych

W ramach katalogu świadczeń dodatkowych (część A załącznika nr 1t do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określania warunków zwierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia) w Polsce ze środków publicznych refundowana jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną daunorubicynę

100 mg. Wartość punktowa tego świadczenia wynosi 294,3980 pkt. Aktualne Zarządzenie Nr 67/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 3 lipca 2018 roku (zmieniające cześciowo Zarządzenie Nr 56/2018/DGL) nie zmienia kwestii związanej z procedurami zawartymi w załączniku nr 1t do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL [71–73].

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych

W ramach świadczeń transplantologicznych, NFZ finansuje procedury związane z pobieraniem i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. W systemie JGP tego typu zabiegi są zakwalifikowane do sekcji S katalogu grup JGP tzn. „Choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne", i są skatalogowane według typu przeszczepu i pokrewieństwa dawcy jako:

- S21 – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych,
- S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA,
- S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego [71, 74].

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania leków wykorzystywanych w leczeniu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną AML z mutacją genu FLT3 (FLT3-ITD lub FLT3-TKD):

- midostauryna,
- daunorubicyna,
- kladrybina,
- cytarabina.

W celu odnalezienia rekomendacji przeszukano strony agencji HTA działających zarówno w Polsce (AOTMiT), jak i poza jej granicami (NICE, SMC, CADTH, PBAC, HAS). Rezultaty przeszukań przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Midostauryna

AOTMiT wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych midostauryny we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Kanadyjska agencja CADTH oraz europejskie agencje NICE, SMC oraz HAS wydały pozytywne rekomendacje dla midostauryny stosowanej w terapii dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML oraz z obecnością mutacji genu FLT3, w ramach leczenia indukującego w skojarzeniu z cytarabiną i daunorubicyną oraz w ramach leczenia konsolidującego w skojarzeniu z cytarabiną. Agencja CADTH nie rekomenduje stosowania midostauryny w leczeniu

podtrzymującym, w przeciwieństwie do agencji NICE, SMC oraz HAS, które pozytywnie odniosły się także do stosowania midostauryny w leczeniu podtrzymującym. Rekomendacja NICE oraz SMC jest warunkowana finansowo. Agenca PBAC jest aktualnie w trakcie oceny skuteczności midostauryny w terapii nieleczonej uprzednio AML z mutacją genu FLT3 [59, 75–79].

Daunorubicyna i cytarabina

Agencja HAS wydała pozytywne rekomendacje dla cytarabiny stosowanej w terapii dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, w ramach leczenia indukującego w skojarzeniu z antybiotykiem antracylinowym oraz w ramach leczenia konsolidującego w powtórzonym schemacie z leczenia indukującego i/lub w monoterapii w wysokiej dawce [80, 81]. Agencja NICE jest w trakcie oceny terapii kombinacją daunorubicyny oraz cytarabiny w postaci liposomalnej. Docelową populację stanowią pacjenci z nieleczoną uprzednio AML, w grupie wysokiego ryzyka cytogenetyczno-molekularnego, kwalifikujący się do intensywnej terapii [82]. Pozostałe agencje nie opublikowały rekomendacji dotyczących stosowania daunorubicyny oraz cytarabiny.

Kladrybina

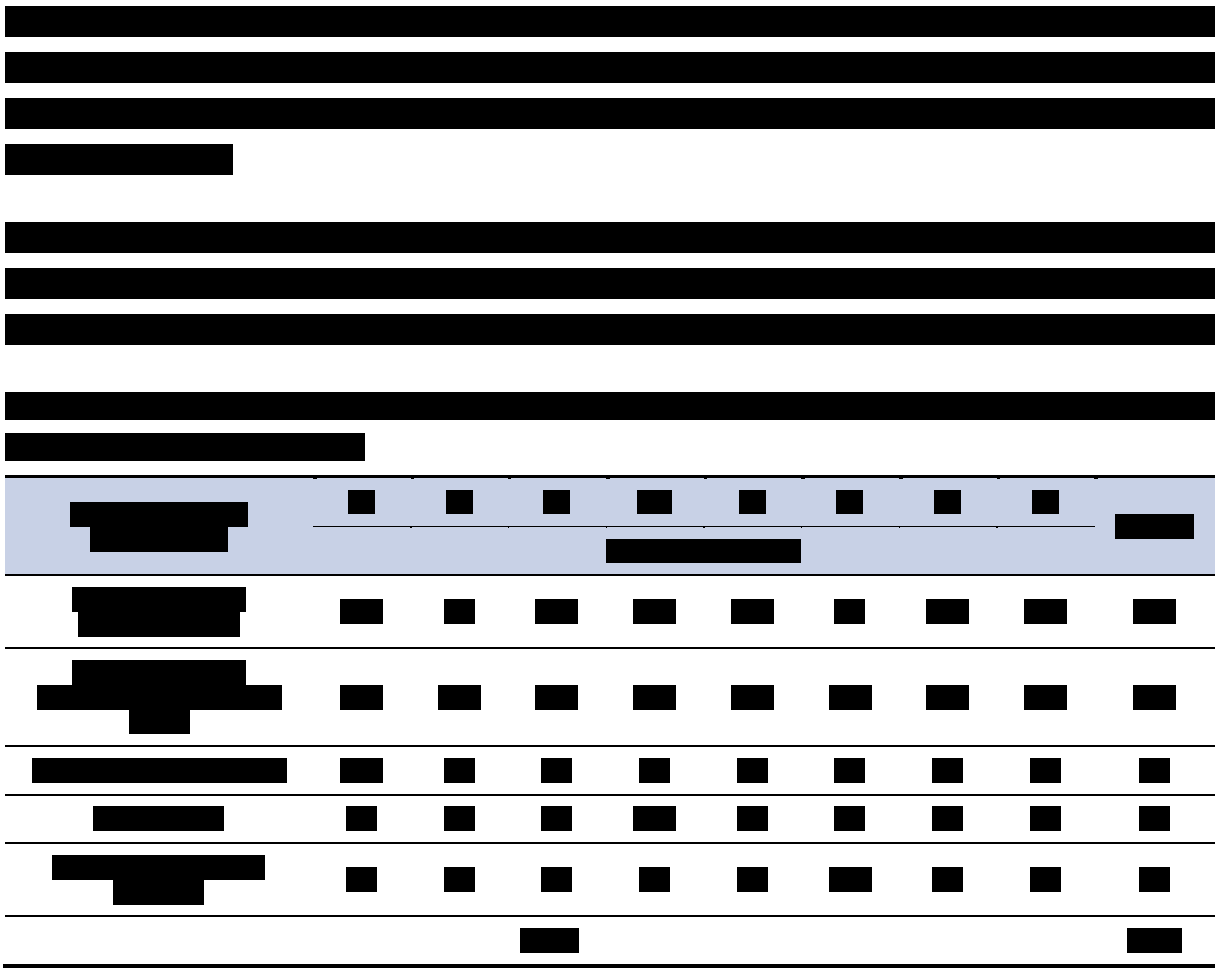
Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania kladrybiny w leczeniu AML u dorosłych pacjentów.

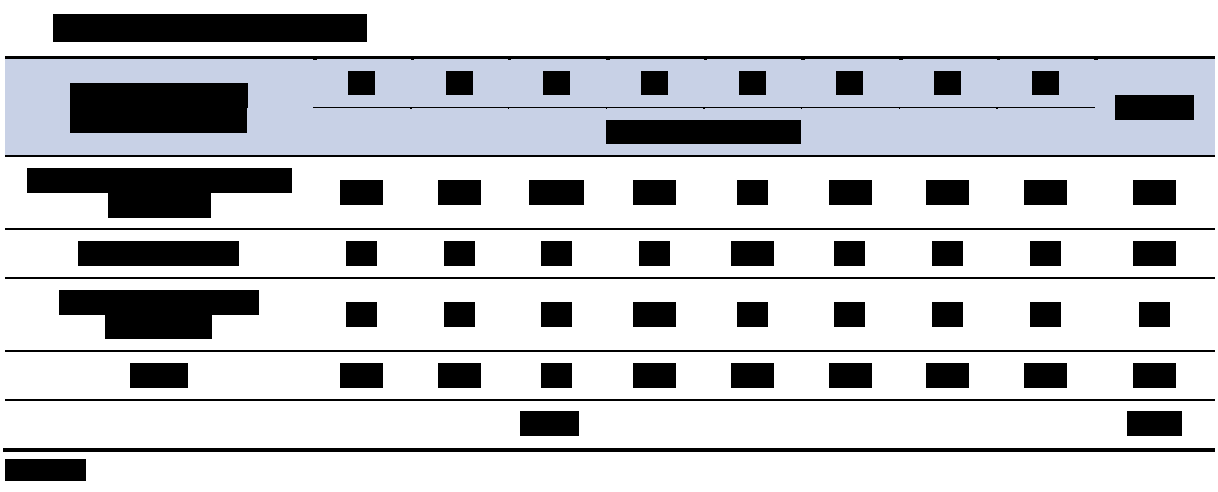
Tabela 11.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej

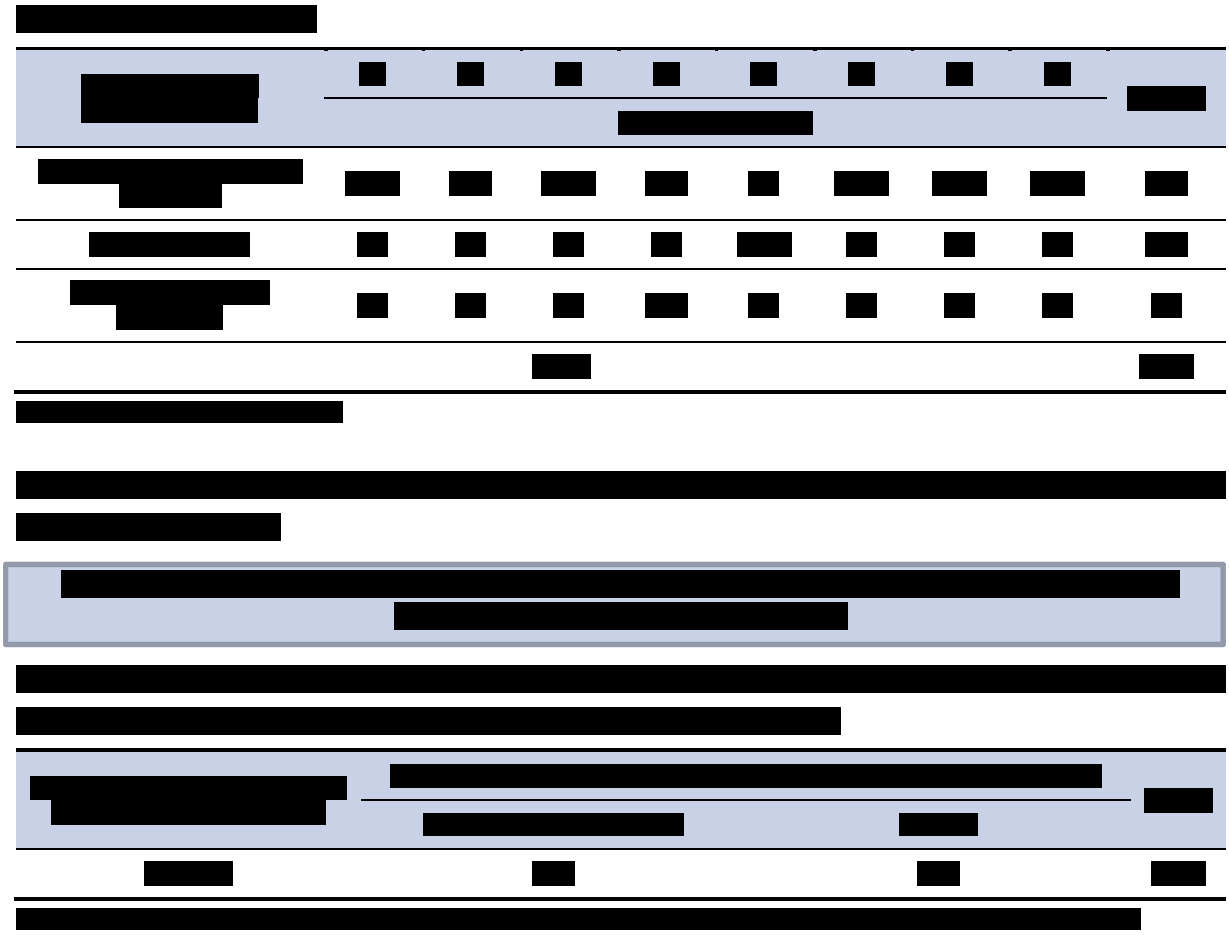
Substancja czynna	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
Midostauryna	PR[a] [77]	PR[w,b] [59]	PR[w,b] [78]	PR[c] [75]	W toku [76]	PR[b] [79]
Daunorubicyna	x	W toku[d] [82]	x	x	x	x
Kladrybina	x	x	x	x	x	x
Cytarabina	x	W toku[d] [82]	x	x	x	PR [80, 81]

PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek finansowy.
a) Pozytywna rekomendacja w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, wyłącznie u pacjentów z AML FLT3+, NPM1+, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego.
b) Pozytywna rekomendacja dotycząca leczenia AML FLT3+: indukującego w skojarzeniu z cytarabiną i daunorubicyną oraz dotycząca leczenia konsolidującego w skojarzeniu z cytarabiną, a także monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego.
c) Pozytywna rekomendacja dotycząca leczenia AML FLT3+: indukującego w skojarzeniu z cytarabiną i daunorubicyną oraz dotycząca leczenia konsolidującego w skojarzeniu z cytarabiną.
d) Rekomendacja dla kombinacji liposomalnej postaci daunorubicyny i cytarabiny.

5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA







5.2. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Zgodnie z danymi POLTRANSPLANT we wskazaniu AML w Polsce obecnie wykonuje się głównie allogeniczne przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Komórki macierzyste wykorzystywane do alloHSCT częściej pochodziły od dawców niespokrewnionych niż od dawców rodzinnych. Liczbę przeszczepień we wskazaniu AML oraz ogółem wykonanych w latach 2014–2016 przedstawiono poniżej (Tabela 12) [83–86].

Tabela 12.
Przeszczepienia komórek macierzystych we wskazaniu AML oraz ogółem w latach 2014–2016 (POLTRANSPLANT) [83–86]

Liczba pacjentów otrzymująca HSCT		2014		2015		2016	
		AML	Ogółem	AML	Ogółem	AML	Ogółem
HSCT ogółem		235	1445	247	1565	249	1667
autoHSCT		10	873	6	960	4	1038
alloHSCT	Ogółem	225	572	241	605	245	629
	Od dawców rodzinnych	66	175	67	169	59	169
	Od dawców niespokrewnionych	159	397	174	411	173	429
	Od dawców haploidentycznych[a]	bd	bd	bd	25	13	31

a) Dawca połowiczo zgodny z biorcą w układzie ludzkich antygenów zgodności tkankowej (HLA, ang. *human leukocyte antigens*).

6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

W ramach wstępnej analizy klinicznej (WAK) zidentyfikowano 2 badania oceniające skuteczność MIDO w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML z potwierdzoną mutacją FLT3:

- 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność MIDO z PLC w populacji pacjentów w przedziale wiekowym od 18 do 60 lat (RATIFY),
- 1 nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne z analizą warstwową oceniającą wpływ wieku (<60 lat vs ≥60 lat) na odpowiedź na leczenie MIDO (AMLSG 16-10 Trial) [87, 88].

Wyniki z badania RATIFY wskazują, że stosowanie schematu DA + MIDO w porównaniu z DA + PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, a także wydłużenia czasu wolnego od zdarzeń tj. nawrotu choroby, zgonu lub niepowodzenia w uzyskaniu całkowitej remisji (Tabela 13). W czasie leczenia indukującego lub w ciągu 30 dni od jego ukończenia istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów leczonych MIDO w porównaniu z PLC całkowitą remisję choroby (Tabela 14).

Tabela 13.
Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania DA + MIDO vs DA + PLC

Punkt końcowy	DA + MIDO		DA + PLC		DA + MIDO vs DA + PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
OS	360	74,7 mies. [31,5; NR]	357	25,6 mies. [18,6; 42,9]	**0,78 [0,63; 0,96]**	0,009
EFS	360	8,2 mies. [5,4; 10,7]	357	3,0 mies. [1,9; 5,9]	**0,78 [0,66; 0,93]**	0,002

EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR
Mediana okresu obserwacji: 59 mies.

Tabela 14.
Odpowiedź na leczenie w badaniu RATIFY dla porównania DA + MIDO vs DA + PLC

Punkt końcowy	DA + MIDO n/N (%)	DA + PLC n/N (%)	DA + MIDO vs DA + PLC		
			RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p
CR	244/360 (68%)	216/357 (61%)	**1,12 [1,004; 1,25]**	**14 [8; 368]**	0,04

CR – całkowita remisja osiągnięta w czasie leczenia indukującego lub w ciągu 30 dni od zaprzestania terapii

W badaniu AMLSG 16-10 Trial 68% populacji stanowili pacjenci w wieku <60 lat, natomiast 32% pacjenci w wieku ≥60 lat. Odsetek pacjentów z całkowitą remisją po leczeniu indukującym wynosił 76% w obu podgrupach wiekowych, a skumulowany odsetek nawrotów (CIR) nie różnił się statystycznie pomiędzy analizowanymi podgrupami. MIDO stosowana w terapii indukującej oraz podtrzymującej była równie skuteczna w populacji osób przed, jak i po 60 roku życia (Tabela 14).

Tabela 15.
Wyniki dotyczące skuteczności stosowania MIDO w badaniu AMLSG 16-10 Trial – analiza w podgrupach wiekowych

Podgrupa	CR		CIR
	n/N (%)	Wartość p	Wartość p
<60 lat	bd (76%)	0,81	0,97
≥60 lat	bd (76%)		

CIR - skumulowany odsetek nawrotów (ang. *cumulative incidence of relapse*); CR – ca kowita remisja

Na podstawie przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej można wnioskować, że MIDO jest lekiem skutecznym w terapii pacjentów z AML z potwierdzoną mutacją FLT3 bez względu na wiek chorych. Co więcej, EMA w ocenie leku Rydapt®, a także w jego wskazaniu rejestracyjnym nie odniosła się do wieku pacjentów, pozostawiając lekarzom decyzję co do możliwości stosowania MIDO u pacjentów w starszym wieku. Ponadto biorąc pod uwagę fakt, że wiek metrykalny nie zawsze odpowiada wiekowi biologicznemu pacjenta, przy wyborze terapii istotniejsze wydaje się kierowanie stanem zdrowia chorego, a niżeli jego wiekiem. W związku z powyższym populacja docelowa nie powinna być zawężona do określonej grupy pacjentów ze względu na wiek [87–89].

7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

7.1. Populacja docelowa

Kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrztandemowa duplikacja (ITD, ang. internal tandem duplication) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. tyrosine kinase domain)).

Populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla midostauryny [43].

Dowody naukowe wskazują, że midostauryna jest skutecznym lekiem w populacji pacjentów z AML z mutacją genu FLT3 niezależnie od wieku chorych. W randomizowanym badaniu klinicznym RATIFY porównującym skuteczność midostauryny z placebo w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML oraz potwierdzoną mutacją FLT3 włączano pacjentów w przedziale wiekowym od 18 do 60 lat. Z kolei w jednoramiennym nierandomizowanym badaniu AMLSG 16-10 Trial przeprowadzonym wśród pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją genu FLT3 przeprowadzono analizę warstwową oceniającą wpływ wieku na odpowiedź na leczenie midostauryną w terapii indukującej oraz podtrzymującej. W badaniu 68% populacji stanowili pacjenci w wieku <60 lat, natomiast 32% pacjenci w wieku ≥60 lat. Odsetek pacjentów z całkowitą remisją po leczeniu indukującym wynosił 76% w obu podgrupach wiekowych, a skumulowana częstość nawrotów (CIR) oraz odsetek zgonów po terapii podtrzymującej nie różnił się statystycznie pomiędzy analizowanymi podgrupami (odpowiednio p = 0,97 oraz p = 0,41). Wyniki badania sugerują, że midostauryna stosowana w terapii indukującej oraz leczeniu podtrzymującym jest równie skuteczna w populacji osób przed, jak i po 60 r.ż. W związku z powyższym populacja docelowa nie jest zawężona do określonej grupy pacjentów ze względu na wiek [87, 88].

Kwestia wieku pacjentów z AML była także podnoszona w wytycznych ELN, a także przez NICE, EUNetHTA oraz EMA:

- Zgodnie z ChPL Rydapt nie ma konieczności dostosowywania schematu dawkowania MIDO u pacjentów w >65 lat. Doświadczenie ze stosowaniem MIDO u pacjentów z AML w przedziale wiekowym 60–70 lat jest ograniczone, natomiast brak doświadczenia u pacjentów z AML w wieku >70 lat. Jednocześnie zaznaczono, że produkt leczniczy Rydapt u chorych w wieku ≥60 lat powinien być stosowany – u pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej, o odpowiednim stanie sprawności i bez istotnych chorób współistniejących [43].
- W raporcie NICE dotyczącym stosowania MIDO u pacjentów z AML zwrócono uwagę na fakt, że w badanu RATIFY pacjenci byli ograniczeni do grupy w przedziale wiekowym od 18 do 60 lat, podczas gdy znaczna część pacjentów z AML to osoby powyżej 60 lat. Eksperci kliniczni wyjaśnili, że znaczna część pacjentów w wieku 60–70 lat kwalifikuje się do intensywnej chemioterapii, która coraz częściej stosowana jest także u pacjentów w wieku powyżej 70 lat. W związku z tym eksperci uznają za

zasadne założenia, że efekty zbliżone do uzyskanych w badaniu klinicznym będzie można osiągnąć u pacjentów w wieku powyżej 60 lat [59].

- Zgodnie z raportem EUnetHTA oceniającym MIDO w terapii AML istnieją ograniczone dowody dotyczące skuteczności MIDO w populacji pacjentów >60 lat. Nie ma jednak powodów by podejrzewać, że pacjenci w wieku >60 lat nie będą czerpać korzyści z stosowania MIDO. Ważniejszym kryterium włączenia do leczenia niż wiek jest spełnianie kryteriów kwalifikacji do chemioterapii [90].
- Także wytyczne ELN wskazują, że kluczowe w wyborze opcji terapii AML jest kwalifikowanie się do intensywnej chemioterapii indukującej. Pomimo, ze ocena ryzyka śmiertelności związanej z leczeniem zazwyczaj ma największe znaczenie w przypadku pacjentów >65 lat, wytyczne wskazują, że wiek jest tylko jednym z, ale nie najważniejszym kryterium branym pod uwagę przy wyborze terapii AML [34].

7.2. Interwencja

Midostauryna (MIDO) stosowana zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:

- w skojarzeniu z chemioterapią indukującą złożoną z daunorubicyny i cytarabiny (MIDO + DA),
- w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującej obejmującą wysokodawkową cytarabinę (MIDO + HD AraC),
- w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego (MIDO).

7.3. Komparator/y

Komparatorami dla MIDO w I linii leczenia AML FLT3+ są:

- w ramach terapii indukującej:
  - schemat złożony z daunorubicyny i cytarabiny (DA),
  - schemat złożony z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny (DAC),
- terapia konsolidująca obejmująca wysokodawkową cytarabinę (HD AraC),
- brak leczenia w ramach terapii podtrzymującej.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej będą stanowić opcje konkurencyjne dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [91] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (Tabela 16).

Leczenie indukujące:

- Zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej rekomendowaną terapią indukującą w I linii leczenia AML jest chemioterapia, której podstawą jest antybiotyk antracyklinowy (daunorubicyna lub idarubicyna) podawany w skojarzeniu z cytarabiną. Ponadto polskie wytyczne praktyki klinicznej jako zalecaną formę terapii indukującej wskazują także kladrybinę w skojarzeniu z cytarabiną oraz daunorubicyną.
- Aktualnie w Polsce w ramach katalogu świadczeń dodatkowych ze środków publicznych refundowana jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną daunorubicynę 100 mg. Pozostałe leki wskazywane przez wytyczne w leczeniu indukującym AML tj. idarubicyna, mitoksantron, cytarabina, azacytydyna oraz kladrybina są finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii.

[redacted]

Leczenie konsolidujące i przeszczep komórek krwiotwórczych:

- Wytyczne praktyki klinicznej jako leczenie konsolidujące w terapii AML najczęściej zalecają zastosowanie cytarabiny w wysokiej dawce, [redacted]. Inne wskazywane schematy tj. cytarabina w standardowej dawce w monoterapii lub wysokodawkowa cytarabina skojarzona z mitoksantronem są znacznie rzadziej stosowane w Polsce, nie stanowią powszechnej, aktualnej praktyki klinicznej, a co za tym idzie nie są komparatorem dla MIDO w terapii konsolidującej.
- Celem leczenia indukującego i konsolidującego jest uzyskanie możliwości przeprowadzenia przeszczepu allogenicznego komórek krwiotwórczych. Procedura ta nie stanowi jednak komparatora dla MIDO, ponieważ jest dalszym etapem terapii pacjenta – przeprowadzanym po zastosowaniu MIDO, nie stawi więc dla niej alternatywy.

Leczenie podtrzymujące:

- Zdecydowana większość wytycznych praktyki klinicznej nie wskazuje żadnej z obecnie dostępnych terapii jako odpowiedniej do stosowania w ramach leczenia podtrzymującego, za wyjątkiem terapii podtrzymującej MIDO (wytyczne NICE). [redacted] W związku z powyższym w ramach terapii podtrzymującej komparatorem dla MIDO jest brak aktywnego leczenia.

Tabela 16.
Uzasadnienie wyboru komparatorów dla midostauryny w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej

Rodzaj terapii	Czy komparator dla MIDO?	Uzasadnienie
Leczenie indukujące		
Daunorubicyna + cytarabina + kladrybina	TAK	• Terapia zalecana przez polskie wytyczne praktyki klinicznej • Terapia refundowana w Polsce • Schemat najczęściej stosowany w Polsce
Daunorubicyna + cytarabina	TAK	• Terapia zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej • Terapia refundowana w Polsce • Schemat najczęściej stosowany w Polsce
Idarubicyna + cytarabina	NIE	• Schemat rzadko stosowany w Polsce
Mitoksantron + cytarabina	NIE	• Schemat rzadko stosowany w Polsce
Azacytydyna	NIE	• Terapia zalecana dla osób starszych niekwalif kujących się do procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych
Leczenie konsolidujące		
Cytarabina w wysokich dawkach	TAK	• Terapia zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej • Terapia refundowana w Polsce • Schemat najczęściej stosowany w Polsce
Cytarabina w standardowych dawkach	NIE	• Schemat rzadko stosowany w Polsce
Mitoksantron + cytarabina	NIE	• Schemat rzadko stosowany w Polsce
Leczenie podtrzymujące		
Brak leczenia	TAK	• Brak wskazań terapeutycznych rekomendowanych przez wytyczne • Brak aktualnej praktyki terapeutycznej w leczeniu podtrzymującym w Polsce

7.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite pacjentów (OS, ang. *overall survival*),
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*) oraz choroby (DFS, ang. *disease-free survival*),
- remisja choroby i czas jej trwania,
- skumulowana częstość nawrotów (CIR, ang. *cumulative incidence of relapse*) oraz czas do nawrotu choroby,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo terapii.

7.5. Metodyka badań

- Kliniczne badania randomizowane,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

8.1. Midostauryna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej (kod ATC: L01XE39) [43].

Mechanizm działania

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®) hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT. Midostauryna hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją zmutowanych receptorów FLT3 ITD lub TKD lub z nadmierną ekspresją receptorów typu dzikiego FLT3. Dane *in vitro* wskazują, że midostauryna hamuje receptory KIT z mutacją D816V przy ekspozycji uzyskanej u pacjentów (średnia uzyskana ekspozycja jest większa niż IC50). Dane *in vitro* wskazują, że receptory KIT typu dzikiego są w dużo mniejszym stopniu hamowane w tych stężeniach (średnia uzyskana ekspozycja mniejsza niż IC50). Midostauryna zakłóca przekazywanie sygnałów hamując receptor KIT z mutacją D816V, blokuje namnażanie się i przeżycie mastocytów oraz uwalnianie histaminy [43].

Ponadto, midostauryna hamuje kilka innych receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu) lub VEGFR2 (receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2), a także członków rodziny PKC (kinazy białkowej C) należących do kinaz serynowo-treoninowych. Midostauryna wiąże się z domeną katalityczną tych kinaz i hamuje sygnały mitogenne odpowiednich czynników wzrostu w komórkach, powodując zatrzymanie wzrostu [43].

Midostauryna w skojarzeniu z chemioterapeutykami (cytarabiną, doksorubicyną, idarubicyną i daunorubicyną) powodowała synergistyczne zahamowanie wzrostu linii komórkowych AML z ekspresją FLT3-ITD [43].

Postać farmaceutyczna

Midostauryna, produkt leczniczy Rydapt® 25 mg występuje w postaci kapsułki miękkiej (kapsułka). Bladopomarańczowa, podłużna kapsułka z czerwonym nadrukiem „PKC NVR”, zawierająca 25 mg midostauryny o wymiarach wynoszących w przybliżeniu 25,4 x 9,2 mm [43].

Wskazania do stosowania

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®) jest wskazana:

- w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunorubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt® u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją genu FLT3,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL) [43].

Dawkowanie i sposób podawania

Przed przyjęciem midostauryny, u pacjentów z AML należy potwierdzić występowanie mutacji FLT3 (wewnątrztandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]) przy pomocy zwalidowanego testu [43].

Midostaurynę (produkt leczniczy Rydapt®) należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępach około 12-godzinnych. Kapsułki należy przyjmować z pokarmem. Leki zapobiegające wymiotom należy podawać zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką medyczną, w zależności od tolerancji pacjenta [43].

Zalecana dawka midostauryny (produktu leczniczego Rydapt®) w AML wynosi 50 mg doustnie dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Rydapt® podawany jest od 8 do 21 dnia cyklu chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, a następnie u pacjentów z całkowitą odpowiedzią codziennie jako monoterapia podtrzymująca do nawrotu choroby przez maksymalnie 12 cykli po 28 dni każdy. U pacjentów będących biorcami przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych leczenie produktem leczniczym Rydapt® należy przerwać 48 godzin przed kondycjonującym schematem leczenia poprzedzającym przeszczep [43].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego (m.in. etanol, hydroksystearynian makrogologlicerolu),
- jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, np. ryfampicyny, ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny [43].

Zdarzenia niepożądane

Tabela 17.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia oraz stopnia 3–4. związane ze stosowaniem midostauryny w terapii AML [43]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie związane z zastosowaniem aparatury medycznej, zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, wybroczyny, limfopenia, zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, zaburzenia psychiczne: bezsenność, zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zaburzenia serca: hipotensja, zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: krwawienie z nosa, ból krtani, duszność, zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, ból w górnej części brzucha, guzki krwawnicze, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: złuszczające zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból pleców, ból stawów, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, badania diagnostyczne: zmniejszenie stężenia hemoglobiny[a], zmniejszenie ANC[a], zwiększenie aktywności AlAT[a], zwiększenie aktywności AspATa, hipokaliemiaa, hiperglikemia, hipernatremia[a], wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego;	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie górnych dróg oddechowych, zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperurykemia, zaburzenia układu nerwowego: omdlenie, drżenie, zaburzenia oka: obrzęk powiek, zaburzenia serca: częstoskurcz zatokowy, nadciśnienie, wysięk osierdziowy, zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: wysięk opłucnowy, zapalenie nosogardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zaburzenia żołądka i jelit: dyskomfort w obrębie odbytnicy i odbytu, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: suchość skóry, zapalenie rogówki, zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból kości, ból kończyny, ból szyi, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zakrzepica związana z obecnością cewnika, badania diagnostyczne: hiperkalcemia[a], zwiększenie masy ciała;

AlAT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); ANC – bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*); AspAT – aminotransferaza asparaginowa (ang. *aspartate aminotransferase*);
a) Częstość podana w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych.

Status rejestracyjny

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymała w dniu 18 września 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [43].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku midostauryna nie jest obecnie refundowana w Polsce [70].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem midostauryny w Polsce jest Rydapt®, którego wytwórcą jest Novartis Europharm Limited [68].

8.2. Daunorubicyna

Nie odnaleziono charakterystyki produktu leczniczego dla produktów leczniczych zawierających daunorubicynę. Ministerstwo Zdrowia wydało w dniu 4 czerwca 2014 roku komunikat w sprawie dostępności produktu leczniczego: *Daunorubicinum*, w którym zamieszczono informację o wydaniu zgody na czasowe wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego Daunotec 20 mg. Poniższy rozdział

opracowano na podstawie informacji dostępnych na stronie producenta produktu leczniczego Daunotec 20 mg (Cipla) oraz na stronie agencji Cancer Care Ontario [92–94].

Grupa farmakoterapeutyczna

Brak dostępnych informacji.

Mechanizm działania

Daunorubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym, który powoduje uszkodzenia DNA poprzez interkalację, chelatowanie jonów metalu lub wytwarzanie wolnych rodników. Daunorubicyna wykazuje również działanie hamujące aktywność polimerazy DNA oraz wpływa na regulację ekspresji genów [94].

Postać farmaceutyczna

Daunorubicyna, produkt leczniczy Daunotec 20 mg występuje w postaci jałowego, liofilizowanego proszku do iniekcji (proszku do rekonstytucji z 4 ml wody do wstrzykiwań oraz 10 ml chlorku sodu). Każda ampułka zawiera 20 mg daunorubicyny chlorowodorku (*Daunorubicin hydrochloridum*), 5 mg/ml [92, 93].

Wskazania do stosowania

Daunorubicyna (produkt leczniczy Daunotec) jest wskazana w terapii skojarzonej w indukcji remisji w ostrej białaczce nielimfoblastycznej (ANLL)/ostrej białaczce szpikowej (mieloblastycznej, monocytowej, erytroblastycznej) u dorosłych oraz w indukcji remisji w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL) u dzieci i dorosłych [92].

Dawkowanie i sposób podawania

Ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL)/ostra białaczka szpikowa (AML)

Zalecana dawka dla dorosłych pacjentów <60. roku życia wynosi 45 mg/m2 na dobę, dożylnie, w terapii skojarzonej [92].

Zalecana dawka dla dorosłych pacjentów ≥60. roku życia wynosi 30 mg/m2 na dobę, dożylnie, w terapii skojarzonej [92].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, antracykliny lub na substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- okres karmienia piersią,
- niedawne narażenie/obecne występowanie ospy wietrznej lub opryszczki,

- utrzymująca się mielosupresja,
- ciężkie zakażenie,
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek,
- niewydolność mięśnia sercowego,
- niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
- ciężkie zaburzenia rytmu serca,
- wcześniejsze leczenie maksymalną kumulacyjną dawką daunorubicyny (500–600 mg/m^2 u dorosłych, 300 mg/m^2 u dzieci w wieku ≥2 lat, 10 mg/kg mc. u dzieci <2 lat) lub innymi kardiotoksycznymi antracyklinami (znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zagrażających życiu uszkodzeń serca) [92].

Zdarzenia niepożądane

Jako najczęstsze zdarzenia niepożądane daunorubicyny wymienia się mielosupresję, kardiotoksyczność, ostre nudności i wymioty, zapalenie błony śluzowej, biegunkę, ból brzucha oraz łysienie [92].

Status rejestracyjny

Daunorubicyna (produkt leczniczy Daunotec, podmiot odpowiedzialny Cipla) otrzymał w dniu 4 czerwca 2014 roku zgodę Ministra Zdrowia na czasowe wprowadzenie do obrotu [93].

Status refundacyjny w Polsce

W ramach katalogu świadczeń dodatkowych (część A załącznika nr 1t do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określania warunków zwierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia) w Polsce ze środków publicznych refundowana jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną daunorubicynę 100 mg [72, 73].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem daunorubicyny w Polsce jest Daunotec w ampułkach po 20 mg (podmiot odpowiedzialny Cipla). Produkt ten otrzymał zgodę na czasowe wprowadzenie do obrotu decyzją Ministra Zdrowia z dnia 4 czerwca 2014 roku [93].

8.3. Cytarabina

Grupa farmakoterapeutyczna

Antymetabolity, analogi pirymidyn (kod ATC: L01B C01) [95, 96].

Mechanizm działania

Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności in vitro wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych. Schemat dawkowania z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny jest w stanie przełamać odporność komórek białaczkowych nie odpowiadających na leczenie z zastosowaniem dawek konwencjonalnych [95, 96].

Za odporność komórek odpowiedzialnych jest kilka mechanizmów:

- zwiększenie ilości substratu,
- zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli ARA-CTP, istnieje dodatnia korelacja pomiędzy wewnątrzkomórkową retencją ARA-CTP a odsetkiem komórek w fazie S [95, 96].

Postać farmaceutyczna

Cytarabina, produkt leczniczy Cytarabina Accord 100 mg/ml występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań/infuzji. Lek występuje w postaci klarownego i bezbarwnego roztworu do wstrzykiwań lub infuzji bez widocznych cząstek, o pH roztworu: 7,0–9,5. 1 ml roztworu zawiera 100 mg cytarabiny:

- każda fiolka o pojemności 1 ml zawiera 100 mg cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 500 mg cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 1 g cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 2 g cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 40 ml zawiera 4 g cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 5 g cytarabiny [95].

Cytarabina, produkt leczniczy Cytarabina Teva 100 mg/ml występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań/do infuzji. Lek ma postać klarownego i bezbarwnego do żółtawego roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, o pH roztworu: 7,0–9,5. 1 ml roztworu zawiera 100 mg cytarabiny:

- każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 500 mg cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 1 g cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 2 g cytarabiny [96].

Wskazania do stosowania

Cytarabina (produkt leczniczy Cytarabina Accord) jest wskazana do stosowania u dorosłych w celu indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej oraz u dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek [95].

Cytarabina (produkt leczniczy Cytarabine Teva) jest wskazana do stosowania w celu indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej u dorosłych oraz w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek u dorosłych i dzieci [96]

Dawkowanie i sposób podawania

Cytarabina (produkt leczniczy Cytarabina Accord) jest przeznaczony do infuzji lub dożylnych lub podskórnych wstrzykiwań. Iniekcje podskórne są z reguły dobrze tolerowane i mogą być zalecane w trakcie terapii podtrzymującej. Leku Cytarabina Accord nie wolno podawać dokanałowo [95, 96].

Indukcja remisji

Wielkość dawki oraz schemat dawkowania indukcyjnego różnią się w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

Leczenie ciągłe:

W indukcji remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:

- Szybkie wstrzyknięcie – zazwyczaj dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi 2 mg/kg mc./dobę. Należy codziennie sprawdzać liczbę komórek krwi. W przypadku braku działania przeciwbiałaczkowego oraz widocznej toksyczności, dawkę należy zwiększyć do 4 mg/kg mc./dobę i utrzymywać, aż do uzyskania reakcji na leczenie, bądź pojawienia się oczywistej toksyczności. U niemal wszystkich pacjentów może wystąpić toksyczność po stosowaniu powyższej dawki cytarabiny.
- Dawka 0,5–1,0 mg/kg mc./dobę może być podawana w infuzji trwającej do 24 godzin. U większości pacjentów wyniki uzyskane po jednogodzinnym wlewie były zadowalające. Po 10 dniach dobowa dawka początkowa może być zwiększona do 2 mg/kg mc./dobę z zastrzeżeniem toksyczności. Leczenie z zastosowaniem powyższej dawki można kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności [95, 96].

Leczenie okresowe:

W indukcji remisji w leczeniu okresowym stosowano następujące schematy leczenia:

- Dawkę 3–5 mg/kg mc./dobę podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni. Po 2–9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl leczenia. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności. Pierwsze objawy poprawy czynności szpiku kostnego zgłoszono 7–64. dnia (średnio 28. dnia) od rozpoczęcia leczenia. Jeśli po zastosowaniu właściwej próby klinicznej u pacjenta nie wystąpiły objawy toksyczności ani remisji, na ogół uzasadnione jest ostrożne podawanie większej dawki. Stwierdzono, że pacjenci tolerują większe dawki, gdy cytarabina podawana jest w szybkim wstrzyknięciu dożylnym niż w powolnym wlewie. Różnica ta wynika z szybkiego metabolizmu cytarabiny i związanego z tym krótkiego czasu działania dużej dawki.

- Cytarabinę stosowano w postaci ciągłej infuzji, przez 5–7 dni, w dawce 100–200 mg/m2 pc./dobę, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi np. antracyklinami. Można zastosować dodatkowe cykle chemioterapii w odstępach 2–4 tygodniowych, do momentu osiągniecia remisji lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności [95, 96].

Leczenie podtrzymujące

Wielkość dawki oraz schemat dawkowania podtrzymującego różnią się w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

Po osiągnięciu remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:

- Remisje wywołane przez cytarabinę lub inne produkty lecznicze mogą być podtrzymane przez stosowanie cytarabiny we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnie w dawce 1 mg/kg mc. raz lub dwa razy w tygodniu.
- Cytarabina jest również podawana w dawkach 100–200 mg/m² pc., w ciągłym wlewie przez 5 dni w odstępach miesięcznych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi [95, 96].

Duże dawki

Cytarabina pod ścisłym nadzorem medycznym może być stosowana w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi w dawce od 2 do 3 g/m2 pc. podawanej w infuzji dożylnej trwającej od 1 do 3 godzin, stosowanej co 12 godzin przez 2–6 dni (w sumie 12 dawek na cykl). Nie należy stosować dawki większej niż całkowita dawka lecznicza, 36 g/m2 pc. Częstość cykli leczenia zależy od reakcji na leczenie oraz toksyczności hematologicznej i niehematologicznej [95, 96].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na cytarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłośliwej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego) i jeśli lekarz nie stwierdzi, że taki sposób leczenia stanowi najbardziej optymistyczną (najbardziej rokującą) alternatywę dla pacjenta,
- zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego [95, 96].

Zdarzenia niepożądane

Tabela 18.
Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cytarabiny [95, 96]

Często (≥1/100 do <1/10)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego[a]: niedokrwistość, megaloblastoza, leukopenia, trombocytopenia, zaburzenia metabolizmu i odżywiania: brak łaknienia, hiperurykemia, zaburzenia układu nerwowego: podczas stosowania dużych dawek – działania na mózg lub móżdżek z obniżeniem świadomości, dyzartrią, oczopląsem, zaburzenia oka[b]: przem jające krwotoczne zapalenia spojówek (światłowstręt, parzący ból, zaburzenia widzenia, nasilone łzawienie), zapalenie rogówki, zaburzenia żołądka i jelit: dysfagia, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, stany zapalne lub owrzodzenia jamy ustnej i (lub) odbytu, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: przemijające działania na wątrobę ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: przemijające działania niepożądane na skórę takie jak rumień, pęcherzowe zapalenie skóry, pokrzywka, zapalenie naczyń, łysienie, zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie moczu, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania;

W ChPL nie podano bardzo częstych zdarzeń niepożądanych.
a) Nasilenie tych objawów niepożądanych zależą od dawki i zastosowanego schematu dawkowania. Należy oczekiwać zmian w morfologii komórek krwi w wymazach ze szpiku kostnego i krwi obwodowej.
b) Można zapobiec wystąpieniu tych objawów lub zmniejszyć ich nasilenie stosując krople do oczu zawierających kortykosteroidy.

Status rejestracyjny

Cytarabina (produkt leczniczy Cytarabina Accord, podmiot odpowiedzialny Accord Healthcare Limited) otrzymał w dniu 26 września 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [95].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku, produkty lecznicze Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar, DepoCyte są dostępne bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (wskazania określone w załączniku C.14 obwieszczenia dla produktów leczniczych Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar oraz w załączniku C. 15 dla produktu leczniczego DepoCyte) [70].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 19.
Preparaty cytarabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [68]

Preparat	Wytwórca
Alexan	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Cytarabine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Cytosar	Actavis Italia s.r.l.
DepoCyte	Almac Pharma Services Ltd.
Cytarabine Teva	S.C. Sindan-Pharma S.R.L., Actavis Italy S.p.A., Nerviano Plant

8.4. Kladrybina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi puryny (kod ATC: L01BB04) [97, 98].

Mechanizm działania

Kladrybina jest nukleozydem purynowym o działaniu antymetabolitu. Pojedyncza substytucja atomu wodoru w miejsce atomu chloru w pozycji 2 odróżnia kladrybinę od jej substancji macierzystej 2'-deoksyadenozyny i powoduje odporność cząsteczki na deaminację przez deaminazę adenozynową [97, 98].

Kladrybina jest prolekiem wchłanianym szybko przez komórki po podaniu pozajelitowym, ulegającym fosforylacji wewnątrzkomórkowej do czynnego nukleotydu 5'-trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (CdATP) przez kinazę deoksycytydynową (dCK). Nagromadzenie aktywnej CdATP jest obserwowane głównie w komórkach w dużej aktywności dCK i niewielkiej aktywności deoksynukleotydazy, szczególnie w limfocytach i innych komórkach układu krwiotwórczego. Cytotoksyczność kladrybiny jest zależna od dawki. Tkanki niehematologiczne pozostają prawdopodobnie nienaruszone, co wyjaśnia niewielką częstość działań toksycznych pozaszpikowych kladrybiny [97, 98].

W odróżnieniu od innych analogów nukleozydowych, kladrybina jest toksyczna dla komórek szybko dzielących się oraz dla komórek w stanie spoczynku. Nie obserwowano działań cytotoksycznych kladrybiny w liniach komórkowych guzów litych. Mechanizm działania kladrybiny przypisuje się włączaniu CdATP do łańcuchów DNA: synteza nowego DNA w komórkach dzielących się ulega zablokowaniu, a mechanizm naprawy DNA jest hamowany, co skutkuje nagromadzeniem pęknięć łańcucha DNA i zmniejszeniem stężenia NAD (dinukleotydu nikotynamidoadeninowego) oraz ATP nawet w komórkach spoczynkowych. Ponadto, CdATP hamuje reduktazę rybonukleotydu, enzym odpowiedzialny za przekształcanie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów. Śmierć komórki następuje w wyniku utraty energii i apoptozy [97, 98].

Postać farmaceutyczna

Kladrybina, produkt leczniczy Litak 2 mg/ml, występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań. Przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań, każdy ml roztworu zawiera 2 mg kladrybiny (2-CdA). Każda fiolka zawiera 10 mg kladrybiny w 5 ml roztworu [98].

Kladrybina, produkt leczniczy Biodribin 1 mg/ml, występuje w postaci roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny roztwór do infuzji, jeden mililitr roztworu do infuzji zawiera 1 mg kladrybiny (*Cladribinum*), jedna fiolka zawiera 10 mg kladrybiny (*Cladribinum*) [97].

Wskazania do stosowania

Kladrybina (produkt leczniczy Litak) jest wskazana w terapii:

- białaczki włochatokomórkowej [98].

Kladrybina (produkt leczniczy Biodribin) jest wskazana w terapii:

- białaczki włochatokomórkowej w każdym stadium choroby,
- przewlekłej białaczki limfatycznej i chłoniaków nieziarniczych o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami [97].

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i sposób podawania produktu leczniczego Litak

Zalecane dawkowanie w białaczce włochatokomórkowej obejmuje pojedynczy cykl podawania produktu Litak w postaci zastrzyków podskórnych przez 5 kolejnych dni, w dawce dobowej 0,14 mg/kg masy ciała. Nie zaleca się odchyleń od opisanego dawkowania [98].

Produkt Litak jest dostarczany jako gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań. Zalecaną dawkę pobiera się bezpośrednio strzykawką i wstrzykuje się bez rozcieńczania jako wstrzyknięcie podskórne w bolusie. Produkt Litak należy przed podaniem skontrolować wzrokowo na obecność cząstek i zmian barwy. Przed podaniem produkt Litak należy ogrzać do temperatury pokojowej [98].

Produkt Litak może być samodzielnie podawany przez pacjenta. Pacjenci muszą być odpowiednio poinstruowani i przeszkoleni [98].

Dawkowanie i sposób podawania produktu leczniczego Biodribin

Białaczka włochatokomórkowa: Zaleca się dawkę 0,09 mg/kg mc./dobę (3,6 mg/m2/dobę) w 24-godzinnym ciągłym wlewie przez 7 dni. Nie należy modyfikować dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów neurotoksyczności lub nefrotoksyczności należy okresowo wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania produktu leczniczego [97].

Przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniaki nieziarnicze o małym stopniu złośliwości: Zaleca się dawkę 0,12 mg/kg mc/dobę (4,8 mg/m2/dobę) w 2-godzinnym wlewie przez 5 kolejnych dni, w kolejnych cyklach co 28 dni. Zwykle wystarczą dwa kursy, maksymalnie 6 kursów. Jeśli po dwóch kursach nie ma żadnej poprawy, leczenie należy przerwać. W przypadku zmniejszenia liczby limfocytów o 50% lub więcej należy zastosować następne 2 kursy i ponownie ocenić efekt leczenia, a następnie podjąć decyzję o zastosowaniu kolejnych 2 kursów [97].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego,

- ciąża i laktacja,
- pacjenci w wieku poniżej 18 lat (dotyczy tylko produktu leczniczego Litak),
- umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny ≤50 ml/min) albo umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby (wskaźnik Child–Pugh >6, dotyczy tylko produktu leczniczego Litak),
- równoczesne stosowanie leków o działaniu hamującym czynność szpiku (dotyczy tylko produktu leczniczego Litak) [97, 98].

Zdarzenia niepożądane

Tabela 20.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kladrybiny w terapii wskazań hematoonkologicznych [97, 98]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Produkt leczniczy Biodribin	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, ciężka niedokrwistość i małopłytkowość (zwłaszcza w 2. kursie leczenia), niedokrwistość, limfopenia CD4, długotrwała pancytopenia[a], plamica, zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel, zaburzenia żołądka i jelit: nudności, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, zmniejszenie apetytu, uczucie zmęczenia, miejscowe reakcje skórne w miejscu iniekcji, obrzęki, zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia bakteryjne;	Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zaburzenia krzepnięcia, zaburzenia serca: przyspieszona czynność serca, szmery w sercu, zaburzenia krwi i układu chłonnego: plamica, wybroczyny, zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, niepokój, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: nieprawidłowe szmery oddechowe, kaszel, duszność, zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, zaparcia, biegunki, bóle brzucha, wzdęcia, nudności, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, ból, rumień, zapalenie tkanki łącznej, bolesność skóry, pokrzywka, zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia oportunistyczne (zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze), zakażenia bakteryjne np. skóry, wirusowe zakażenia skóry, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia lub zapalenia jelit, kandydoza jamy ustnej, zakażenia układu moczowego, ciężkie infekcje (posocznica, zapalenie płuc), zaburzenia naczyniowe: obrzęki, zapalenie żyły, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: dreszcze, osłabienie, obfite pocenie, złe samopoczucie, bóle tułowia, gorączka, odczyny w miejscu wstrzyknięcia: zaczerwienienie, obrzęk, ból, zakrzepica i zapalenie żyły[b];
Produkt leczniczy Litak	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażeni (np. zapalenie płuc, posocznica); zaburzenia krwi i układu chłonnego: pancytopenia/mielosupresja, neutropenia, trombocytopenia, anemia, limfopenia; zaburzenia układu immunologicznego: immunosupresja; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia; zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zawroty głowy; zaburzenia naczyniowe: plamica; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: nieprawidłowe odgłosy oddechowe, nieprawidłowe odgłosy osłuchowe, kaszel; zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, zaparcia, biegunka; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, ograniczona osutka, nadmierna potliwość; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu podania, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone(w tym torbiele i polipy): nowotwory wtórne; zaburzenia układu nerwowego: bezsenność, lęk; zaburzenia serca: tachykardia, szmer sercowy, niedociśnienie, krwawienie z nosa, niedokrwienie mięśnia sercowego; zaburzenia naczyniowe: wybroczyny, krwawienia; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: płytki oddech, nacieki śródmiąższowe w płucach[c], zapalenie błon śluzowych; zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha, wzdęcie; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: odwracalne i najczęściej łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, ból skórny, rumień, pokrzywka; zaburzenia mięśniowo–szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśni, ból stawów, zapalenie stawów, ból kości; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk, złe samopoczucie, ból

a) Nie wiadomo, czy zmniejszenie liczby komórek szpiku jest spowodowane zwłóknieniem szpiku czy toksycznością kladrybiny.
b) Zapalenie żyły związane raczej z infuzją i (lub) wymianą cewnika, a nie z samym produktem leczniczym.
c) Zwykle spowodowane zakażeniem.

Status rejestracyjny

Kladrybina (produkt leczniczy Biodribin, podmiot odpowiedzialny Instytut Biotechnologii i Antybiotyków) otrzymał w dniu 9 maja 1997 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 17 lutego 2014 roku [97].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku, produkt leczniczy Biodribin dostępny jest bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (wskazania określone w załączniku C.12 obwieszczenia) [70].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 21.
Preparaty kladrybiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [68]

Preparat	Wytwórca
Biodribin	Instytut Biotechnologii i Antybiotyków
Litak	Lipomed GmbH

9. BIBLIOGRAFIA

1. Hołowiecki J. Białaczki ostre *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych* Kraków 2017.
2. Wierzbowska A, Gołos A. (2013) Współczesne poglądy na leczenie ostrej białaczki promielocytowej. *Hematologia* 4(4):291–300.
3. World Health Organization. (2016) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Dostęp: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C92.0 (14.11.2017).
4. American Cancer Society Inc. (2014) Cancer Facts & Figures. Dostęp: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2014/cancer-facts-and-figures-2014.pdf (6.11.2017).
5. Jordan CT. (2002) Unique molecular and cellular features of acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia* 16(4):559–562.
6. Seferyńska I, Warzocha K. (2014) Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 5(2):162–172.
7. Matiakowska K, Morgut-Klimkowska M, Bartoszewska-Kubiak A, Soszyńska K, Mucha B, Skonieczka K, Różycki P, Całbecka M, Czyżewska M, Gadomska G, Haus O. (2013) Mutacja FLT3-ITD i jej związek z parametrami klinicznymi i hematologicznymi u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową – doniesienie wstępne. *Postępy Nauk Medycznych*241–247.
8. Zmorzyński S, Koczkodaj D, Michalak M, Wąsik-Szczepanek E, Filip A. (2012) Badanie wewnątrztandemowej duplikacji genu FLT3 u chorych z ostrą białaczką szpikową. *Acta Haematologica Polonica* 43(2, Part B):229–233.
9. Grafone T, Palmisano M, Nicci C, Storti S. (2012) An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: biology and treatment. *Oncol Rev* 6(1):.
10. Murphy KM, Levis M, Hafez MJ, Geiger T, Cooper LC, Smith BD, Small D, Berg KD. (2003) Detection of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations by a multiplex polymerase chain reaction and capillary electrophoresis assay. *J Mol Diagn* 5(2):96–102.
11. IARC, WHO. Estimated leukaemia incidence, mortality and prevalance worldwide in 2012. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (6.11.2017).
12. IARC, WHO. Leukaemia - Estimated incidence, all ages: both sexes. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site-html.asp?selection=12280&title=Leukaemia&sex=0&type=0&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (6.11.2017).
13. IARC, WHO. Leukaemia - Estimated mortality, all ages: both sexes. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site-html.asp?selection=12280&title=Leukaemia&sex=0&type=1&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (6.11.2017).
14. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, Mallone S, Tereanu C, Allemani C, Ricardi U, Schouten HC, RARECARE Working Group. (2012) Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur. J. Cancer* 48(17):3257–3266.
15. Maynadié M, Angelis RD, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemani C, Tereanu C, Capocaccia R, Giacomin A, Lutz J-M, Martos C, Sankila R, Johannesen TB, Simonetti A, Sant M, Group the HW. (2013) Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica* 98(2):230–238.
16. IARC, WHO. Estimated leukaemia incidence, mortality and prevalance EU-28 in 2012. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (15.2.2018).
17. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty z 2015 roku. Białaczki szpikowe. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/.
18. Budziszewska BK, Więckowska B, Lech-Marańda E, Mikołajczyk T, Dagiel J, Jędrzejczak WW. (2017) Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych". *Hematologia* 8(2):89–104.
19. Levis M. (2013) FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:220–226.
20. Stone R, Dohner H, Ehninger G, Villeneuve M. (2011) CALGB 10603 (RATIFY): A randomized phase III study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy combined with midostaurin or placebo in treatment-naive patients with FLT3 mutated AML.

21. Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, Döhner H, Döhner K, AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia. (2002) Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 100(13):4372–4380.
22. Schnittger S, Schoch C, Dugas M, Kern W, Staib P, Wuchter C, Löffler H, Sauerland CM, Serve H, Büchner T, Haferlach T, Hiddemann W. (2002) Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 100(1):59–66.
23. Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S. (2008) Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters—an analysis of 3082 patients. *Blood* 111(5):2527–2537.
24. Libura M, Giebel S, Piatkowska-Jakubas B, Pawelczyk M, Florek I, Matiakowska K, Jazwiec B, Borg K, Solarska I, Zawada M, Czekalska S, Libura J, Jakobczyk M, Karabin K, Paluszewska M, i in. (2016) Cladribine added to daunorubicin-cytarabine induction prolongs survival of FLT3-ITD+ normal karyotype AML patients. *Blood* 127(3):360–362.
25. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gundem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, i in. (2016) Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 374(23):2209–2221.
26. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. (2015) Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 373(12):1136–1152.
27. Kata D, Kyrcz-Krzemień S. (2011) Acute myelogenous leukemia – recent views on the pathogenesis, diagnostic approach, classification, prognostic stratification and treatment. *Postępy Nauk Medycznych*.
28. Thomas D, Majeti R. (2017) Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood* 129(12):1577–1585.
29. Kumar CC. (2011) Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Genes Cancer* 2(2):95–107.
30. Wierzbowska A. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Ostra białaczka szpikowa. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_ostra_bial_szpikowa.pdf.
31. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, Bhatt V, Bixby D, Blum W, Coutre SE, Lima MD, Fathi AT, Fiorella M, Foran JM, Gore SD, i in. Acute Myeloid Leukemia, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
32. Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. (2009) Ostra i przewlekła białaczka szpikowa. - Bibliografia Publikacji Pracowników Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Dostęp: http://bpp.umlub.pl/bpp/wydawnictwo_zwarte/58999/ (2.11.2017).
33. Krug U, Büchner T, Berdel WE, Müller-Tidow C. (2011) The Treatment of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Dtsch Arztebl Int* 108(51–52):863–870.
34. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, i in. (2017) Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129(4):424–447.
35. Boddu P, Kantarjian H, Borthakur G, Kadia T, Daver N, Pierce S, Andreeff M, Ravandi F, Cortes J, Kornblau SM. (2017) Co-occurrence of FLT3-TKD and NPM1 mutations defines a highly favorable prognostic AML group. *Blood Adv* 1(19):1546–1550.
36. M Hamed NA. (2017) Advances in the Treatment of FLT3-Mutated AML. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* 1(1):.
37. Patnaik MM. (2017) The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 0(0):1–14.
38. Gregory TK, Wald D, Chen Y, Vermaat JM, Xiong Y, Tse W. (2009) Molecular prognostic markers for adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. *J Hematol Oncol* 2:23.
39. Gil L. (2011) Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych z ostrą białaczką szpikową. *Hematologia* 2(3):266–275.
40. Wierzbowska A, Pluta A, Robak T. (2010) Standardy diagnostyki i leczenia ostrej białaczki szpikowej u dorosłych według wytycznych European LeukemiaNet. *Acta Heamatologica Polonica* 41(3):.
41. Giebel S, Najda J. (2012) Leczenie z zastosowaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na ostrą białaczkę szpikową. Wskazania i aspekty techniczne procedury w praktyce europejskich grup roboczych. *Hematologia* 3(1):33–39.
42. Wierzbowska A, Czemerska M. (2013) Ostra białaczka szpikowa u osób w wieku podeszłym. *Acta Haematologica Polonica* 44(2):75–84.
43. EMA. ChPL Rydapt (miodostauryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf (24.5.2018).

44. Mechanism of Action in AML | RYDAPT® (midostaurin). Dostęp: https://www.hcp.novartis.com/products/rydapt/acute-myeloid-leukemia/mechanism-of-action/ (27.3.2018).
45. EMA. (2017) Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Rydapt (midostaurin) for the treatment of acute myeloid leukaemia and mastocytosis (EMA/550601/2017). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2017/10/WC500237580.pdf.
46. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, i in. (2003) Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 21(24):4642–4649.
47. Ministerstwo Zdrowia. (2013) Good Clinical Practise - Słownik. Dostęp: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/1rozdzialgcp_20130419.pdf (14.11.2017).
48. National Cancer Institute. (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Dostęp: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (14.11.2017).
49. Zhao F. (2016) Surrogate End Points and Their Validation in Oncology Clinical Trials. *J. Clin. Oncol.* 34(13):1436–1437.
50. Agarwal SK, Mangal N, Menon RM, Freise KJ, Salem AH. (2017) Response Rates as Predictors of Overall Survival: A Meta-Analysis of Acute Myeloid Leukemia Trials. *J Cancer* 8(9):1562–1567.
51. Othus M, Putten W van, Lowenberg B, Petersdorf SH, Nand S, Erba H, Appelbaum F, Hills R, Russell N, Burnett A, Estey E. (2016) Relationship between event-free survival and overall survival in acute myeloid leukemia: a report from SWOG, HOVON/SAKK, and MRC/NCRI. *Haematologica* 101(7):e284–e286.
52. Buyse M, Michiels S, Squifflet P, Lucchesi KJ, Hellstrand K, Brune ML, Castaigne S, Rowe JM. (2011) Leukemia-free survival as a surrogate end point for overall survival in the evaluation of maintenance therapy for patients with acute myeloid leukemia in complete remission. *Haematologica* 96(8):1106–1112.
53. Schlenk RF, Döhner H, Döhner K, Ganser A, Heuser M, Benner A, Buyse ME, Burzykowski T. (2015) Event-Free Survival Is a Surrogate for Overall Survival in Patients Treated for Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 126(23):3744–3744.
54. Luskin MR, Lee J-W, Fernandez HF, Lazarus HM, Rowe JM, Tallman MS, Paietta EM, Litzow M, Abdel-Wahab O, Patel JP, Levine RL, Sun Z, Luger SM. (2014) Results of the ECOG E1900 Trial in Younger Adults with AML Using an Event Free Survival Endpoint Are Concordant with Results Based on Overall Survival: Potential for a Surrogate Endpoint to Facilitate Rapid Approval of Therapies in AML. *Blood* 124(21):2599–2599.
55. Fey MF, Buske C. (2013) Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24(suppl_6):vi138-vi143.
56. NICE. (2016) Azacitidine for treating acute myeloideloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts [TA399]. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta399/resources/azacitidine-for-treating-acute-myeloid-leukaemia-with-more-than-30%25-bone-marrow-blasts-pdf-82602918570949 (3.11.2017).
57. NICE. (2011) Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia [TA218]. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta218/resources/azacitidine-for-the-treatment-of-myelodysplastic-syndromes-chronic-myelomonocytic-leukaemia-and-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82600256379589 (3.11.2017).
58. NICE. (2014) Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia [TA218] review. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta218/resources/appendix-a-decision-paper-presented-to-the-institutes-guidance-executive2 (3.11.2017).
59. NICE. (2018) Midostaurin for untreated acute myeloid leukaemia [TA523]. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta523/resources/midostaurin-for-untreated-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82606838794693 (10.11.2017).
60. NHS. (2017) NHS Clinical Guidelines for Leukaemia and other Myeloid Disorders - AML. Dostęp: https://www.healthandcaretogethersyb.co.uk/application/files/1915/2111/0796/Clinical_Guidelines_for_Leukaemia_and_Other_Myeloid_Disorders_AML.pdf (26.7.2018).
61. London Cancer. (2015) London Cancer Guidelines Acute Myeloid Leukaemia. Dostęp: http://www.londoncancer.org/media/111744/acute-myeloid-leukaemia-london-cancer-guidelines-2015-.pdf (3.11.2017).
62. LCA. (2015) Haemato-Oncology Clinical Guidelines Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 2: Acute Myeloid Leukaemia. Dostęp: http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/111209/lca-acute-myeloid-leukaemia-clinical-guidelines-april-2015.pdf.
63. Thomas Dewing R, Tholouli E, Dennis M. (2015) Manchester Cancer Guidelines for the management of Acute Myeloid Leukaemia. Dostęp: https://manchestercancer.files.wordpress.com/2014/09/guidelines-for-the-management-of-acute-myeloid-leukaemia.pdf (3.11.2017).

64. (2018) Alberta Health Services_Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guideline LYHE-006. Version 5. Dostęp: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf (26.7.2018).
65. CCO. (2016) Cancer Care Ontario_Systemic Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML) Full text. Dostęp: https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/28266.
66. CCO. (2016) Cancer Care Ontario_Systemic Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML) Summary. Dostęp: https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/28266.
67. CCO. (2012) Stem Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: Recommendations. Dostęp: https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwihyZyx8cPZAhVE3SwKHW5XA7QQFgg6MAI&url=https%3A%2F%2Fwww.cancercareontario.ca%2Fen%2Ffile%2F1481%2Fdownload%3Ftoken%3D8G3Ns9KX&usg=AOvVaw2lmy4FHI6rl9vzXE7zuQT9.
68. URPiL. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509.
69. URPiL. Mitoxantron Ebewe. Opakowanie produktu leczniczego. Dostęp: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABlAHMAXABPAHAAYQBrAG8AdwBhAG4AaQBlAC0AMgA4ADgAMgA4AC0AMgAwADEANwAwADcAMQA3ADAAMAAwADAAMAAwAC0AMgAyADMANgBfAE4ALQAyADAAMQA3ADAANwAzADEAMAAwADAAMQAxADQALgBwAGQAZgA=.
70. (2018) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/documents/292343/436711/SOLR-zalacznik-do-obwieszczenia1.pdf/c7244e03-270a-8eee-58ec-db68ab7fb909 (26.7.2018).
71. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów. Dostęp: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx (19.3.2018).
72. NFZ. (2018) Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (Część A załącznika Nr 1t). Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html (27.7.2018).
73. NFZ. (2018) Zarządzenie Nr 67/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-672018dgl,6791.html (27.7.2018).
74. (2018) Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2018 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (załącznik Nr 2). Dostęp: http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142018dsoz,6732.html (19.3.2018).
75. CADTH. (2017) pCODR Expert Review Committee (pERC) final recomendation. Midostaurin. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_midostaurin_rydapt_all_fn_rec.pdf.
76. PBAC. (2017) November 2017 PBAC Meeting – Items Awaiting TGA Outcomes. Midostaurin. Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-11/items-awaiting-tga-outcomes%2011-2017.pdf.
77. AOTMiT. (2018) Opinia nr 1/2018 z dnia 18 stycznia 2018r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/REK/Rdtl_1_2018_Rydapt.pdf.
78. SMC. (2018) Midostaurin 25mg soft capsules (Rydapt). SMC No 1330/18. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3471/midostaurin-rydapt-final-may-2018-for-website.pdf (27.7.2018).
79. HAS. (2018) Commission de la Transparence. Avis 13 juin 2018 (CT16582). Midostaurine, Rydapt 25mg, capsules molles. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16582_RYDAPT_LAM_PIC_INS_Avis3%20_CT16582.pdf (27.7.2018).
80. HAS. (2016) Commission de la Transparence. Avis 6 janvier 2016 (CT14778). Cytarabine, ARACYTINE 100mg, poudre et solvant pour solution injectable. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14778_ARACYTINE_PIS_RI_Avis2_CT14778.pdf (27.7.2018).
81. HAS. (2017) Commission de la Transparence. Avis 8 fevrer 2017 (CT159656). Cytarabine, CYTARABINE ACCORD 100mg/ml, solution injectable ou pour perfusion. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15956_CYTARABINE_ACCORD_QD_INS_Avis1_CT15956.pdf (27.7.2018).

82. NICE. (2017) Liposomal cytarabine and daunorubicin for untreated acute myeloid leukaemia [ID1225]_[GID-TA10230]. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10230/documents/draft-scope-post-referral.
83. Hałaburda K. (2015) Postępy w przeszczepieniach krwiotwórczych komórek macierzystych od dawców haploidentycznych. *Hematologia* 6(1):90–96.
84. (2015) Biuletyn Informacyjny POLTRANSPLANT 2015. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/biuletyn2015_www.pdf.
85. (2016) Biuletyn Informacyjny POLTRANSPLANT 2016. Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf.
86. (2017) Biuletyn Informacyjny POLTRANSPLANT 2017. Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2017.pdf.
87. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, i in. (2017) Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine* 377(5):454–464.
88. Schlenk RF, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Thol F, Kündgen A, Kindler T, Salwender H-J, Lübbert M, Brossart P, Westermann J, Kraemer D, Goetze K, Horst H-A, Krauter J, i in. (2016) Impact of Age and Midostaurin-Dose on Response and Outcome in Acute Myeloid Leukemia with FLT3-ITD: Interim-Analyses of the AMLSG 16-10 Trial. *Blood* 128(22):449–449.
89. EMA. (2017) Assessment report. Rydapt. Procedure No. EMEA/H/C/004095/0000. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf.
90. EUnetHTA. (2017) Midostaurin with standard chemotherapy in FLT3-positive acute myeloid leukaemia. Project ID: PTJA01. Dostęp: http://eunethta.eu/sites/default/files/PTJA01%20Midostaurin%20Final%20Assessment%20Report.pdf.
91. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (22.11.2017).
92. ChPL Daunotec Injection (daunorubicyna). Dostęp: https://ciplamed.com/printpdf/24096 (21.11.2017).
93. (2014) Komunikat MZ w sprawie dostępności produktu leczniczego Daunorubicinum. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Daunotec.pdf (21.11.2017).
94. CCO. (2016) Cancer Care Ontario. DAUNOrubicin. Drug Monograph. Dostęp: https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/DAUNOrubicin.
95. ChPL Cytarabina Accord (cytarabina). Dostęp: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32721 (21.11.2017).
96. ChPL Cytarabine Teva (cytarabina). Dostęp: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35345 (21.11.2017).
97. (2017) ChPL Biodribin (kladrybina). Dostęp: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7500 (21.11.2017).
98. EMA. ChPL Litak (kladrybina). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000504/WC500041663.pdf (21.11.2017).

10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Tabele

Tabela 1. Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO (opublikowana w 2008 roku z rewizją w 2016 roku) [1] 9
Tabela 2. Zapadalność oraz liczba zgonów z powodu białaczek na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN 2012) [11–13] 10
Tabela 3. Zapadalność oraz liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej wśród polskich pacjentów w 2015 roku (KRN) [17] 11
Tabela 4. Wskaźniki epidemiologiczne dla białaczki wśród dorosłych w Polsce 12
Tabela 5. Wykaz badań niezbędnych do rozpoznania AML oraz oceny rokowania wg ustaleń *European LeukemiaNet* 2010 [1, 30] 13
Tabela 6. Szacowane przeżycie całkowite pacjentów chorych na AML w Polsce (2009–2014) [18] 16
Tabela 7. Zmodyfikowana klasyfikacja cytogenetyczno-molekularna AML zaproponowana przez *European LeukemiaNet* (2015) [26] 16
Tabela 8. Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad AML 21
Tabela 9. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu AML 22
Tabela 10. Leki uwzględnione w katalogu chemioterapii we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0) [68–70] 25
Tabela 11. Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej 28
Tabela 12. Przeszczepienia komórek macierzystych we wskazaniu AML oraz ogółem w latach 2014–2016 (POLTRANSPLANT) [79–82] 30
Tabela 13. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY dla porównania DA + MIDO vs DA + PLC 31
Tabela 14. Odpowiedź na leczenie w badaniu RATIFY dla porównania DA + MIDO vs DA + PLC 31
Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności stosowania MIDO w badaniu AMLSG 16-10 Trial – analiza w podgrupach wiekowych 32
Tabela 16. Uzasadnienie wyboru komparatorów dla midostauryny w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej 36
Tabela 17. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia oraz stopnia 3–4. związane ze stosowaniem midostauryny w terapii AML [42] 40
Tabela 18. Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cytarabiny [91, 92] 46
Tabela 19. Preparaty cytarabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [69] 46
Tabela 20. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kladrybiny w terapii wskazań hematoonkologicznych [93, 94] 49
Tabela 21. Preparaty kladrybiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [69] 50
Tabela 22. Kryteria odpowiedzi na leczenie w AML wg IWG 2003 oraz ELN 2017 [45, 46] 58
Tabela 23. Wykaz skrótów stosowanych w tabeli ze szczegółowymi wytycznymi praktyki klinicznej we wskazaniu AML 61
Tabela 24. Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie I linii ostrej białaczki szpikowej (AML)* – pacjenci kwalifikujący się do intensywnej terapii / poniżej 60 r.ż. 61

Rysunki

Rysunek 1. Wpływ czynników zależnych od pacjenta na rokowanie w AML [30] 16
Rysunek 2. Fazy (etapy) leczenia AML [1] 17
Rysunek 3. Mechanizm działania midostauryny (opracowanie własne na podstawie [43]) 18
Rysunek 4. Schemat leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową kwalifikujących się do intensywnej terapii 24

Wykresy

Wykres 1. Procentowy udział poszczególnych typów białaczek w ogólnej liczbie zachorowań na białaczki (Cancer Facts & Figures, 2014) [4].....8
Wykres 2. Zachorowania na AML w Europie w latach 1995–2002 z uwzględnieniem obszaru geograficznego wg HEMACARE [15].....11
Wykres 3. Szacowane 3-letnie oraz 5-letnie przeżycie całkowite pacjentów chorych na AML w Polsce z uwzględnieniem grupy wiekowej (2009 – 2014) [18].....16

ANEKS A. KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE W AML

Tabela 22.
Kryteria odpowiedzi na leczenie w AML wg IWG 2003 oraz ELN 2017 [34, 46]

Parametr	Definicja	
	IWG 2003	ELN 2017
	Odpowiedź na leczenie	
Wczesna ocena leczenia	• czas oceny: 7–10 dni po terapii, • odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%;	• x
Stan morfologiczny wolny od białaczki	• czas oceny: w zależności od protokołu, • odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%, • brak blastów z pałeczkami Auera, • brak objawów choroby pozaszpikowej;	• odsetek komórek blastycznych <5%, • brak komórek blastycznych z pałeczkami Auera, • brak objawów choroby pozaszpikowej, • pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna;
Morfologiczna CR	• czas oceny: w zależności od protokołu, • bezwzględna liczba neutrofili/µl >1 000, • liczba płytek krwi/µl >100 000, • brak blastów z pałeczkami Auera, • brak objawów choroby pozaszpikowej, • pacjent niezależny od transfuzji;	• x
Cytogenetyczna CR	• czas oceny: w zależności od protokołu, • wszystkie kryteria morfologicznej CR, • status cytogenetyczny prawidłowy;	• x
Molekularna CR	• czas oceny: w zależności od protokołu, • wszystkie kryteria morfologicznej CR, • status molekularny negatywny;	• x

Parametr	Definicja	
	IWG 2003	ELN 2017
Całkowita remisja (CR)	• x	• odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%, • brak komórek blastycznych z pałeczkami Auera, • brak objawów choroby pozaszpikowej, • bezwzględna liczba neutrofili/µl >1 000, • liczba płytek krwi/µl >100 000, • brak wskazań do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych • MRD+ lub nieznana;
Całkowita remisja bez minimalnej choroby resztkowej (CR_{MRD}-)	• x	• wszystkie kryteria CR, • negatywny wynik markerów genetycznych dla MRD (RT-qPCR lub MFC);
Całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku kostnego (CRi)	•	• wszystkie kryteria CR z wyjątkiem neutropenii (< 1 000/µl) lub małopłytkowości (< 100 000/µl);
Częściowa remisja (PR)	• czas oceny: w zależności od protokołu, • bezwzględna liczba neutrofili/µl >1 000, • liczba płytek krwi/µl >100 000, • zmniejszenie odsetka komórek blastycznych w szp ku do 5–25% lub zmniejszenie odsetka komórek blastycznych w szp ku o przynajmniej 50%, • odsetek komórek blastycznych <5%, jeżeli pałeczki Auera są obecne;	• dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, • wszystkie hematologiczne kryteria CR, • zmniejszenie blastów w szpiku do 5–25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o przynajmniej 50%;
	Niepowodzenie leczenia	
Choroba oporna	• obecność AML we krwi obwodowej lub szpiku kostnym u chorych przeżywających ≥7 dni od zakończenia terapii;	• brak CR lub CRi po 2 cyklach intensywnego leczenia indukującego, z wykluczeniem pacjentów, u których nastąpił zgon w aplazji lub zgon z nieustalonej przyczyny
Zgon w aplazji	• zgon po ≥7 dniach od zakończenia leczenia z cytopenią i aplastycznym szp kiem;	• zgon po ≥7 dniach od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem bez przetrwałej białaczki
Zgon z nieustalonej przyczyny	• zgon przed zakończeniem leczenia lub < 7 dni od jej zakończenia, lub > 7 dni od zakończenia leczenia przy braku obecności komórek blastycznych we krwi obwodowej, lecz bez badania szpiku;	• zgon przed zakończeniem leczenia indukującego lub < 7 dni od jej zakończenia, lub > 7 dni od zakończenia leczenia indukującego bez komórek blastycznych we krwi, lecz bez badania szpiku;
	Wznowa	
Wznowa morfologiczna/hematologiczna	• pojawienie się po zakończeniu leczenia komórek blastycznych w szpiku kostnym lub krwi obwodowej;	• odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5% lub ponowne pojawienie się komórek blastycznych we krwi, lub rozwój choroby pozaszp kowej (po CR, CR_{MRD}-, CRi)

Parametr	Definicja	
	IWG 2003	ELN 2017
Wznowa molekularna lub cytogenetyczna	• pojawienie się nieprawidłowości molekularnych lub cytogenetycznych;	• pojawienie się MRD wykrytej przez RT-qPCR lub MFC (po CR_{MRD}-)
Parametry stosowane tylko w badaniach klinicznych		
Stabilizacja choroby (SD)	• x	• brak CR_{MRD}-, CR, CRi, PR, MLFS przez okres co najmniej 3 mies.;
Progresja choroby (PD)	• x	• >50% wzrost odsetka komórek blastycznych w szp ku powyżej poziomu wyjściowego, • >50% wzrost odsetka komórek blastycznych we krwi obwodowej (WBC x % komórek blastycznych) do > 25 000/µl, • nowa choroba pozaszpikowa;

CR – całkowita remisja (ang. complete remission); CRi – ca kowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku kostnego (ang. complete remission with incomplete blood recovery); MFC – wieloparametrowa cytometria przepływowa (ang. multiparameter flow cytometry); MLFS– stan morfologiczny wolny od białaczki (ang. morphologic leukemia-free state); MRD –minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease); PD – progresja choroby (ang. progressive disease); PR – częściowa remisja (ang. partial remission); RD – choroba oporna (ang. refractory disease); RT-qPCR – ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą (ang. reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction) SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease); WBC – czerwone krwinki (ang. white blood cells)

ANEKS B. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Tabela 23.
Wykaz skrótów stosowanych w tabeli ze szczegółowymi wytycznymi praktyki klinicznej we wskazaniu AML

Skrót i rozwinięcie skrótu
AlloHSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; AML – ostra białaczka szp kowa (ang. *acute myloid leukemia*); AraC – cytarabina; AutoHSCT – autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; AZA – azacytydyna; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); CL – kladrybina; DA – daunorubicyna + cytarabina; DAC – daunorubicyna + cytarabina + kladrybina; DNR – daunorubicyna; FL – fludarabina; G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; GO – gemtuzumab ozogamicyny; HD AraC – wysokodawkowa cytarabina (ang. *high dose cytarabine*); ID – idarubicyna; IMD – średnia dawka (ang. *intermediate dose*); LD – niska dawka (ang. *low dose*); MIDO – midostauryna; MIT – mitoksantron; MP – merkaptopuryna; TG – tioguanina

Tabela 24.
Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie I linii ostrej białaczki szpikowej (AML)* – pacjenci kwalifikujący się do intensywnej terapii / poniżej 60 r.ż.

Leczenie indukujące	Leczenie konsolidujące	Leczenie podtrzymujące	Przeszczep komórek krwiotwórczych	Terapie niezalecane
PTOK 2013 [30]				
Ogółem: • DA • DAC • AraC + ID AML z FLT3+: • x	Ogółem: • HD AraC AML z FLT3+: • x	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	• AlloHSCT[a] • AutoHSCT	• Terapia podtrzymująca
ESMO 2013 [55]				
Ogółem: • Leczenie w ramach badań klinicznych • AraC + antracyklina (kat. 1A**) AML z FLT3+: • x	Ogółem: • IMD/HD AraC (kat. 1A**) AML z FLT3+: • x	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	• AlloHSCT + LD AraC (u pacjentów >50 lat) w leczeniu konsolidującym	• AlloHSCT (pacjenci z ryzykiem nawrotu choroby <35%)
NICE 2011/2014 [57, 58], NICE 2016 [56], NICE 2018 [59]				
Ogółem: • AZA (u pacjentów którzy nie kwalif kują się do przeszczepu komórek macierzystych układu krwiotwórczego i posiadają 20–30% komórek blastycznych w szpiku oraz dysplazję wieloliniową zgodnie z klasyfikacją WHO)[b] AML z FLT3+: • DA + MIDO	Ogółem: • x AML z FLT3+: • HD AraC + MIDO	Ogółem: • x AML z FLT3+: • MIDO	• x	• x

Leczenie indukujące	Leczenie konsolidujące	Leczenie podtrzymujące	Przeszczep komórek krwiotwórczych	Terapie niezalecane
NHS 2017 [60]				
Ogółem: • Leczenie w ramach badań klinicznych • DA • HD AraC + FL + ID + G-CSF[c] • HD AraC[c] • HD AraC + klofarabina + G-CSF[c] AML z FLT3+: • x	Ogółem: DA/HD AraC + DNR AML z FLT3+: • x	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	• AlloHSCT (u pacjentów z niekorzystnym statusem cytogenetyczno-molekularnym w tym u pacjentów z AML z FLT3+) w leczeniu konsolidującym	• x
ELN 2017 [34]				
Ogółem: • Leczenie w ramach badań klinicznych • AraC + DNR/ID/MIT AML z FLT3+: • AraC + DNR/ID/MIT + MIDO	Ogółem: • HD/IMD AraC AML z FLT3+: • HD/IMD AraC + MIDO	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	• AutoHSCT w leczeniu konsolidującym • AlloHSCT w leczeniu konsolidującym	• AraC>1000 mg/m^2 w leczeniu indukcyjnym • Terapia podtrzymująca
LC 2015 [61][d]				
Ogółem: • Leczenie w ramach badań klinicznych • DA • AraC + amsakryna + etopozyd • AraC + MIT AML z FLT3+: • x	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	• AlloHSCT	• x
LCA 2015 [62]				
Ogółem: • Leczenie w ramach badań klinicznych • DA • HD AraC + FL + ID + G-CSF AML z FLT3: • x	Ogółem: • HD AraC AML z FLT3+: • x	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	• AlloHSCT w leczeniu konsolidującym	• x
MC 2015 [63]				
Ogółem: • Leczenie w ramach badań klinicznych • DA AML z FLT3+: • x	Ogółem: • AraC + amsakryna + etopozyd • AraC + MIT • HD AraC AML z FLT3+: • x	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	• AlloHSCT w leczeniu konsolidującym	• x

Leczenie indukujące	Leczenie konsolidujące	Leczenie podtrzymujące	Przeszczep komórek krwiotwórczych	Terapie niezalecane
NCCN 2018 [31]				
Ogółem: • Leczenie w ramach badań klinicznych • AraC + DNR/ID (kat.1**) • DAC (kat 2A**) • HD AraC + DNR/ID (kat 1 w przypadku pacjentów ≤45 r.ż. i kategoria 2B** dla pozostałych grup) • HD AraC + FL + ID + G-CSF (kat. 2B**) AML z FLT3+: • DA + MIDO (kat. 2A**)	Ogółem: • Kontynuacja leczenia w ramach badań klinicznych • HD AraC (kat. 1**) AML z FLT3+: • HD AraC + MIDO (kat. 2A**)	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	• AlloHSCT w leczeniu konsolidacyjnym	• x
AHS HTT 2018 [64]				
Ogółem: • AraC + ID/DNR, • HD AraC + FL + G-CSF[e], • MIT + etopozyd[e,f] • HD AraC + MIT + etopozyd[f] • HD AraC + FL + ID + G-CSF[f] • HD AraC[f] AML z FLT3+: • Leczenie w ramach badań klinicznych • DA + MIDO	Ogółem: • HD AraC AML z FLT3+: • HD AraC + MIDO	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	• AlloHSCT w leczeniu konsolidującym	• x
CCO 2016 [65, 66]				
Ogółem: • AraC + DNR/ID/MIT • HD AraC + DNR/ID/MIT • GO (3 mg/m2) + AraC + DNR/ID/MIT AML z FLT3+: • x	Ogółem: • AraC + DNR/ID/MIT • HD AraC + DNR/ID/MIT AML z FLT3+: • x	Ogółem: • x AML z FLT3+: • x	• AlloHSCT	• CL • FL • Klofarabina • DA + etopozyd • G-CSF/ interleukina-11/ cyklosporyna A/ valspodar/ zosuquidar

*Z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.
**Przedstawiono siłę rekomendacji, o ile była zawarta w dokumencie źródłowym: oznaczenie kat 1. (NCCN) lub 1A (ESMO) oznacza silną rekomendacje z wysokim poziomem dowodów naukowych; kat 1B (ESMO) oznacza silną lub umiarkowaną rekomendację z umiarkowanymi dowodami naukowymi; kat. 2A (ESMO) silną rekomendację z umiarkowanymi dowodami kat 2B (ESMO) – umiarkowaną rekomendację, z umiarkowanymi dowodami naukowymi;
a) Należy rozważyć wskazanie do alloHSCT w pierwszej całkowitej remisji po stwierdzeniu innych niekorzystnych czynników rokowniczych takich jak: m. in obecność mutacji FLT3 (FLT3-ITD).
b) Organizacja NICE zaleca podawanie AZA pacjentom, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych układu krwiotwórczego i posiadają 20–30% komórek blastycznych w szpiku oraz dysplazję wieloliniową zgodnie z klasyfikacją WHO, bez podziału na wiek.
c) Schemat alternatywny, zalecany jako leczenie ratunkowe prowadzone przed wykonaniem przeszczepu.
d) W wytycznych organizacji LC nie uwzględniono podziału na fazy leczenia. Zalecane terapie zostały ujęte w tabeli jako leczenie indukujące.
e) Zalecane w przypadku znacznej niewydolności lewej komory serca.
f) Schemat alternatywny, zalecany przy braku uzyskania ca kowitej remisji w wyniku zastosowania jednego cyklu leczenia indukującego.