



IGNORANTIA NOCET

Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

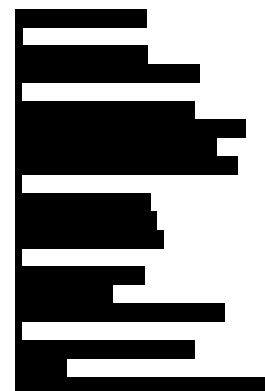
Wykonawca:



Przygotowano dla:
Pfizer Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 05.03.2020 r.

Osoby do kontaktu:



W dniu 05.03.2020 r. analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie [REDACTED]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Wybór i opis komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; ⊗ Opis kierunków analiz.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola merytoryczna opisu ankiet i komparatorów.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola merytoryczna problemu zdrowotnego, wytycznych, interwencji oraz efektów zdrowotnych.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola merytoryczna wytycznych.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis rekomendacji finansowych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	16
2. Metodyka.....	16
3. Problem zdrowotny	17
3.1. Wybór populacji docelowej.....	17
3.2. Definicja	18
3.3. Etiologia i patogenezę	20
3.4. Rozpoznawanie.....	21
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	24
3.5.1. Monitorowanie choroby	28
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	29
3.6.1. Obciążenie chorobą	31
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	32
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	33
3.7.2. Rekomendacje finansowe	61
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	84
4. Interwencja – gemtuzumab ozogamycyny.....	86
5. Komparatory	93
5.1. Charakterystyka wybranych komparatorów	95
6. Efekty zdrowotne.....	100

7. Rodzaj i jakość dowodów	105
8. Kierunki analiz	105
8.1. Analiza kliniczna.....	105
8.2. Analiza ekonomiczna	107
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	108
9. Załączniki	110
	
	
	
	
	
	
9.3. Skale stosowane w określaniu czynników rokowniczych u chorych na AML.....	143
9.4. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</i>	146
10. Spis tabel	147
11. Bibliografia.....	149

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADC	ang. <i>antibody-drug conjugate</i> – koniugat przeciwciało-lek
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AIAT	aminotransferaza alaninowa
allo-HCT/HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation / hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych / krwiotwórczych komórek macierzystych
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza zasadowa
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AML-MRC	ang. <i>acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes</i> – ostra białaczka szpikowa ze zmianami związanymi z mielodysplazją
AML-NOS	ang. <i>acute myeloid leukemia not otherwise specified</i> – ostra białaczka szpikowa o nieokreślonej specyfikacji cytogenetycznej
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APL	ang. <i>acute promyelocytic leukemia</i> – ostra białaczka promielocytowa
AraC	cytarabina
ASMR	fr. <i>amélioration du service médical rendu</i> – poprawa rzeczywistych korzyści klinicznych
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
auto-HCT/HSCT	ang. <i>autologous hematopoietic cell transplantation / hematopoietic stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych / krwiotwórczych komórek macierzystych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CALGB	ang. <i>Cancer and Leukemia Group B</i> – grupa ds. nowotworów i białaczek
CBF	ang. <i>core binding factor</i> – czynnik wiążący rdzeń
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CD	ang. <i>clusters of differentiation</i> – antygeny różnicowania
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLA	ang. <i>cladribine</i> – kladrybina
CLAG-M	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu kladrybiny, cytarabiny, filgrastimu i mitoksantronu

Skrót	Rozwinięcie
cMPO	ang. <i>cytoplasmic myeloperoxidase</i> – cytoplazmatyczna mieloperoksydaza
CR	ang. <i>complete remission</i> – całkowita remisja
CRi	ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną
CR MRD-	ang. <i>complete remission without minimal residual disease</i> – całkowita remisja bez wykrywalnej choroby resztkowej
CRp	ang. <i>complete remission with incomplete platelet recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi
DIC	ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i> – zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DNR	daunorubicyna
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń
ELN	ang. <i>European LeukemiaNet</i> – Europejska Sieć Białaczkowa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FAB	ang. <i>French-American-British</i> – klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska ostrej białaczki szpikowej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja Żywności i Leków
FDP	ang. <i>fibrinogen degradation product</i> – produkt degradacji fibrynogenu
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
FLAG-IDA	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu fludarabiny, dużych dawek cytarabiny, czynników wzrostu kolonii granulocytów oraz idarubicyny
G-CSF	ang. <i>granulocyte-colony stimulating factors</i> – czynniki wzrostu kolonii granulocytów
GGN	górna granica normy
GM-CSF	ang. <i>granulocyte-macrophage-colony stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów
GO	gemtuzumab ozogamycyny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCT	ang. <i>hematopoietic cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek krwiotwórczych
HCT-CI	ang. <i>Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index</i> – indeks chorób dodatkowych stosowany m.in. w transplantologii
HiDAC	ang. <i>high-dose cytarabine</i> – duże dawki cytarabiny
HLA	ang. <i>human leukocyte antigens</i> – ludzkie antygeny leukocytarne
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – zależna od zdrowia jakości życia
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Skrót	Rozwinięcie
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDA	idarubicyna
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina klasy G
i.v.	łac. <i>in venam</i> – dożylnie
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MDR1	ang. <i>multidrug resistance 1 gene</i> – gen oporności wielolekowej-1
MDS	ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> – zespół mielodysplastyczny
MFC	ang. <i>multiparameter flow cytometry</i> – wieloparametrowa cytometria przepływowa
MLFS	ang. <i>morphologic leukemia-free state</i> – stan morfologiczny wolny od białaczki
MPAL	ang. <i>mixed phenotype acute leukemia</i> – ostre białaczki o mieszanym fenotypie
MPN	ang. <i>myeloproliferative neoplasm</i> – nowotwór mieloproliferacyjny
MRC	ang. <i>Medical Research Council</i> – Rada Badań Medycznych
MRD	ang. <i>minimal/measurable residual disease</i> – minimalna/mierzalna choroba resztkowa
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOVE	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu mitoksantronu i etopozydu
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PR	ang. <i>partial remission</i> – częściowa remisja
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
qPCR	ang. <i>real-time quantitative polymerase chain reaction</i> – łańcuchowa reakcja polimerazy z analizą ilościową w czasie rzeczywistym
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RT-PCR	ang. <i>reverse-transcriptase polymerase chain reaction</i> – odwrotna transkryptaza z reakcją łańcuchowej polimerazy
SD	ang. <i>stable disease</i> – choroba stabilna
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SMR	fr. <i>service médical rendu</i> – rzeczywista korzyść kliniczna
SOS	ang. <i>sinusoidal obstruction syndrome</i> – zespół niewydolności zatokowej wątroby
SWOG	ang. <i>South-West Oncology Group</i> – Południowo-Zachodnia Grupa Onkologiczna

Skrót	Rozwinięcie
TLS	ang. <i>tumour lysis syndrome</i> – zespół rozpadu guza
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VOD	ang. <i>veno-occlusive disease</i> – choroba wenookluzyjna wątroby
WBC	ang. <i>white blood cells</i> – liczba białych krwinek
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Mylotarg® (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) z ekspresją antygenu CD33 (ang. *clusters of differentiation* – antygeny różnicowania) *de novo*¹, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukemia*) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);

¹ biorąc pod uwagę podłoże rozwoju choroby, AML można podzielić na trzy różne typy:

- ⊗ *de novo* – niepoprzedzona wcześniej występującym zaburzeniem hematologicznym, AML rozwinęła się jako schorzenie pierwotne;
 - ⊗ wtórna – rozwój AML był poprzedzony zespołem mielodysplastycznym lub nowotworem mieloproliferacyjnym;
 - ⊗ związana z terapią – AML rozwinęła się wtórnie do terapii cytotoksycznych i radioterapii
-

- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

POPULACJA

Populacja docelowa dla produktu leczniczego Mylotarg® została określona na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Mylotarg®*. Stanowią ją chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PROBLEM ZDROWOTNY

Ostre białaczki szpikowe są heterogenną grupą nowotworów. Klasyfikacja opiera się na cechach morfologicznych, cytogenetycznych, molekularnych i immunofenotypowych, które wraz z podstawowymi cechami chorego, takimi jak wiek i stan sprawności, mają wpływ na rokowanie i dobór zaleceń terapeutycznych.

W przebiegu choroby dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy AML mogą wynikać także z zajęcia narządów przez nacieki blastów i tworzenia się pozaszpikowych ognisk choroby. Choroba manifestuje się głównie poprzez zmęczenie, duszność, zaburzone gojenie się ran, infekcje i krwawienia.

Jak w przypadku większości chorób nowotworowych, jednoznaczna przyczyna AML nie jest dotychczas poznana, chociaż wyodrębniono wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe (promieniowanie jonizujące, ekspozycja na benzen, niektóre inne związki chemiczne lub chemioterapeutyki itp.), czy genetyczne. Ponadto, AML częściej występuje u mężczyzn i osób starszych (średni wiek w momencie diagnozy wynosi ok. 65 lat).

AML rozwija się niezwykle szybko, a nieleczona doprowadza do zgonu chorego w ciągu kilku miesięcy od rozpoznania. Choroba ta cechuje się szczególnie złym rokowaniem i znacznym obciążeniem chorych, ich rodzin i opiekunów. Poza uciążliwymi objawami, do obniżenia jakości życia przyczyniają się także czynniki emocjonalne i finansowe, w tym strach przed nawrotem choroby u chorych, którzy uzyskali remisję.

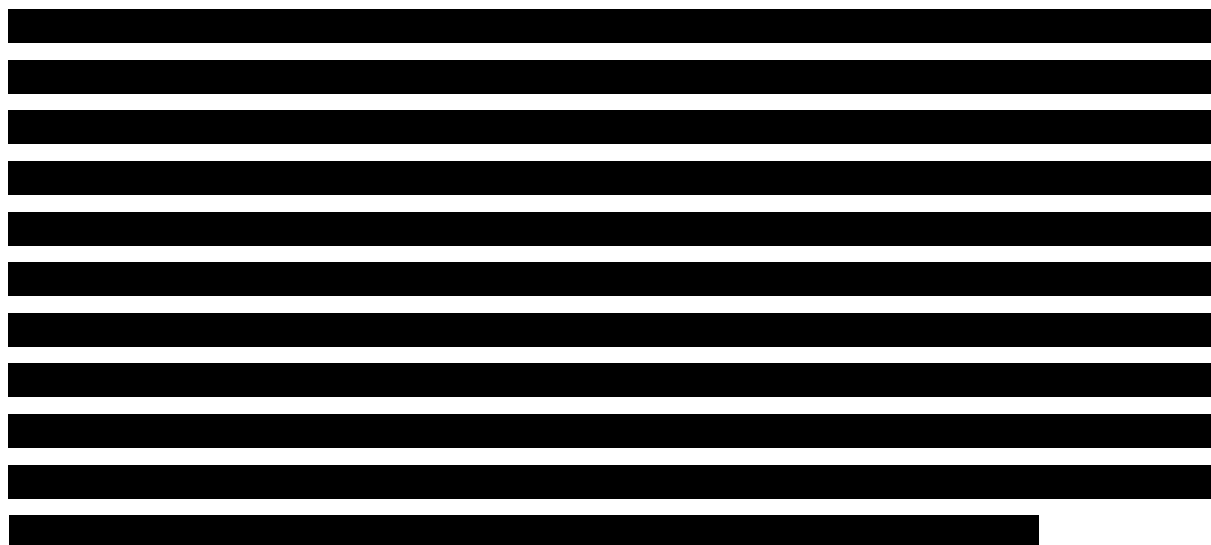
AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Po ustaleniu dokładnego rozpoznania, czynników ryzyka i chorób współistniejących należy dobrać odpowiednią terapię, która zapewni największą szansę na wyleczenie przy najmniejszym ryzyku dla chorego. Leczenie indukujące ma na celu doprowadzenie do remisji laboratoryjnej i klinicznej. Celem leczenia poremisyjnego (konsolidującego) jest eliminacja choroby resztkowej i zapobieganie wczesnym nawrotom.

Standardowo w ramach leczenia indukującego stosuje się tzw. schemat 7 + 3, tj. cytarabinę (AraC) stosowaną przez 7 dni w skojarzeniu z antracykliną (daunorubicyną (DNR) lub idarubicyną (IDA)) stosowaną przez 3 dni. U wybranych chorych wytyczne zalecają dodanie do tego schematu kladrybiny lub leku ukierunkowanego na zmiany molekularne (w tym GO u chorych z ekspresją antygenu CD33 z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego).

Leczenie konsolidujące najczęściej opiera się na zastosowaniu dużych dawek AraC (HiDAC, ang. *high-dose cytarabine*) z ewentualnymi modyfikacjami. Możliwe jest także powtórne zastosowanie schematów zalecanych w ramach leczenia indukującego lub przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Zastosowanie innych niż wyżej wymienionych schematów terapeutycznych jest uzależnione głównie od wieku chorego, ryzyka cytogenetycznego lub chorób współistniejących.



Jak wskazują wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), mimo istotnego postępu w leczeniu AML 20-40% chorych nie uzyskuje remisji po 1 cyklu. Z kolei, u około 50-70% chorych, u których uzyskano całkowitą remisję, w ciągu 3 lat dochodzi do nawrotu. Czas trwania pierwszej remisji jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych.

Terapia ostrej białaczki szpikowej związana jest z dużym obciążeniem chorego. Wymaga długotrwałej hospitalizacji, a stosowane leki mogą powodować ciężkie działania niepożądane. **W ciągu ostatnich dziesięcioleci wprowadzono niewiele nowych opcji terapeutycznych, które mogłyby wpłynąć na poprawę stanu chorych, a oczekiwany czas przeżycia osób z AML nadal pozostaje na niskim poziomie, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w populacji wcześniej nieleczonych chorych na AML *de novo*.**

INTERWENCJA

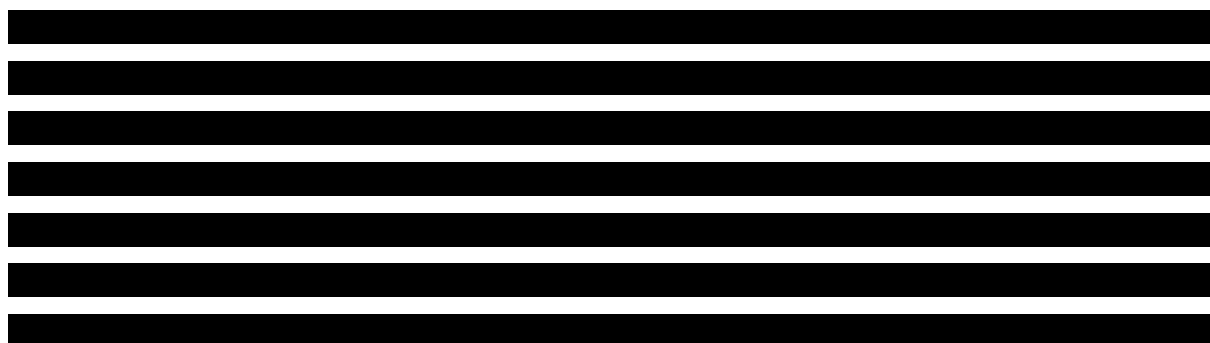
Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie gemtuzumab ozogamycyny stosowany w analizowanym wskazaniu w skojarzeniu z cytarabiną i daunorubicyną.

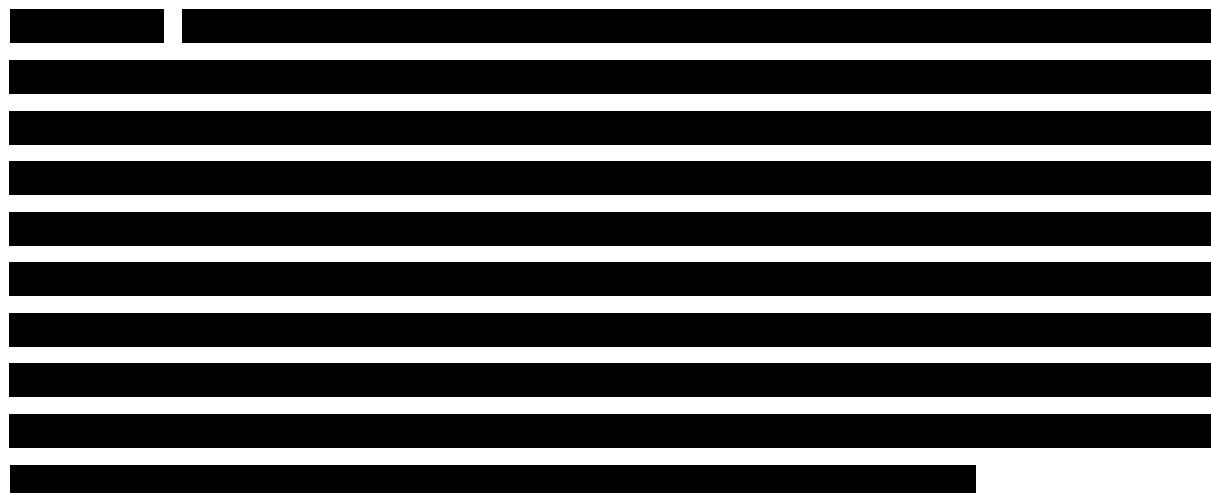
Gemtuzumab ozogamycyny (Mylotarg®) jest koniugatem przeciwciało-lek skierowanym przeciwko antygenowi CD33. Gemtuzumab jest humanizowaną immunoglobuliną klasy G podklasy 4, która swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD33. Przeciwciało wiąże się swoiście z antygenem CD33, zależnym od kwasu sialowego białkiem adhezyjnym występującym na powierzchni białaczkowych blastów szpikowych i niedojrzałych prawidłowych komórek linii mielomonocytowej, a nie na prawidłowych krwiotwórczych komórkach macierzystych. Niewielka cząsteczka, N-acetylo-gammakalicheamycyna, jest półsyntetycznym produktem naturalnym o właściwościach cytotoksycznych. Aktywność przeciwnowotworowa gemtuzumabu ozogamycyny polega na przyłączeniu się przeciwciała do CD33 na komórkach białaczkowych, wchłonięciu kompleksu przeciwciało-lek-CD33 przez komórkę, a następnie wewnątrzkomórkowej aktywacji kompleksu i uwolnieniu substancji cytotoksycznej zwanej kalicheamycyną, co ostatecznie prowadzi do dwuniciowych pęknięć DNA i w efekcie do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptotycznej śmierci komórki.

Lek należy stosować wyłącznie u chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej. U chorych, u których w wyniku leczenia indukującego produktem leczniczym Mylotarg® w skojarzeniu z AraC i DNR uzyskano całkowitą remisję, zaleca się zastosowanie do 2 cykli leczenia konsolidującego GO + AraC + DNR.

AML jest uważana za chorobę rzadko występującą, zatem w dniu 18 października 2000 r. lek Mylotarg® uznano za lek sierocy.

KOMPARATORY





Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.*

EFEKTY ZDROWOTNE

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu), przeżycia całkowitego chorych, odpowiedzi na leczenie (m.in. remisji, nawrotu choroby, obecności choroby resztkowej), jakości życia związanej ze zdrowiem oraz oceny profilu bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości,

których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa gemtuzumabu ozogamycyny w skojarzeniu z AraC i DNR względem wybranych komparatorów.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny) w skojarzeniu z AraC i DNR w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny) w skojarzeniu z AraC i DNR w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mylotarg® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać: analizę problemu decyzyjnego (APD), analizę kliniczną, analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na system ochrony zdrowia i opcjonalnie analizę racjonalizacyjną. Celem APD dla leku Mylotarg® (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) z ekspresją antygenu CD33 (ang. *clusters of differentiation* – antygeny różnicowania) *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukemia*) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań)* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do poszczególnych analiz według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ metodyka włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3..1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla gemtuzumabu ozogamycyny stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) *Mylotarg*®, stanowią chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.

[Redacted text block]

Charakterystyka populacji docelowej jest zatem zgodna z *ChPL Mylotarg*®.

[Redacted text block]

² [Redacted footnote text]

3..2. Definicja

Białaczki szpikowe stanowią heterogenną grupę chorób charakteryzujących się zajęciem krwi, szpiku i innych tkanek przez nowotworowe komórki wywodzące się z układu krwiotwórczego. Obejmują szerokie spektrum nowotworów, od tych, które nieleczone postępują wolno, do tych o przebiegu szybkim i prowadzących do śmierci. W oparciu o przebieg kliniczny przypadków nieleczonych opracowano tradycyjny podział na białaczki ostre i przewlekłe [Wetzler 2009].

Ostra białaczka szpikowa (ostra białaczka mieloblastyczna; ICD-10³: C92.0) jest grupą (obecnie ponad 20) zbliżonych chorób stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia chorych. AML to choroba wywodząca się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej (komórki wczesnych stadiów mielopoëzy). Komórka mieloidalna jest pierwszym potomkiem (mieloidalna komórka progenitorowa) komórki macierzystej szpiku kostnego, a w warunkach prawidłowych w efekcie jej podziałów powstają wszystkie rodzaje krwinek białych (oprócz limfocytów), a także erytrocyty i płytki krwi. W przebiegu AML dochodzi do klonalnej proliferacji (niekontrolowany proces mnożenia komórki mieloidalnej wskutek nabycia nieprawidłowych zmian w DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy)) i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych. Komórki te charakteryzują się znacznie dłuższym czasem przeżycia niż ich dojrzałe formy, są niewrażliwe na czynniki hamujące podziały i są zdolne do uwalniania się ze szpiku kostnego do krwi obwodowej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoëzy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii [Jędrzejczak 2015, Krawczyk 2017, PTOK 2013].

Ostra białaczka szpikowa z ekspresją antygenu CD33 charakteryzuje się obecnością białka o nazwie CD33 na komórkach nowotworowych. Fizjologicznie, ekspresja CD33 jest ograniczona do wczesnych, wieloliniowych progenitorowych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych), prekursorów mielomonocytów i bardziej dojrzałych komórek szpikowych, natomiast nie jest obecna na normalnych pluripotencjalnych hematopoetycznych komórkach macierzystych. Około 85-90% przypadków AML wykazuje ekspresję tego antygenu [Cowan 2013, De Propriis 2011, EMA 2018].

³ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych

Klasyfikacja AML opiera się na cechach morfologicznych, cytogenetycznych, molekularnych i immunofenotypowych, które wraz z podstawowymi cechami chorego, takimi jak wiek i stan sprawności, wpływa na wybór zaleceń terapeutycznych i uzyskiwane wyniki leczenia [EMA AR 2018].

Biorąc pod uwagę podłoże rozwoju choroby, AML można podzielić na trzy różne typy:

- ⊗ *de novo* – niepoprzedzona wcześniej występującym zaburzeniem hematologicznym, AML rozwinęła się jako schorzenie pierwotne;
- ⊗ wtórna (ang. *secondary AML*) – rozwój AML był poprzedzony zespołem mielodysplastycznym (MDS, ang. *myelodysplastic syndrome*) lub nowotworem mieloproliferacyjnym (MPN, ang. *myeloproliferative neoplasm*);
- ⊗ związana z terapią (ang. *therapy-related AML*) – AML rozwinęła się wtórnie do terapii cytotoksycznych i radioterapii [Martignoles 2018].

Powyzsza klasyfikacja nie odzwierciedla wysokiej heterogeniczności AML, ponieważ każda kategoria kliniczna obejmuje wiele różnych typów chorób o różnym rokowaniu i cechach molekularnych [Martignoles 2018].

Stosowany przez wiele lat podział ostrej białaczki szpikowej według klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (FAB, ang. *French-American-British*) dostarczał głównie informacji na temat morfologii komórek białaczkowych. Później został wzbogacony o badania cytochemiczne, które pozwoliły na bardziej precyzyjne określenie podtypu białaczki. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) łączy w sobie elementy klasyfikacji FAB oraz wyodrębnia różne pod względem biologicznym podtypy, które zostały sklasyfikowane w oparciu o cechy morfologiczne oraz zmiany cytogenetyczne i molekularne. Według tej klasyfikacji (najnowsza aktualizacja z 2016 r.), wyróżnia się sześć podtypów AML i pokrewnych nowotworów:

- ⊗ AML z powtarzalnymi zmianami genetycznymi;
- ⊗ AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją (AML-MRC, ang. *acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes*);
- ⊗ nowotwory mieloidalne związane z wcześniejszym leczeniem;
- ⊗ AML o nieokreślonej specyfikacji cytogenetycznej (AML-NOS, ang. *acute myeloid leukemia not otherwise specified*);

- ⊗ mięsak mieloidalny;
- ⊗ proliferacje mieloidalne związane z zespołem Downa [Martignoles 2018, Zmorzyński 2011].

3..3. Etiologia i patogeneza

Przyczyna AML nie jest dotychczas znana, chociaż wyodrębniono wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe (promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne itp.), czynniki genetyczne oraz leki co przedstawiono w poniższej tabeli [PTOK 2013].

Tabela 1.
Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia AML

Czynniki środowiskowe	Wrodzone defekty genetyczne	Zespoły niewydolności szpiku
Rozpuszczalniki (benzen) Promieniowanie jonizujące Palenie tytoniu Cytostatyki: leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy II Inne leki: chlorambucyl, fenylbutazon	Zespół Downa Zespół Blooma Zespół monosomii chromosomu 7 Zespół Klinefeltera (XXY) Zespół Turnera (X0) Nerwiakowókniakowatość Wrodzone zespoły dysmorficzne	Niedokrwistość Fanconiego Dyskeratoza wrodzona Zespół Shwachmana-Diamonda Małopłytkowość amegakariocytowa Zespół Blackfana-Diamonda Agranulocytoza Kostmanna Rodzinna anemia aplastyczna

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2013

Oprócz wymienionych powyżej, do czynników ryzyka zaliczyć można także obecność innych klonalnych chorób układu krwiotwórczego (np. MDS). Ponadto, AML częściej występuje u mężczyzn i osób starszych (średni wiek w momencie diagnozy wynosi ok. 65 lat) [CCS 2019].

Konsekwencją ekspozycji na czynniki leukemogenne jest kumulowanie się nabytych zaburzeń genetycznych (mutacji, rearanżacji, amplifikacji genów). Na podstawie badań na modelach zwierzęcych wysunięto hipotezę tak zwanych dwóch uderzeń (ang. *two-hit model*), dotyczącą liczby aberracji genetycznych w *loci* genów kontrolujących kluczowe dla komórki procesy. Wyniki badań wskazują, że do powstania transformacji białaczkowej niezbędne jest współistnienie mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału (klasa II) i w konsekwencji stymulującej proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki prekursorowej oraz aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów (klasa I), odpowiedzialnej za nieprawidłowe różnicowanie komórek. Jednakże ostatnie badania wykorzystujące techniki masowego równoległego sekwencjonowania pozwoliły na

identyfikację innej grupy mutacji, które nie należą do żadnej z ww. klas. W związku z tym nie zostały one jeszcze sklasyfikowane, jednak wykazano, że mutacje te promują głównie modyfikacje epigenetyczne [Lagunas-Rangel 2017, PTOK 2013].

3..4. Rozpoznawanie

Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych (mieloblastów i ich ekwiwalentów: monoblastów, promonocytów i megakarioblastów) w badaniu cytologicznym i immunofenotypowym szpiku lub krwi obwodowej. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8; 21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17) lub obecność mięsaka mieloidalnego, których stwierdzenie jest wystarczające do rozpoznania AML, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi. Rozpoznanie szczegółowe, potrzebne do wyboru leczenia, opiera się na badaniach cytogenetycznych i molekularnych [Hołowiecki 2018, PTOK 2013].

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, stężenia hemoglobiny i hematokrytu oraz najczęściej różnego stopnia małopłytkowość. Liczba krwinek białych jest zwykle podwyższona, jednakże u 40-50% chorych obserwuje się prawidłową leukocytozę lub leukopenię. Charakterystyczną cechą ostrej białaczki jest obecność tak zwanej przerwy białaczkowej (łac. *hiatus leucaemicus*) w rozmazie krwinek białych. Polega ona na występowaniu we krwi obwodowej komórek blastycznych i resztkowych dojrzałych granulocytów przy braku form o pośrednim stopniu dojrzałości. Bezwzględna liczba dojrzałych granulocytów we krwi jest znacznie zmniejszona (neutropenia) [PTOK 2013].

W celu diagnostyki osoczowych zaburzeń krzepnięcia mogących towarzyszyć białaczce (np. DIC, ang. *disseminated intravascular coagulation* – zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego) wskazane jest oznaczenie w każdym przypadku stężenia fibrynogenu, czasu kaolinowo-kefalinowego, czasu i wskaźnika protrombinowego oraz D-dimerów i/lub produktów degradacji fibrynogenu (FDP, ang. *fibrinogen degradation product*). Należy również ocenić wydolność wątroby i nerek, a także oznaczyć stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. W ostrych białaczkach przebiegających z wysoką leukocytozą często obserwuje się podwyższone stężenie kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny, a także zaburzenia elektrolitowe (hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia) mogące świadczyć o tak zwanym zespole lizy guza [PTOK 2013].

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania AML ma badanie cytologiczne szpiku kostnego. Trepanobiopsja szpiku (pobranie fragmentu kości) nie jest rutynowym badaniem, jednakże powinna być wykonana w przypadku braku możliwości uzyskania adekwatnego materiału do badania w biopsji aspiracyjnej (pobranie próbki szpiku), na przykład w tak zwanej punkcji suchej oraz w AML powstałej na tle MDS. Szpik kostny i krew obwodowa są poddawane ocenie morfologicznej, cytochemicznej, immunofenotypowej i genetycznej [Karlikowska 2017, PTOK 2013].

Analiza ekspresji szerokiego panelu antygenów jest konieczna do potwierdzenia podejrzenia AML, a także do prawidłowego rozróżnienia danego typu nowotworu. Minimalny panel markerów cytoplazmatycznych i powierzchniowych niezbędnych do diagnostyki AML i ostrych białaczek o mieszanym fenotypie (MPAL, ang. *mixed phenotype acute leukemia*) obejmuje:

- ⊗ markery prekursorowe: CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR (ang. *human leukocyte antigens* – ludzkie antygeny leukocytarne; HLA-DR zaliczany jest do HLA klasy II);
- ⊗ markery granulocytarne: CD13, C15, CD16, CD33, CD65, cMPO (ang. *cytoplasmic myeloperoxidase* – cytoplazmatyczna mieloperoksydaza);
- ⊗ markery monocytowe: CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36, NG2 homolog, lizozym;
- ⊗ markery megakariocytowe: CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIIa), CD42(gp1b);
- ⊗ markery erytroidalne: CD235a (GfA) [PTOK 2013].

W ostatnich latach cytometria przepływowa coraz częściej jest wykorzystywana także do oceny minimalnej/mierzalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal/measurable residual disease*) [PTOK 2013].

Ocena anomalii genetycznych klonu białaczkowego za pomocą klasycznej cytogenetyki, analizy metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub metod molekularnych jest bardzo ważnym elementem diagnostyki AML. Zarówno szpik kostny, jak i krew obwodowa powinny być zabezpieczone do badań molekularnych metodą odwrotnej transkryptazy z reakcją łańcuchowej polimerazy (RT-PCR, ang. *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*). W konwencjonalnej analizie cytogenetycznej tak zwaną metodą prążkową aberracje chromosomalne stwierdza się u około 55% chorych. Technikę FISH coraz częściej wykorzystuje się jako metodę uzupełniającą klasyczną cytogenetykę metodą prążkową. Pozwala ona na identyfikację chromosomów markerowych, translokacji złożonych lub ukrytych oraz aberracji liczbowych. Ponadto

umożliwia wykrycie powtarzalnych aberracji genetycznych (AML1-ETO; CBF-MYH11, MLL i EVI1) lub delecji chromosomu 5q i 7q. Badania molekularne są przydatne do szybkiego potwierdzenia obecności znanych genów fuzyjnych (RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, PML-RARA, MLLT3-MLL, DEK-NUP214) oraz identyfikacji nowych, istotnych rokowniczo mutacji somatycznych (np. FLT3-ITD, NPM1, CEBPA, c-KIT) u chorych z prawidłowym kariotypem [PTOK 2013].

W ramach diagnostyki AML, odpowiednie przeprowadzenie badań podmiotowych (wywiad lekarski) i przedmiotowych (badań fizykalnych) może umożliwić identyfikację specyficznych objawów AML (zostały one opisane w rozdziale 3.5), czy określenie predyspozycji chorego do wystąpienia nowotworu (choroba nowotworowa w wywiadzie rodzinnym, ekspozycja na czynniki ryzyka rozwoju AML). Ponadto, u wybranych chorych może być także konieczne wykonanie badań obrazowych, takich jak rentgenografia klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej, czy echokardiografia u chorych z podejrzeniem lub czynnikami ryzyka choroby serca. Ponadto, w razie podejrzenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) koniecznym może być wykonanie nakłucia lędźwiowego [Hołowiecki 2018, Wetzler 2009].

Szczegółowy opis badań podmiotowych i przedmiotowych wykonywanych w diagnostyce AML przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Badania podmiotowe i przedmiotowe w diagnostyce AML

Badania podmiotowe i przedmiotowe w diagnostyce AML	
Badanie podmiotowe	Badanie przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ narastające uczucie zmęczenia i zmniejszona tolerancja wysiłku; ⊗ wydłużone krwawienie lub krwawienie z nietypowych miejsc (DIC, małopłytkowość); ⊗ gorączka lub nawracające infekcje (granulocytopenia); ⊗ ból głowy, zaburzenia widzenia, nieogniskowe zmiany neurologiczne (białaczka OUN lub krwawienie); ⊗ brak apetytu (splenomegalia); ⊗ AML w wywiadzie rodzinnym (zespoły: Fanconiego, Blooma, Kostmanna, ataksja-teleangiektazja); ⊗ choroba nowotworowa w wywiadzie (ekspozycja na leki alkilujące, promieniowanie jonizujące, inhibitory topoizomerazy II); ⊗ narażenie zawodowe (promieniowanie jonizujące, benzen, produkty ropy naftowej, farby, nikotyna, pestycydy). 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ stan ogólny (czynnik prognostyczny); ⊗ wybroczyny i sączenie krwi z cewników naczyniowych (DIC, prawdopodobieństwo APL); ⊗ gorączka i tachykardia (cechy infekcji); ⊗ obrzęk brodawki, nacieki siatkówki, uszkodzenie nerwów czaszkowych (białaczka OUN); ⊗ słabe uzębienie, ropnie okołozębowe; ⊗ przerost dziąseł (nacieki białaczkowe, najczęściej w białaczce monocytowej); ⊗ nacieki skórne lub guzki (nacieki białaczkowe, najczęściej w białaczce monocytowej); ⊗ limfadenopatia, splenomegalia, hepatomegalia; ⊗ ból pleców, osłabienie kończyn dolnych (mięsak granulocytowy kręgosłupa, najbardziej prawdopodobna t(8;21))

Źródło: opracowanie własne na podstawie Wetzler 2009

Różnicowanie

W rozpoznaniu różnicowym u chorych z AML należy uwzględnić: inne nowotwory przebiegające z zajęciem szpiku i krwi obwodowej (w tym ostrą białaczkę limfoblastyczną), MDS, nowotwory mieloproliferacyjne, przerzuty nowotworowe do szpiku przebiegające z obecnością mieloblastów i erytroblastów we krwi obwodowej, anemię aplastyczną, odczyn białaczkowy w przebiegu zakażeń (w tym zwłaszcza w gruźlicy przebiegającej z wysoką leukocytozą i odmłodzeniem obrazu krwinek białych), choroby infekcyjne (w tym wrzodziejące zapalenie gardła i migdałków, anginę Plaut-Vincenta, ostrą agranulocytozę, mononukleozę zakaźną) [PTOK 2013].

3..5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Najważniejsze objawy kliniczne AML są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości, neutropenii oraz spowodowanych chorobą dysfunkcji leukocytów. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do OUN. Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu DIC. Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej [PTOK 2013, Wetzler 2009].

Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych wynikających z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy, czy objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych [PTOK 2013].

Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych mogą się objawiać naciekami skórnymi (płaskie lub drobnoguzkowe), przerostem dziąseł, naciekami w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia), białaczkowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (łac. *meningitis leucaemica*) lub neurologicznymi objawami ogniskowymi w OUN albo w innych tkankach [PTOK 2013].

Do innych, mniej specyficznych, objawów AML zalicza się zmniejszenie masy ciała, poty, bóle kostne. W badaniu przedmiotowym skóry i błon śluzowych stwierdza się objawy niedokrwistości (bładość) i skazy krwotocznej (punkcikowate wybroczyny, podbiegnięcia krwawe). Na błonach śluzowych jamy ustnej dość często występują naloty grzybicze lub drobne nadżerki (tzw. owrzodzenia neutropeniczne) [PTOK 2013].

Przebieg naturalny AML jest ciężki. W przypadku braku terapii, choroba może ostatecznie prowadzić do śmiertelnych powikłań, głównie infekcyjnych i krwotocznych, a także powstałych wskutek naciekania narządów, które mogą rozwinąć się w ciągu roku od rozpoznania AML. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące, całkowitą remisję (CR, ang. *complete remission*) uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60-85% chorych w ciągu 2-3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna [Kumar 2011, PTOK 2013].

Czynniki rokownicze

Czynniki rokownicze można podzielić następująco:

- ⊕ czynniki zależne od chorego:
 - ⊗ stan ogólny chorego – określany np. na podstawie skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – grupa badawcza zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych), nazywanej też skalą Zubroda, czy skalą WHO, przedstawionej w załączniku (rozdział 9.3, tabela 14);
 - ⊗ wiek (≤60 lat vs. >60 lat) – wiek w momencie rozpoznania należy do najważniejszych czynników prognostycznych. Zaawansowany wiek związany jest z gorszą prognozą, głównie w odniesieniu do przeżycia przez chorych

terapii indukcyjnej. Wiek może także wpływać na wynik leczenia z tego powodu, że AML u ludzi starszych charakteryzuje się odmienną biologią. Komórki białaczkowe u ludzi starszych częściej wykazują ekspresję CD34 i zależnej od genu MDR1 (ang. *multidrug resistance 1 gene* – gen oporności wielolekowej-1) pompy powodującej wypływ cytostatyków oraz oporność na leki pochodzenia naturalnego, takie jak antracykliny. Z każdą kolejną dekadą życia wzrasta odsetek chorych wykazujących oporność na leczenie. Co istotne, wiek jest jednym z, ale nie najważniejszym kryterium branych pod uwagę przy wyborze terapii AML i nie powinien być jedynym czynnikiem decydującym o doborze terapii;

- ⊗ choroby współistniejące – oceniane według zaadaptowanego z transplantologii indeksu chorób dodatkowych HCT-CI (ang. *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index*), który przedstawiono w załączniku (rozdział 9.3, tabela 15);
- ⊗ czynniki zależne od klonu białaczkowego:
 - ⊗ anomalie cytogenetyczne – określone według SWOG (ang. *South-West Oncology Group* – Południowo-Zachodnia Grupa Onkologiczna), przedstawione w załączniku (rozdział 9.3, tabela 16);
 - ⊗ anomalie molekularne – przedstawione w załączniku (rozdział 9.3, tabela 17) [ELN 2017, PTOK 2013, Wetzler 2009].

Analiza materiału klinicznego dużych grup kooperacyjnych (SWOG/ECOG, MRC (ang. *Medical Research Council* – Rada Badań Medycznych), CALGB (ang. *Cancer and Leukemia Group B* – grupa ds. nowotworów i białaczek) pozwoliła na zaproponowanie podziału chorych na AML na trzy grupy ryzyka cytogenetycznego w zależności od znaczenia prognostycznego stwierdzanych zmian chromosomalnych. Ponadto, do oceny ryzyka wykorzystuje się także klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ekspertów ELN (ang. *European LeukemiaNet* – Europejska Sieć Białaczkowa) [ELN 2017, Kata 2011, PTOK 2013]. Najważniejsze metody oceny grup ryzyka na podstawie klasyfikacji cytogenetyczno-molekularnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Ocena ryzyka AML na podstawie klasyfikacji cytogenetyczno-molekularnych według SWOG/ECOG, MRC i ELN 2017

Rokowanie	Zaburzenia genetyczne		
	Klasyfikacja SWOG/ECOG	Klasyfikacja MRC	Klasyfikacja ELN 2017
Korzystne	t(15;17) – z jakąkolwiek inną aberracją inv(16)/t(16;16)/del(16q) – z jakąkolwiek inną aberracją t(8;21) - bez del(9q) lub złożonego kariotypu	analogiczne jak SWOG/ECOG z wyjątkiem: t(8;21) – z jakąkolwiek inną aberracją	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 kariotyp prawidłowy z mutacją NPM1 bez FLT3-ITD lub z FLT3-ITD ^{niski*} kariotyp prawidłowy z bialleliczną mutacją CEBPA
Pośrednie	+8, -Y, +6, del(12p) normalny kariotyp	analogiczne jak SWOG/ECOG z wyjątkiem: zmiany w 11q23, del(9q), del(7q) – bez innych zmian złożony kariotyp (≥3 zmiany, ale <5 zmian) wszystkie zmiany o nieokreślonym znaczeniu prognostycznym	kariotyp prawidłowy z mutacją NPM1 z FLT3-ITD ^{wysoki*} dziki typ NPM1 bez FLT3-ITD lub z FLT3-ITD ^{niski*} (bez zaburzeń genetycznych zaklasyfikowanych jako niekorzystne) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
Niekorzystne	-5/del(5q), -7/del(7q) t(8;21) z del(9q) lub złożonym kariotypem inv(3q), zmiany 11q23, 20q21q, del(9q), t(6;9) t(9;22), zmiany 17p złożony kariotyp (≥3 zmiany)	analogiczne jak SWOG/ECOG z wyjątkiem: złożony kariotyp (≥5 zmian)	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); rearanżacje KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 lub del(5q); -7; -17/abn(17p) Złożony kariotyp**, kariotyp monosomalny*** dziki typ NPM1 i FLT3-ITD ^{wysoki*} Mutacja RUNX1 Mutacja ASXL1 Mutacja TP53

*stosunek FLT3-ITD do FLT3 normalnego <0,5 (niski) lub ≥0,5 (wysoki)

**≥3 niezależne aberracje cytogenetyczne, bez 1 z nawracających translokacji lub inwersji wskazanych przez WHO

***obecność 1 pojedynczej monosomii (z wyłączeniem utraty X lub Y) w połączeniu z co najmniej 1 dodatkową monosomią lub strukturalną nieprawidłowością chromosomów (z wyłączeniem czynnika wiążącego rdzeń (CBF, ang. *core binding factor*))

Źródło: opracowanie własne na podstawie AHS 2018, ELN 2017, Fornagiel 2013

3..5.1. Monitorowanie choroby

Kontrolne badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badania morfologii krwi obwodowej z obrazem odsetkowym leukocytów należy wykonać co 1-3 mies. przez pierwsze 2 lata, później co 3-6 mies. przez kolejne 3 lata. Można też monitorować MRD. W razie nieprawidłowości w morfologii krwi należy wykonać biopsję aspiracyjną szpiku [Hołowiecki 2018].

Kryteria odpowiedzi na leczenie

U chorych poddanych terapii indukującej, ocenę odpowiedzi przeprowadza się zazwyczaj po 21-28 dniach lub później, jeśli istnieją objawy opóźnionej regeneracji [PTOK 2013]. Kryteria odpowiedzi na leczenie uściślone przez ekspertów ELN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Kryteria odpowiedzi na leczenie w AML według ELN 2017

Kryterium	Definicja
Całkowita remisja bez wykrywalnej choroby resztkowej (CR MRD-)	W przypadku oceny leczenia wstępnego, CR z wynikiem negatywnym pod kątem występowania markera genetycznego w qPCR (ang. <i>real-time quantitative polymerase chain reaction</i> – łańcuchowa reakcja polimerazy z analizą ilościową w czasie rzeczywistym) lub CR z wynikiem negatywnym w wieloparametrowej cytometrii przepływowej (MFC, ang. <i>multiparameter flow cytometry</i>). <u>Komentarz:</u> czułości testów różnią się w zależności od markera i zastosowanej metody, dlatego należy przedstawić zastosowany test i jego czułość; analizy powinny być wykonywane w doświadczonych laboratoriach (diagnostyka centralna)
Całkowita remisja (CR)	Odsetek blastów w szpiku <5%, brak krążących blastów i blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, ANC (ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1 000/ μ l), płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ (100 000/ μ l) <u>Komentarz:</u> MRD+ lub nieznanne
Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	Wszystkie kryteria CR, z przetrwałą neutropenią (<1,0 x 10 ⁹ /l (1 000/ μ l)) lub małopłytkowością (<100 x 10 ⁹ /l (100 000/ μ l))
Stan morfologiczny wolny od białaczki (MLFS)	Odsetek blastów w szpiku <5%, brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna <u>Komentarz:</u> szpik nie powinien być jedynie "aplastyczny"; należy zliczyć co najmniej 200 komórek lub komórkowość powinna wynosić co najmniej 10%
Częściowa remisja (PR)	Wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie blastów w szpiku do 5-25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o przynajmniej 50% <u>Komentarz:</u> dotyczy głównie badań klinicznych I i II fazy
Choroba pierwotnie oporna na leczenie	Brak CR lub CRi po 2 cyklach intensywnego leczenia indukującego, za wyjątkiem chorych, u których odnotowano zgon w aplazji lub zgon z nieustalonej przyczyny

Kryterium		Definicja
Zgon w aplazji		Zgon po ≥ 7 dniach od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem (w ciągu 7 dni od zgonu) bez przetrwałej białaczki
Zgon z nieustalonej przyczyny		Zgon przed zakończeniem terapii lub < 7 dni od jej zakończenia, lub ≥ 7 dni od zakończenia indukcji bez blastów we krwi, lecz bez badania szpiku
Kryteria odpowiedzi w badaniach klinicznych		
Choroba stabilna (SD)		Brak CR MRD-, CR, CRi, PR, MFLS i brak spełnienia kryteriów PD Komentarz: Czas trwania SD powinien wynosić co najmniej 3 mies.
Progresja choroby (PD)		Dowody na zwiększenie odsetka blastów w szpiku kostnym i/lub zwiększenie bezwzględnej liczby blastów we krwi: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ $> 50\%$ wzrost odsetka blastów w szpiku względem wartości początkowych (w przypadku początkowej obecności blastów wynoszącej $< 30\%$, wymagany jest minimalny wzrost o 15%; lub utrzymujący się odsetek blastów na poziomie $> 70\%$ przez co najmniej 3 miesiące; bez co najmniej 100% poprawy ANC do poziomu bezwzględnego ($> 0,5 \times 10^9/l$ ($500/\mu l$) i/lub liczba płytek krwi $> 50 \times 10^9/l$ ($50\ 000/\mu l$) bez transfuzji)) lub; ⊗ $> 50\%$ wzrost blastów we krwi obwodowej (WBC (ang. <i>white blood cells</i> – liczba białych krwinek) \times % blastów) do $> 25 \times 10^9/l$ (bez obecności zespołu różnicowania**) lub; ⊗ rozwój białaczki pozaszpikowej. <p><u>Komentarz:</u> kategoria ta ma głównie zastosowanie u starszych chorych, u których zastosowano celowane terapie o niskim natężeniu lub jako monoterapie w ramach badań klinicznych. Ogólnie przyjmuje się, że powinny być zastosowane co najmniej 2 cykle nowego leku. Niektóre protokoły mogą wymagać zwiększenia blastów w 2 kolejnych ocenach szpiku w odstępie co najmniej 4 tygodni; data progresji powinna być wtedy określona na dzień pierwszej obserwacji. PD zwykle towarzyszy spadek ANC i płytek krwi oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzję i obniżenie stanu sprawności lub nasilenie objawów</p>
Wznowa (nawrót)	Wznowa hematologiczna (po CR MRD-, CR, CRi)	Odsetek blastów w szpiku $\geq 5\%$ lub ponowne pojawienie się blastów we krwi, lub rozwój białaczki pozaszpikowej
	Wznowa molekularna (po CR MRD-)	W przypadku oceny leczenia wstępnego, ponownie wystąpienie MRD oceniane na podstawie qPCR lub MFC. <u>Komentarz:</u> należy określić zastosowany test, czułości i wartości odcięcia; analizy powinny być wykonywane w doświadczonych laboratoriach (diagnostyka centralna)

*CR MRD-, ang. *complete remission without minimal residual disease*; CRi, ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*; MFLS, ang. *morphologic leukemia-free state*; PR, ang. *partial remission*; SD, ang. *stable disease*; PD, ang. *progressive disease*

**w przypadku terapii prowadzących do wystąpienia zespołu różnicowania, wzrost blastów niekoniecznie musi wskazywać na PD

Źródło: opracowanie własne na podstawie ELN 2017 i PTOK 2013

3..6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zgodnie z wytycznymi EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), AML jest uważana za chorobę rzadką, tj. za schorzenie występujące u nie więcej niż 5 na 10 000 osób. W Europie roczna częstość występowania AML u dorosłych wynosi od 5 do 8

przypadków na 100 000 osób, a śmiertelność wynosi od 4 do 6 przypadków na 100 000 osób. Mediana wieku rozpoznania AML wynosi 67 lat, jednakże częstość występowania zwiększa się z wiekiem, z przewidywaną częstością od 15 do 25 przypadków na 100 000 chorych, którzy ukończyli 70. r.ż. [EMA 2013, EMA AR 2018].

Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia wskazuje, iż zapadalność rejestrowana na AML u dorosłych w roku 2014 wyniosła 1,6 tys. przypadków w Polsce, a współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 000 ludności – 4,1. Liczbę chorych na AML w Polsce oszacowano na 4,2 tys., a współczynnik chorobowości rejestrowanej w przeliczeniu na 100 000. wyniósł 10,9. W grupie chorych z rozpoznaniem AML w 2014 roku udział mężczyzn wynosił 53%, a kobiet 47%. Mediana wieku chorych sprawozdawanych z użyciem kodów AML wynosiła 65 lat (zakres 18-101 lat) i była podobna u kobiet (mediana 65 lata, zakres 18-98 lat) i u mężczyzn (mediana 64 lata, zakres 18-101 lat) [Budziszewska 2017].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3..6.1. Obciążenie chorobą

AML powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, wynikające z uciążliwych objawów choroby, a także społeczne i ekonomiczne, związane z kosztami terapii i opieką nad chorymi. Wynika to częściowo z heterogenicznego charakteru choroby, tj. zróżnicowanej prezentacji AML w zależności od wieku chorych, nieprawidłowości cytogenetycznych i molekularnych, co jest związane z koniecznością długotrwałej hospitalizacji, wysokim odsetkiem powikłań (głównie infekcji) i ewentualnie – potrzebą wykonania przeszczepu komórek macierzystych [Wiese 2018].

Mimo istniejących terapii, nadal istnieje potrzeba wdrożenia bardziej skutecznych, mniej toksycznych metod leczenia, ponieważ wielu chorych nie jest kandydatami do dostępnej terapii

⁴ [REDACTED]

indukcyjnej. AML charakteryzuje się występowaniem oporności na leczenie oraz wysokim odsetkiem nawrotów, dlatego tak ważne jest wprowadzenie terapii, które zredukują ich liczbę. Ponadto, AML częściej występuje u osób starszych. W tej grupie chorych stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące anomalie cytogenetyczne oraz fenotyp komórek białaczkowych wskazujący na oporność wielolekową, co często ogranicza zastosowanie intensywnej chemioterapii ze względu na niepewny stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem [Krug 2011, PTOK 2013, Sacks 2018, Wiese 2018].

W przypadku AML, istotna jest także kwestia obciążenia finansowego chorych i płatnika publicznego, tj. kosztów związanych z hospitalizacją podczas farmakoterapii, czy przeszczepieniem szpiku kostnego. Konieczność terapii i częstego monitorowania chorych oraz obecność objawów ograniczających ich prawidłowe funkcjonowanie, powoduje, iż chorzy nie są zdolni do pracy, a nierzadko wymagają stałej opieki z powodu choroby. Biorąc pod uwagę, iż po zakończeniu terapii indukcyjnej koszty związane z opieką ambulatoryjną, farmakoterapią, czy monitorowaniem chorych mogą zależeć od odpowiedzi na terapię indukcyjną, istotnym jest wprowadzenie skutecznego leczenia, które będzie sprzyjać obniżeniu kosztów związanych z terapią [Wiese 2018].

Występujące objawy oraz działania niepożądane chemioterapii powodują znaczny wpływ na jakość życia chorych. U chorych na AML obserwuje się zmęczenie, niezdolność do ciężkiej pracy, lęk i stres związane głównie z możliwością niepowodzenia terapii i zgonu. Chorym i ich opiekunom rzadko jest zapewnione wystarczające wsparcie psychospołeczne, co ma szczególnie istotne znaczenie zważając, że AML ma zwykle nagły początek i wymaga natychmiastowego leczenia. Chorzy, często osoby starsze, czują niepokój i bezradność, mają problemy z przetwarzaniem dużej ilości informacji dotyczących ich diagnozy i potencjalnych opcji leczenia. W związku z powyższym, istotnym jest zapewnienie chorym właściwej opieki farmakologicznej i psychologicznej, które mogą wpłynąć nie tylko na poprawę jakości życia chorych, ale i przebieg samej terapii [Wiese 2018].

Podsumowując, u chorych na AML *de novo* istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna zastosowania nowych opcji terapeutycznych, które wpłyną na poprawę przeżywalności chorych, zapobiegną lub opóźnią nawrót choroby oraz poprawią jakość życia [EMA AR 2018].

3..7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na AML przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 3.7.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, opisano wydane dla nich rekomendacje w Polsce i za granicą, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3..7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych opracowanych przez polskie i zagraniczne organizacje zajmujące się terapią chorych na AML.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na AML.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁵	Rok wydania	Cel
NCCN	2019	Leczenie chorych na AML
AHS	2018	
ELN	2017	
CCO	2016*	

*dokument ten został poddany weryfikacji w 2019 r., CCO wskazało, iż wymaga on aktualizacji i obecnie jest w trakcie przeglądu

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
-------------	-------------	-----

⁵ NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; AHS, ang. *Alberta Health Service* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; CCO, ang. *Cancer Care Ontario* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario

Po ustaleniu dokładnego rozpoznania, czynników ryzyka i chorób współistniejących należy dobrać odpowiednią terapię, która zapewni największą szansę na wyleczenie przy najmniejszym ryzyku dla chorego. Standardowe leczenie chorych na AML dzieli się na indukcję remisji (leczenie indukujące) i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne, konsolidujące/konsolidacyjne). Szczegółowe informacje na temat terapii GO (m.in. wskazań i dawkowania w ramach leczenia indukującego i konsolidującego) zamieszczono w rozdziale 4.

Leczenie indukujące

W ramach leczenia indukującego wytyczne zalecają terapię wielolekową mającą na celu zredukowanie masy komórek białaczkowych i przywrócenie normalnej hematopoezy, tzn. doprowadzenie do remisji laboratoryjnej i klinicznej. Zaleca się następujące schematy terapeutyczne:

Chorzy w wieku <60 lat:

- ⊗ schemat 7 + 3, tj. AraC stosowana przez 7 dni razem z antybiotykiem antracyklinowym (IDA (idarubicyna) lub DNR) przez 3 dni;
- ⊗ schemat 7 + 3 + kladrybina (CLA, ang. *cladribine*);
- ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC + DNR + GO – schemat zalecany przez NCCN u chorych z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego;
- ⊗ AraC + DNR + midostauryna – schemat zalecany u chorych z mutacją FLT3 (FLT3-ITD i FLT3-TKD);
- ⊗ HiDAC (ang. *high-dose cytarabine* – duże dawki cytarabiny) + IDA/DNR – schemat zalecany przez NCCN u chorych z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego);
- ⊗ FLAG-IDA (fludarabina + HiDAC + G-CSF (ang. *granulocyte-colony stimulating factors* – czynniki wzrostu kolonii granulocytów) + IDA) – schemat zalecany u chorych z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego według NCCN, natomiast

⁶ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

AHS rekomenduje schemat FLAG u chorych ze znaczną dysfunkcją lewej komory serca;

- ⊗ NOVE (mitoksantron + etopozyd) – AHS rekomenduje ten schemat u chorych ze znaczną dysfunkcją lewej komory serca.

Chorzy w wieku ≥60 lat:

- ⊗ schemat 7 + 3 (przy czym możliwe jest zastosowanie mitoksantronu zamiast DNR/IDA);
- ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC + DNR + GO (u chorych będących kandydatami do intensywnej terapii) lub GO w monoterapii (niebędący kandydatami do intensywnej terapii) – schematy zalecane przez NCCN;
- ⊗ AraC + DNR + midostauryna – schemat zalecany u chorych z mutacją FLT3 (FLT3-ITD i FLT3-TKD);
- ⊗ terapia niskodawkowa (AraC/decytabina/azacytydyna);
- ⊗ wenetoklaks + decytabina/azacytydyna/niskie dawki AraC – według NCCN schemat ten zaleca się chorym z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego będącymi kandydatami do intensywnej terapii lub chorzy niebędący kandydatami do intensywnej terapii;
- ⊗ glasdegib + niskie dawki AraC – według NCCN leczenie to jest zalecane u chorych nowozdiagnozowanych, w wieku ≥75 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi;
- ⊗ udział w badaniu klinicznym;
- ⊗ najlepsze leczenie wspomagające;
- ⊗ iwosidenib – zalecany przez NCCN u chorych z mutacją IDH1;
- ⊗ enasidenib – zalecany przez NCCN u chorych z mutacją IDH2;
- ⊗ terapia niskodawkowa (decytabina/azacytydyna) +/- sorafenib – schemat zalecany przez NCCN u chorych z mutacją FLT3-ITD.

Leczenie poremisyjne

Celem leczenia poremisyjnego jest eliminacja choroby resztkowej i zapobieganie wczesnym nawrotom. Brak jest jednego, powszechnie przyjętego standardu leczenia w ramach terapii konsolidującej. Leczenie uzależniane jest od rokowania chorego. Zalecane schematy obejmują:

Chorzy w wieku <60 lat:

- ⊗ HiDAC w 3-4 cyklach (niezalecane u chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym);
- ⊗ HiDAC w 1-2 cyklach +/- auto-HCT⁷ (ang. *autologous hematopoietic cell transplantation* – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych);
- ⊗ HiDAC + midostauryna – schemat zalecany u chorych z mutacją FLT3 (FLT3-ITD i FLT3-TKD);
- ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC + DNR + GO – zalecane według NCCN;
- ⊗ udział w badaniu klinicznym;
- ⊗ allo-HCT (ang. *allogeneic hematopoietic cell transplantation* – allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych) od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego.

Chorzy w wieku ≥60 lat:

- ⊗ AraC w średnich dawkach w 1-2 cyklach;
- ⊗ AraC + IDA/DNR;
- ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC + DNR + GO (u chorych w wieku <60 lat oraz chorych, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali intensywne leczenie) lub GO w monoterapii (chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali leczenie o niskiej intensywności, w przypadku uzyskania CR) – zalecane według NCCN;
- ⊗ AraC w średniej dawce + midostauryna – zalecane u chorych z mutacją FLT3 (FLT3-ITD i FLT3-TKD) stosujących wcześniej intensywną chemioterapię;
- ⊗ allo-HCT;
- ⊗ azacytydyna/decytabina;

⁷ w niniejszym opisie wytycznych klinicznych, terminy HCT (ang. *hematopoietic cell transplantation* – przeszczepienie komórek krwiotwórczych) i HSCT (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych) zastosowano zamiennie, mając jednak na uwadze, że autorzy wytycznych klinicznych rozróżniają te dwa terminy (jak wskazano w Tabeli 5). Zgodnie z publikacją *Czechowicz 2010*, określenie HCT odnosi się do przeszczepienia szpiku, w skład którego wchodzi zróżnicowane typy komórek hematopoetycznych (komórki macierzyste, progenitorowe i dojrzałe krwinki), natomiast termin HSCT dotyczy przeszczepienia wysokooczyszczonych krwiotwórczych komórek macierzystych uzyskanych ze szpiku kostnego dawcy

- ⊗ wenetoklaks + decytabina/azacytydyna/niskie dawki AraC lub glasdegib + niskie dawki AraC lub enasidenib (chorzy z mutacją IDH2) lub iwosidenib (chorzy z mutacją IDH1) albo azacytydyna/decytabina +/- sorafenib (chorzy z mutacją FLT3-ITD) – zalecane przez NCCN u chorych wcześniej stosujących ww. schematy;
- ⊗ obserwacja/najlepsze leczenie wspomagające.

U wybranych chorych może być konieczne zastosowanie drugiego cyklu leczenia indukującego. W tym wypadku zaleca się najczęściej powtórzenie tego samego schematu co w pierwszym cyklu leczenia (wyjątek stanowi np. GO, którego nie stosuje się w drugim cyklu leczenia indukującego). U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące możliwe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej chemioterapii ratunkowej, zawierającej wysokie (2-3 g/m²) lub średnie (1-1,5 g/m²) dawki AraC. Według NCCN u wybranych chorych można zastosować HCT z udziałem zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego albo najlepsze leczenie wspomagające i/lub terapie stosowane standardowo w ramach wznowy/choroby odpornej. Zgodnie z wytycznymi PTOK, allo-HCT pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu choroby.

W przypadku wznowy (nawrotu)/oporności choroby terapia uzależniona jest m.in. od wieku chorych i czasu wystąpienia nawrotu (< vs >12 miesięcy) i obejmuje m.in. udział chorych w badaniach klinicznych, zastosowanie chemioterapii indukującej pierwszej linii lub chemioterapii ratunkowej z allo-HCT (od zgodnego dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego) albo najlepszego leczenia wspomagającego. Ponadto, wytyczne NCCN zalecają terapię niskodawkową lub agresywną terapię u wybranych chorych, a także możliwość zastosowania GO u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33.

Powyższe schematy mogą także podlegać modyfikacji, w zależności od indywidualnego stanu/preferencji chorego. Ponadto, wytyczne PTOK 2013, NCCN 2019, AHS 2018 i ELN 2017 zgodnie zalecają udział chorych w badaniach klinicznych, w miarę możliwości.

Należy podkreślić, iż większość wytycznych uwzględnia w schematach terapeutycznych GO. Jedynie wytyczne ELN z 2017 r. nie sformułowały szczegółowych zaleceń dotyczących terapii tym lekiem, jednakże wskazały na obiecujące wyniki badań klinicznych dot. zastosowania GO u chorych na CBF-AML i u wybranych chorych na AML z ekspresją antygenu CD33 z korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych⁸.

⁸ biorąc pod uwagę, iż niniejszy raport dotyczy chorych na AML *de novo* z ekspresją antygenu CD33, uwzględniono jedynie zalecenia ogólne oraz dotyczące tej populacji chorych, nie opisując rekomendacji dla innych typów AML

Tabela 5.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AML oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
Leczenie indukujące	
PTOK 2013*	<p>Chorzy w wieku <60 lat</p> <p>Antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z AraC stosowanym przez 7 dni (tzw. terapia „3 + 7”). Najczęściej stosowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m²/dobę w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 10-12 mg/m²/dobę przez 3 dni lub DNR 60-90 mg/m²/dobę przez 3 dni lub; ⊗ AraC w standardowej dawce 200 mg/m²/dobę w ciągłym (20-godzinny) wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m²/dobę przez 3 dni + CLA 5 mg/m²/dobę w 2-godzinnej infuzji przed AraC przez 5 dni. <p>Brak przewagi innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach nad DNR lub IDA. Brak korzyści ze stosowania wysokich i średnich dawek AraC.</p> <p>Chorzy w wieku ≥60 lat</p> <p>Ze względu na niezadowolające dotychczasowe wyniki leczenia chorzy powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego.</p> <p><u>Wiek 60-75 lat, stopień sprawności 0-2</u></p> <p>Niskie ryzyko cytogenetyczne (za wyjątkiem chorych na AML poprzedzoną MDS i AML zależną od terapii)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie indukujące (AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m²/dobę przez 7 dni + DNR 45-60 mg/m²/dobę przez 3 dni lub IDA 10 mg/m²/dobę przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m²/dobę przez 3 dni) lub; ⊗ niskie dawki AraC (20 mg/m² co 12 godzin podskórnie) lub; ⊗ badania kliniczne. <p>Pośrednie I lub II ryzyko cytogenetyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne lub; ⊗ leczenie indukujące (jak wyżej) lub;

⁹ wytyczne PTOK 2013, NCCN 2019, AHS 2018 i ELN 2017 zgodnie zalecają udział chorych w badaniach klinicznych, w miarę możliwości

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ niskodawkowana chemioterapia (niskie dawki AraC, decytabina, azacytydyna) – odpowiedź najczęściej obserwuje się dopiero po 3-4 kursach leczenia. <p>Wysokie ryzyko cytogenetyczne (w tym chorzy na AML poprzedzoną MDS i AML zależną od terapii)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne lub; ⊗ niskodawkowana chemioterapia (niskie dawki AraC, decytabina, azacytydyna) – odpowiedź najczęściej obserwuje się dopiero po 3-4 kursach leczenia lub; ⊗ leczenie indukujące (jak wyżej). <p>Wiek 60-75 lat, stopień sprawności >2</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne lub; ⊗ niskodawkowana chemioterapia (niskie dawki AraC, decytabina, azacytydyna) – odpowiedź najczęściej obserwuje się dopiero po 3-4 kursach leczenia lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia). <p>Wiek >75 lat, stopień sprawności 0-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne lub; ⊗ niskodawkowana chemioterapia (niskie dawki AraC, decytabina, azacytydyna) – odpowiedź najczęściej obserwuje się dopiero po 3-4 kursach leczenia lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające (jak wyżej). <p>Wiek >75 lat, stopień sprawności >2</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ najlepsze leczenie wspomagające (jak wyżej) lub; ⊗ niskodawkowana chemioterapia (niskie dawki AraC, decytabina, azacytydyna) – odpowiedź najczęściej obserwuje się dopiero po 3-4 kursach leczenia.
NCCN 2019 ¹⁰	<p>Chorzy w wieku <60 lat</p> <p>Chorzy z podwyższoną liczbą blastów są narażeni na wystąpienie lizy guza i dysfunkcji narządów wtórne do leukostazy. Terapie służące szybkiemu zmniejszeniu WBC to afereza, hydroksymocznik i/lub zastosowanie pojedynczej dawki AraC (1-2 g). Niezbędne jest natychmiastowe wdrożenie definitywnej terapii.</p> <p>Zły stan sprawności i współwystępujące schorzenia, oprócz wieku, są czynnikami wpływającymi na zdolność chorego do tolerowania standardowej terapii indukcyjnej.</p>

¹⁰ ryzyko cytogenetyczne określano na podstawie zaleceń ELN 2017

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Chorzy na AML i z nieprawidłowościami CBF mogą odnieść korzyść z dodania do terapii <u>GO</u>. Należy rozważyć skryning za pomocą FISH, aby zidentyfikować nieprawidłowości CBF.</p> <p>Chorzy z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60-90 mg/m² przez 3 dni (u chorych z zaburzeniami czynności serca można rozważyć inne schematy oparte na AraC, w monoterapii lub z innymi lekami) [I] lub; ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + <u>GO</u> 3 mg/m² (maksymalnie zawartości jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniu 1. [2A]. <p>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + <u>GO</u> 3 mg/m² (maksymalnie zawartości jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniu 1. [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD): AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + midostauryna doustnie 50 mg co 12 godzin w dniach 8.-21. [2A]. <p>Chorzy z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60-90 mg/m² przez 3 dni (u chorych z zaburzeniami czynności serca można rozważyć inne schematy oparte na AraC, w monoterapii lub z innymi lekami) [I] lub; ⊗ AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + CLA 5 mg/m² przez 5 dni [2A] lub; ⊗ HiDAC 2 g/m² co 12 godzin przez 6 dni lub 3 g/m² przez 12 godzin przez 4 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60 mg/m² przez 3 dni, tj. 1 cykl (u chorych z zaburzeniami czynności serca można rozważyć inne schematy oparte na AraC, w monoterapii lub z innymi lekami) [I dla chorych ≤45 lat; 2B dla pozostałych grup wiekowych]. Stosowanie HiDAC w ramach indukcji poza badaniami klinicznymi nadal budzi kontrowersje lub; ⊗ fludarabina 30 mg/m² dożylnie w dniach 2.-6. + HiDAC 2 g/m² przez 4 godziny, rozpoczynając 4 godziny po podaniu fludarabiny w dniach 2.-6. + IDA 8 mg/m² dożylnie w dniach 4.-6. + G-CSF podskórnie, codziennie w dniach 1.-7. [2B] <p>Chorzy w wieku ≥60 lat</p> <p>Chorzy z podwyższoną liczbą blastów są narażeni na wystąpienie lizy guza i dysfunkcji narządów wtórne do leukostazy. Terapie służące szybkiemu zmniejszeniu WBC to afereza, hydroksymocznik i/lub zastosowanie pojedynczej dawki AraC (1-2 g). Niezbędne jest natychmiastowe wdrożenie definitywnej terapii.</p> <p>Kandydaci do intensywnej terapii</p> <p>Chorzy z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + <u>GO</u> 3 mg/m² (maksymalnie zawartość jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniach 1., 4. i 7. [2A] lub; ⊗ AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60-90 mg/m² przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m² przez 3 dni (u chorych, którzy przekroczyli dawkę antracykliny lub mają problemy z sercem, ale nadal mogą stosować agresywną terapię, można rozważyć alternatywne schematy nie zawierające antracyclin (np. FLAG, schematy oparte na klofarabinie [3]) [2A].

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego z mutacją FLT3 (ITD i TKD):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + midostauryna doustnie 50 mg co 12 godzin w dniach 8.-21. [2A]. <p>Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego (z wyłączeniem AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3. itd.) + decytabina 20 mg/m² dożylnie w dniach 1.-5. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR¹¹/CRi¹²), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; ⊗ wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3. itd.) + azacytydyna 75 mg/m² podskórnie lub dożylnie w dniach 1.-7. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; ⊗ wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3., 600 mg w dniu 4. itd.) + niskie dawki AraC 20 mg/m²/dobę podskórnie w dniach 1.-10. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; ⊗ terapia o niskiej intensywności (azacytydyna/decytabina) [2A] lub; ⊗ AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60-90 mg/m² przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m² przez 3 dni (czynnikami decydującymi o rozpoczęciu chemioterapii indukcyjnej są wiek, stan sprawności, stan funkcjonalny i współwystępujące schorzenia) [2A]. <p>Chorzy z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60-90 mg/m² przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m² przez 3 dni (czynnikami decydującymi o rozpoczęciu chemioterapii indukcyjnej są wiek, stan sprawności, stan funkcjonalny i współwystępujące schorzenia) [2A]. <p>Chorzy niebędący kandydatami do intensywnej terapii</p> <p>Chorzy bez mutacji związanych z rozwojem i progresją nowotworu (ang. <i>actionable mutations</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia o niskiej intensywności (azacytydyna/decytabina) [2A, preferowane postępowanie] lub; ⊗ wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3. itd.) + decytabina 20 mg/m² dożylnie w dniach 1.-5. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub;

¹¹ morfologiczna CR: ANC >1 000/μl, blasty <5%, płytki krwi ≥100 000/μl, brak objawów choroby pozaszpikowej

¹² blasty w szpiku kostnym <5%, ANC <1 000/μl lub płytki krwi <100 000/μl, niezależność od transfuzji, zwykle występująca małopłytkowość

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3. itd.) + azacytydyna 75 mg/m² podskórnie lub dożylnie w dniach 1.-7. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; ⊗ wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3., 600 mg w dniu 4. itd.) + niskie dawki AraC 20 mg/m²/dobę podskórnie w dniach 1.-10. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; ⊗ nowozdiagnozowani chorzy na AML, ≥75 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi (poważną chorobą sercową, ECOG ≥2, początkowe stężenie kreatyniny >1,3 mg/dl): glasdegib 100 mg dziennie, doustnie w dniach 1.-28. + niskie dawki AraC 20 mg podskórnie co 12 godzin w dniach 1.-10. każdego 28-dniowego cyklu [2A] lub; ⊗ niskie dawki AraC [2A] lub; ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: GO 6 mg/m² w dniu 1. i 3 mg/m² w dniu 8. [2A] lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające (hydroksymocznik, transfuzja) [2A]. <p>Chorzy z mutacją IDH1</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ iwosidenib (podczas stosowania leku należy uważnie monitorować stan chorych pod kątem wystąpienia zespołu różnicowania i rozpocząć leczenie w razie konieczności, należy zwrócić uwagę, że zespół różnicowania może wystąpić później (do kilku miesięcy po indukcji)) [2A] lub; ⊗ terapia niskodawkowa (decytabina/azacytydyna) [2A]. <p>Chorzy z mutacją IDH2</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ enasidenib (podczas stosowania leku należy uważnie monitorować stan chorych pod kątem wystąpienia zespołu różnicowania i rozpocząć leczenie w razie konieczności, należy zwrócić uwagę, że zespół różnicowania może wystąpić później (do kilku miesięcy po indukcji)) [2A] lub; ⊗ terapia niskodawkowa (decytabina/azacytydyna) [2A]. <p>Chorzy z mutacją FLT3 (ITD)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia niskodawkowa (decytabina/azacytydyna) +/- sorafenib [2A].
AHS 2018 ¹³	<p>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku <60 lat)</p> <p>Chemioterapię powinna obejmować AraC w standardowej dawce 200 mg/m²/dobę w ciągłym wlewie przez 7 dni (u chorych ≥60 lat należy rozważyć dawkę 100 mg/m²/dobę) + antracyklinę (IDA 12 mg/m²/dobę lub DNR 60 mg/m²/dobę przez 3 dni), tzw. schemat 7 + 3.</p> <p>Badania nad wyższymi dawkami AraC w indukcji nie wykazały zwiększonej częstości występowania CR, ale wykazały zwiększoną śmiertelność związaną z leczeniem.</p>

¹³ ryzyko cytogenetyczne określano na podstawie zaleceń ELN 2017; kryteria odpowiedzi na leczenie określono analogicznie jak w wytycznych NCCN 2019

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Po uzyskaniu regeneracji hematologicznej lub około 28-35 dni od rozpoczęcia chemioterapii należy wykonać biopsję aspiracyjną szpiku kostnego w celu określenia stanu remisji. Prawdopodobieństwo uzyskania CR po 1 cyklu chemioterapii indukcyjnej różni się między grupami prognostycznymi, ale ogólnie wynosi 60-70%. Należy rozważyć powtórzenie analizy cytogenetycznej, jeśli początkowo uzyskano nieprawidłowe wyniki.</p> <p>Inne schematy, takie jak FLAG (fludarabina 30 mg/m²/dobę przez 5 dni+ HiDAC 2 g/m²/dobę przez 5 dni + G-CSF 300 µg podskórnie począwszy od dnia 7.) lub NOVE (mitoksantron 10 mg/m²/dobę przez 5 dni + etopozyd 100 mg/m²/dobę przez 5 dni) mogą wymagać rozważenia w przypadku znacznej dysfunkcji lewej komory serca.</p> <p>U chorych z mutacją FLT3:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badanie kliniczne lub; ⊗ standardowa chemioterapia + midostauryna dodana od dnia 8. <p>Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku ≥60 lat)</p> <p>U chorych z prawidłowym kariotypem odsetek remisji u starszych osób wynosi 50-60% w przypadku schematu AraC + IDA/DNR/mitoksantron. U osób z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym szansa uzyskania remisji wynosi około 25%, przy medianie czasu przeżycia całkowitego około 6 miesięcy. Próby modyfikacji przez dostosowanie schematów chemioterapii, dodanie czynników wzrostu lub regulatorów białkowych oporności wielolekowej nie powiodły się. Ze względu na niekorzystne wyniki w tej grupie chorych, badania kliniczne są szczególnie ważne. Jednakże, jeśli nie są one dostępne, azacytydyną stanowi odpowiednią terapię u starszych chorych z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego, którzy nie są kandydatami do allo-HSCT. U innych osób w podeszłym wieku, które także nie mogą zastosować standardowego leczenia, odpowiednim jest również zastosowanie małych dawek AraC.</p> <p>U chorych ze stanem sprawności wg ECOG ≤2 i bez istotnych współistniejących schorzeń, odpowiednia do zastosowania jest standardowa chemioterapia indukcyjna w schemacie 7 + 3, szczególnie u chorych na CBF-AML. Jeżeli rozważa się terapię konsolidującą lub ponowioną indukcyjną w przypadku pierwotnego niepowodzenia indukcyjnej, należy wykonać biopsję aspiracyjną szpiku kostnego w celu dokumentacji remisji. Jeśli nie zaplanowano dalszej terapii, można to pominąć.</p>
ELN 2017	<p>Chorzy kwalifikujący się do intensywnego leczenia</p> <p>Wszystkie grupy wiekowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 7 + 3, tj. AraC 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + antracyklina dożylnie (DNR ≥60 mg/m² lub IDA 12 mg/m² lub mitoksantron 12 mg/m² przez 3 dni. <p>Chorzy w wieku 18-60 lat, z nowozdiagnozowanym AML i z mutacją FLT3</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dodatkowa terapia z zastosowaniem midostauryny (podanej po chemioterapii). <p>Chorzy w wieku >65 lat i chorzy z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym</p> <p>Chorzy ci są mniej podatni na konwencjonalną terapię indukcyjną i można u nich zastosować leki o działaniu hipometylującym lub (co jest bardziej preferowane) terapię eksperymentalną.</p> <p>Chorzy niekwalifikujący się do intensywnego leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ azacytydyna 75 mg/m² podskórnie w dniach 1.-7., co 4 tyg. aż do wystąpienia progresji lub;

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ decytabina 20 mg/m² dożylnie w dniach 1.-5., co 4 tyg. aż do wystąpienia progresji lub; ⊗ AraC w niskich dawkach 20 mg co 12 godzin podskórnie w dniach 1.-10., co 4 tyg. aż do wystąpienia progresji (w niektórych krajach stosuje się dawkę 20 mg/m² podskórnie raz dziennie) – nie jest rekomendowana u chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, lub; ⊗ u chorych, którzy nie tolerują żadnej terapii przeciwbiałaczkowej lub którzy nie chcą stosować żadnej terapii: najlepsze leczenie wspomagające – hydroksymocznik.
CCO 2016*	<p>U chorych na AML wcześniej nieleczonych zaleca się następujące schematy terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC w standardowej dawce (100-200 mg/m² przez 7 dni) + antracyklina (IDA przez 3 dni/DNR 60 mg/m²/dobę przez 3 dni/mitoksantron w różnych schematach dawkowania) lub; ⊗ u młodszych chorych i chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym: HiDAC (1-3 g/m²/dobę) + antracyklina lub; ⊗ 7 + 3 + GO; ⊗ nie zaleca się rutynowego stosowania schematów terapeutycznych opartych na fludarabinie, kladrybinie i klofarabinie; ⊗ nie zaleca się dodania etopozydu do schematu AraC + DNR; ⊗ nie zaleca się stosowania terapii adjuwantowej opartej na G-CSF, GM-CSF (ang. <i>granulocyte-macrophage-colony stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów), interleukinie-11 lub modulatorach oporności wielolekowej.
Drugi cykl leczenia indukującego	
PTOK 2013	<p>Mimo istotnego postępu w leczeniu AML 20-40% chorych nie uzyskuje remisji po 1 cyklu standardowej chemioterapii indukującej. U chorych w PR¹⁴ po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej chemioterapii ratunkowej, zawierającej wysokie (2-3 g/m²) lub średnie (1-1,5 g/m²) dawki AraC (opisane poniżej: Wznowa (nawrót)/oporność choroby).</p>
NCCN 2019	<p>Chorzy w wieku <60 lat Chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali standardowe dawki AraC</p> <p>U chorych z określonymi nieprawidłowościami molekularnymi należy rozważyć udział w badaniu klinicznym. Ocenę odpowiedzi na leczenia na podstawie analizy szpiku kostnego przeprowadza się po 14-21 dniach od rozpoczęcia terapii.</p> <p>Znaczna choroba resztkowa bez obecności szpiku ubogokomórkowego**</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC 1,5-3 g/m² co 12 godzin przez 6 dni [2A] lub;

¹⁴ dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR (odsetek blastów w szpiku <5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia >1,0 x 10⁹/l, płytki >100 x 10⁹/l; brak wskazań do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych), zmniejszenie blastów w szpiku do 5-25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o przynajmniej 50%

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC w standardowej dawce + IDA/DNR (w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoxycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron; w przypadku chorych z obecnością przetrwałych blastów po indukcji z zastosowaniem standardowej dawki AraC + DNR + CLA, można zastosować drugi cykl tego samego schematu indukcji, jeśli uzyskano >50% cytoredukcji; jeżeli w czasie indukcji stosowano DNR 90 mg/m², zalecana dawka DNR w przypadku ponownej indukcji (przed uzyskaniem regeneracji hematologicznej) wynosi 45 mg/m² dla nie więcej niż 2 dawek. Analogicznie, jeśli w ramach indukcji stosowano IDA 12 mg/m², wczesną dawkę w drugim cyklu leczenia indukującego należy ograniczyć do 10 mg/m² dla 1 lub 2 dawek) [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD): AraC w standardowej dawce + DNR + midostauryna (biopsja szpiku w dniu 21.; w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoxycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron) [2A] lub; ⊗ leczenie po niepowodzeniu indukcji (patrz poniżej: Wznowa (nawrót)/oporność choroby: W przypadku niepowodzenia drugiego cyklu leczenia indukującego u chorych stosujących standardowe dawki AraC w ramach pierwszego cyklu indukcyjnego) [2A]. <p>Znaczna cytoredukcja z niskim odsetkiem przetrwałych blastów**</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC w standardowej dawce + IDA/DNR (w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoxycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron; w przypadku chorych z obecnością przetrwałych blastów po indukcji z zastosowaniem standardowej dawki AraC + DNR + CLA, można zastosować drugi cykl tego samego schematu indukcji, jeśli uzyskano >50% cytoredukcji) [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD): AraC w standardowej dawce + DNR + midostauryna (biopsja szpiku w dniu 21.; w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoxycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron) [2A]. <p>Hipoplazja** Zaleca się oczekiwanie na regenerację [2A]. Następnie zaleca się badanie szpiku w celu oceny regeneracji hematologicznej, w tym przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych, w zależności, które badanie jest konieczne. Ocena MRD może mieć znaczenie prognostyczne.</p> <p>Chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali HiDAC U chorych z określonymi nieprawidłowościami molekularnymi należy rozważyć udział w badaniu klinicznym. Ocenę odpowiedzi na leczenia na podstawie analizy szpiku kostnego przeprowadza się po 21-28 dniach od rozpoczęcia terapii.</p> <p>Znaczna choroba resztkowa bez obecności szpiku ubogokomórkowego**</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (należy rozpocząć poszukiwanie dawcy alternatywnego (haploidentyczny/zgodny dawca niespokrewniony/krew pępowinowa), jeśli nie jest dostępny odpowiedni zgodny dawca rodzinny, a chory jest kandydatem do allo-HCT) [2A] lub; ⊗ terapia stosowana w ramach wznowy/choroby odpornej (jak wyżej) [2A] lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające [2A]. <p>Znaczna cytoredukcja z niskim odsetkiem przetrwałych blastów**</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Zaleca się oczekiwanie na regenerację [2A].</p> <p>Hipoplazja**</p> <p>Zaleca się oczekiwanie na regenerację [2A].</p> <p>Następnie zaleca się badanie szpiku w celu oceny regeneracji hematologicznej, w tym przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych, w zależności które badanie jest konieczne. Ocena MRD może mieć znaczenie prognostyczne.</p> <p>Chorzy w wieku ≥60 lat</p> <p>Chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali standardowe dawki AraC</p> <p>Ocenę odpowiedzi na leczenia na podstawie analizy szpiku kostnego przeprowadza się po 14-21 dniach od rozpoczęcia terapii.</p> <p>Choroba resztkowa**</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC w standardowej dawce + antracyklina (IDA/DNR) lub mitoksantron (w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron; jeżeli w czasie indukcji stosowano DNR 90 mg/m², zalecana dawka DNR w przypadku ponownej indukcji (przed uzyskaniem regeneracji hematologicznej) wynosi 45 mg/m² dla nie więcej niż 2 dawek. Analogicznie, jeśli w ramach indukcji stosowano IDA 12 mg/m², wczesną dawkę w drugim cyklu leczenia indukującego należy ograniczyć do 10 mg/m² dla 1 lub 2 dawek) [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD): AraC w standardowej dawce + DNR + midostauryna (w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron) [2A] lub; ⊗ schematy obejmujące stosowanie AraC w średnich dawkach (1 do <2 mg/m²) [2A] lub; ⊗ allo-HCT ze zredukowaną intensywnością (jest to rozsądna opcja u chorych ze zidentyfikowanymi dostępnymi dawkami do rozpoczęcia kondycjonowania w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia terapii indukcyjnej. Chorzy bez zidentyfikowanego dawcy najprawdopodobniej potrzebują dodatkowej terapii jako pomostu do przeszczepu) [2A] lub; ⊗ oczekiwanie na regenerację [2A] lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające [2A]. <p>Hipoplazja**</p> <p>Zaleca się oczekiwanie na regenerację [2A].</p>
AHS 2018	<p>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku <60 lat)</p> <p>Jeśli CR nie zostanie osiągnięty po 1 cyklu chemioterapii indukcyjnej, właściwe jest zastosowanie kolejnego cyklu. Może ona polegać na powtórzeniu schematu 7 + 3 lub zastosowaniu alternatywnych terapii, tj. NOVE, NOVE-HiDAC (NOVE + AraC 1,5 g/m² (1,0 g/m² dla chorzych w wieku ≥60 lat) co 12 godzin w dniach 6.-7.), FLAG-IDA (FLAG + IDA 10 mg/m²/dobę przez 3 dni) lub HiDAC (AraC 3 g/m² co 12 godzin w dniach 1., 3. i 5.).</p> <p>Biopsję (w tym aspiracyjną) szpiku kostnego należy wykonać po uzyskaniu regeneracji hematologicznej lub w dniu 30.-35., aby udokumentować stan remisji. Prawdopodobieństwo powodzenia drugiego schematu indukcji jest rzędu 50%. Jeśli po 2 cyklach chemioterapii indukcyjnej nie osiągnięto remisji, może być konieczne zastosowanie leczenia paliatywnego.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
ELN 2017	Opisano poniżej: Wznowa (nawrót)/oporność choroby.
CCO 2016	Opisano poniżej: Wznowa (nawrót)/oporność choroby.
Leczenie poremisyjne	
PTOK 2013	<p>Chorzy w wieku <60 lat</p> <p>Celem leczenia poremisyjnego jest eliminacja choroby resztkowej i zapobieganie wczesnym nawrotom. Podstawą jest chemioterapia konsolidująca z zastosowaniem dużych dawek AraC. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1-4 cykli AraC w dawce 3 g/m² co 12 godzin w 1., 3. i 5. dniu. Przewlekłe stosowanie chemioterapii o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące lub konsolidujące przez okres 2 lat po uzyskaniu remisji ma na celu dalszą redukcję liczby komórek białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych, którzy otrzymali intensywne leczenie konsolidujące, znaczenie leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. Intensywność leczenia poremisyjnego zależy od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego i stanu ogólnego chorego. Algorytm leczenia poremisyjnego przedstawiono poniżej:</p> <p>Korzystne ryzyko cytogenetyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ HiDAC (duże dawki AraC (3 g/m² co 12 godzin w dni 1., 3., 5.)) w 3-4 cyklach lub; ⊗ HiDAC w 1-2 cyklach + auto-HSCT lub; ⊗ badania kliniczne lub; ⊗ allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego (należy rozważyć wskazania do allo-HSCT w pierwszej całkowitej remisji jedynie w przypadku stwierdzenia innych niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak: obecność mutacji FLT3 (FLT3-ITD), brak remisji po 2 cyklach indukujących, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub innych narządów pozaszpikowych, MDS poprzedzający ostrą białaczkę lub białaczka wtórna). <p>Pośrednie I lub II ryzyko cytogenetyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub; ⊗ HiDAC w 3-4 cyklach lub; ⊗ HiDAC w 1-2 cyklach + auto-HSCT lub; ⊗ badania kliniczne. <p>Niekorzystne ryzyko cytogenetyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne lub; ⊗ allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego (zalecany jest wczesny przeszczep (po indukcji, jeśli jest dawca); w przypadku oczekiwania na znalezienie zgodnego dawcy – HiDAC w celu utrzymania remisji) lub; ⊗ HiDAC w 1-2 cyklach + auto-HSCT. <p>Auto-HSCT jest alternatywną opcją leczenia poremisyjnego u chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Jest mało skuteczne u chorych z niekorzystnym karyotypem. Dla tych i większości chorych na AML allo-HSCT pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Podstawowymi problemami ograniczającymi możliwość zastosowania tej procedury są brak zgodnego dawcy oraz wysoka śmiertelność wczesna w wyniku toksyczności narządowej, infekcji lub choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”. Właściwa selekcja chorych i wczesne wykonanie przeszczepu mają istotny wpływ na wyniki leczenia. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie posiadają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>zgodnego w zakresie antygenów układu HLA, rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli haploidentycznego, lub przeszczepienie komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej.</p> <p>Chorzy w wieku ≥60 lat</p> <p>U chorych, którzy po standardowej chemioterapii indukującej uzyskali CR, należy stosować leczenie konsolidujące za pomocą 1-2 cykli średnich dawek AraC oraz rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem.</p>
NCCN 2019	<p>Chorzy w wieku <60 lat</p> <p>Cytogenetyczne translokacje CBF, bez mutacji KIT</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ HiDAC 3 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. [I] lub 1., 2., 3. w 3-4 cyklach [2A] lub; ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC 1000 mg/m² co 12 godzin w dniach 1.-4. + DNR 60 mg/m² w dniu 1. (1. cykl) lub dniach 1.-2. (2. cykl) + <u>GO</u> 3 mg/m² (maksymalnie zawartości jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniu 1. w 2 cyklach [2A]. <p>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego i/lub z nieprawidłowościami molekularnymi</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (należy rozpocząć poszukiwanie dawcy alternatywnego (haploidentyczny/zgodny dawca niespokrewniony/krew pępowinowa), jeśli nie jest dostępny odpowiedni zgodny dawca rodzinny, a chory jest kandydatem do allo-HCT; chorzy mogą wymagać podania HiDAC w co najmniej 1 cyklu w ramach leczenia konsolidującego podczas poszukiwania dawcy w celu utrzymania remisji. Chorzy mogą przejść bezpośrednio do terapii polegającej na przeszczepie po uzyskaniu remisji, jeśli dawca (spokrewniony lub alternatywny) jest dostępny) [2A] lub; ⊗ HiDAC 1,5-3 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. lub 1., 2., 3. w 3-4 cyklach [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD): HiDAC 1,5-3 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. lub 1., 2., 3. + midostauryna 50 mg co 12 godzin doustnie w dniach 8.-21. w 4 cyklach [2A] lub; ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC 1000 mg/m² co 12 godzin w dniach 1.-4. + DNR 60 mg/m² w dniu 1. (1. cykl) lub dniach 1.-2. (2. cykl) + <u>GO</u> 3 mg/m² (maksymalnie zawartości jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniu 1. w 2 cyklach (istnieje ryzyko wystąpienia choroby wenokluzyjnej u chorych z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego, poddanych przeszczepowi krótko po podaniu GO) [2A]. <p>Schorzenia związane z leczeniem inne niż CBF i/lub chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego i/lub z nieprawidłowościami molekularnymi</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (należy rozpocząć poszukiwanie dawcy alternatywnego (haploidentyczny/zgodny dawca niespokrewniony/krew pępowinowa), jeśli nie jest dostępny odpowiedni zgodny dawca rodzinny, a chory jest kandydatem do allo-HCT; chorzy mogą wymagać podania HiDAC w co najmniej 1 cyklu w ramach leczenia konsolidującego podczas poszukiwania dawcy w celu utrzymania remisji. Chorzy mogą przejść bezpośrednio do terapii polegającej na przeszczepie po uzyskaniu remisji, jeśli dawca (spokrewniony lub alternatywny) jest dostępny) [2A preferowane postępowanie] lub; ⊗ HiDAC 1,5-3 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. lub 1., 2., 3. w 3-4 cyklach [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD): HiDAC 1,5-3 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. lub 1., 2., 3. + midostauryna 50 mg co 12 godzin doustnie w dniach 8.-21. w 4 cyklach [2A].

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Chorzy w wieku ≥60 lat</p> <p>Chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali intensywne leczenie</p> <p>Zaleca się badanie szpiku w celu oceny regeneracji hematologicznej (4-6 tyg.). Ocena MRD może mieć znaczenie prognostyczne. Zaleca się także analizę HLA, dla chorych będącymi kandydatami do przeszczepu allogenicznego.</p> <p>W przypadku uzyskania CR</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ allo-HCT (chorzy uznani za silnych kandydatów do HCT i posiadający dostępnego dawcę powinni zostać poddani przeszczepowi w pierwszej remisji) [2A] lub; ⊗ AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m²/dobę w 5.-7. dniu w 1-2 cyklach+/- antracyklina (IDA/DNR) (w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron) [2A] lub; ⊗ u chorych z dobrym stanem sprawnościowym, prawidłowym funkcjonowaniem nerek, kariotypem normalnym lub lepszego-ryzyka z korzystnymi markerami molekularnymi: AraC w średnich dawkach (1-1,5 mg/m²/dobę w 4-6 dawkach przez 1-2 cykle) [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD): AraC w średniej dawce 1-1,5 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. + midostauryna 50 mg co 12 godzin doustnie w dniach 8.-21. [2A] lub; ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC 1000 mg/m² co 12 godzin w dniach 1.-4. + DNR 60 mg/m² w dniu 1. (1. cykl) lub dniach 1.-2. (2. cykl) + GO 3 mg/m² (maksymalnie zawartości jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniu 1. w 2 cyklach [2A] lub; ⊗ u chorych, którzy uzyskali remisję stosując bardziej intensywne leczenie, jednak wykazano u nich toksyczność związaną z terapią, co uniemożliwiło im otrzymanie dalszej konwencjonalnej terapii konsolidacyjnej: terapia podtrzymująca z zastosowaniem leków o działaniu hipometylującym (azacytydyny/decytabiny) co 4-6 tyg. aż do wystąpienia progresji [2A] lub; ⊗ obserwacja [2A]. <p>W przypadku niepowodzenia leczenia indukującego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia o niskiej intensywności (azacytydyna/decytabina) [2A] lub; ⊗ allo-HCT najlepiej w ramach badań klinicznych [2A] lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające [2A]. <p>Chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali leczenie o niskiej intensywności</p> <p>Zaleca się badanie szpiku w celu oceny regeneracji hematologicznej (nie wcześniej niż 8-12 tyg.). Ocena MRD może mieć znaczenie prognostyczne.</p> <p>W przypadku uzyskania CR</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ allo-HCT (chorzy uznani za silnych kandydatów do HCT i posiadający dostępnego dawcę powinni zostać poddani przeszczepowi w pierwszej remisji) [2A] lub; ⊗ kontynuacja terapii lekami o działaniu hipometylującym (azacytydyna/decytabina) co 4-6 tyg. aż do wystąpienia progresji [2A] lub; ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: GO 2 mg/m² w dniu 1. co 4 tyg. aż do 8 cykli [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją FLT3 (ITD): kontynuacja azacytydyna/decytabina +/- sorafenib [2A] lub;

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych z mutacją IDH1: kontynuacja iwosidenibu aż do wystąpienia progresji (lek ten zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu różnicowania wymagającego podania hydroksymocznika i steroidów) [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją IDH2: kontynuacja enasidenibu aż do wystąpienia progresji (lek ten zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu różnicowania wymagającego podania hydroksymocznika i steroidów) [2A] lub; ⊗ kontynuacja terapii wenetoklaksem raz dziennie + decytabina 20 mg/m² w dniach 1.-5. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; ⊗ kontynuacja terapii wenetoklaksem raz dziennie + azacytydyna 75 mg/m² podskórnie lub dożylnie w dniach 1.-7. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; ⊗ kontynuacja terapii wenetoklaksem raz dziennie + niskie dawki AraC 20 mg/m²/dobę podskórnie w dniach 1.-10. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; ⊗ nowozdiagnozowani chorzy na AML ≥75 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi (poważną chorobą sercową, ECOG ≥2, początkowe stężenie kreatyniny >1,3 mg/dl): kontynuacja terapii glasdegibem 100 mg dziennie, doustnie w dniach 1-28. + niskie dawki AraC 20 mg podskórnie co 12 godzin w dniach 1.-10. każdego 28-dniowego cyklu [2A]. <p>W przypadku nieuzyskania odpowiedzi lub w przypadku progresji</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia stosowana w ramach wznowy/choroby odpornej (jak wyżej) [2A] lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające [2A].
AHS 2018	<p>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku <60 lat)</p> <p>Jeśli uzyskano CR, konieczna jest dalsza terapia w celu potencjalnego wyleczenia. Charakter terapii konsolidującej musi być zindywidualizowany dla każdego chorego na podstawie analizy ryzyka wznowy AML w porównaniu do ryzyka związanego z proponowaną terapią konsolidującą. Ryzyko to zależy od cech prognostycznych białaczki, odpowiedzi na leczenie, stanu sprawności i rodzaju dawcy komórek macierzystych.</p> <p>HiDAC jest podstawą chemioterapii konsolidującej, ponieważ wykazano efekt leczenia związany z dawką AraC, co sugeruje, że HiDAC jest korzystny w indukcji lub konsolidacji. Zasadniczo chorym podaje się co najmniej jeden cykl chociażby w celu umożliwienia zaplanowania allo-HSCT, jednakże bezwzględna potrzeba zastosowania takiego postępowania jest kontrowersyjna.</p> <p>Chorzy z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <p>U chorych na AML z mutacją t(8;21) lub inv16, dane sugerują, że pod warunkiem, że nie ma dodatkowych czynników ryzyka, zastosowanie wielokrotnych cykli HiDAC zapewnia dłuższy czas przeżycia całkowitego niż niższe dawki AraC lub przeszczep komórek macierzystych. AHS rekomenduje 3-4 cykle chemioterapii poindukcyjnej HiDAC. Ostatnie retrospektywne badanie z Edmonton i Vancouver wykazało podobne wyniki z zastosowaniem 2 cykli konsolidacyjnych w porównaniu z 3, jednak wymaga to potwierdzenia w badaniu prospektywnym. Istnieją również dowody na to, że dodanie <u>GO</u> może skutkować uzyskaniem lepszych wyników, gdy stosowany jest razem z chemioterapią, jednak ten lek nie został jeszcze zatwierdzony w Kanadzie.</p> <p>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Wykazano, że HiDAC jest korzystniejszy niż AraC stosowana w niższych dawkach, jednak nie ustalono jego przewagi nad przeszczepem komórek macierzystych. Ogólnie wiadomo, że allo-HSCT zapewnia zmniejszenie odsetek nawrotów choroby kosztem zwiększonej śmiertelności związanej z leczeniem w porównaniu z chemioterapią konsolidującą lub przeszczepem autologicznym. W ostatnich latach wykazano, że różnica w śmiertelności związanej z przeszczepem pomiędzy dobranymi spokrewnionymi i niespokrewnionymi dawcami została znacznie zmniejszona. Należy poszukiwać odpowiedniego dawcy komórek macierzystych. Jeśli zostanie znaleziony odpowiedni zgodny dawca rodzinny, przeszczep powinien odbyć się tak szybko, jak to możliwe, najlepiej po jednej dawce HiDAC. Jeśli nie ma odpowiednich dawców spokrewnionych, chory powinien przejść 3-4 cykle konsolidacji HiDAC, a w tym czasie należy poszukiwać zgodnego dawcy niespokrewnionego. Jeśli dawca zostanie odnaleziony przed trzecim cyklem chemioterapii konsolidacyjnej, należy rozważyć przeszczep od zgodnego dawcy niespokrewnionego.</p> <p>Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <p>Należy dołożyć wszelkich starań, aby znaleźć odpowiedniego dawcę – zgodnego dawcę rodzinnego lub zgodnego dawcę niespokrewnionego. W tym czasie chory powinien otrzymywać trwające cykle chemioterapii HiDAC (maksymalnie 4 cykle). Chory powinien być poddany allo-HSCT natychmiast po zidentyfikowaniu dawcy. Należy rozważyć przeszczepienie krwi pępowinowej od niespokrewnionego dawcy, jeśli dostępna jest odpowiednia jednostka krwi pępowinowej. Obecnie AHS prowadzi badanie kliniczne z zastosowaniem przeszczepu komórek macierzystych od dawcy haploidentycznego, dzięki czemu procedura ta może być dostępna dla wybranych chorych na czas trwania badania.</p> <p>U chorych z mutacją FLT3:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badanie kliniczne lub; ⊗ standardowa konsolidacja + midostauryna. <p>Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku ≥60 lat)</p> <p>Chemioterapia konsolidująca w tej grupie chorych budzi kontrowersje. Istnieją dowody sugerujące, że leczenie oparte na stosowaniu małych dawek leku i przedłużonym leczeniu ambulatoryjnym powinny być bardziej preferowane niż intensywne chemioterapia, jednak można rozważyć podanie średniej dawki AraC, jeśli chory zachowuje dobry stan sprawności, prawidłową czynność nerek i ma prawidłowy lub normalny kariotyp. Nie wykazano, aby konsolidacja przedłużała przeżycie u chorych z kariotypami wysokiego ryzyka. Istnieją ograniczone dane retrospektywne sugerujące, że azacytydyna może być odpowiednia w tej grupie chorych, chociaż wcześniejsze leczenie cytotoksyczne wiązało się ze zmniejszeniem odsetka odpowiedzi ze strony szpiku, leczenie azacytydyną nadal wydłużało czas przeżycia całkowitego. Można także rozważyć niskie dawki AraC (20/40 mg podskórnie w dni 1.-10. przez 4-5 tyg.) u chorych z CR, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do dalszej intensywnej chemioterapii.</p>
ELN 2017	<p>Chorzy kwalifikujący się do intensywnego leczenia</p> <p>Przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę m.in. MRD.</p> <p>Chorzy w wieku 18-60/65 lat:</p> <p>Chorzy z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 2-4 cykle AraC w średniej dawce (1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny co 12 godzin przez 3 dni lub 1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny w dniach 1.-5. lub 6.). <p>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub; ⊗ 2-4 cykle AraC w średniej dawce (1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny co 12 godzin przez 3 dni lub 1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny w dniach 1.-5. lub 6.) lub; ⊗ intensywna terapia + auto-HCT. <p>Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego. <p>Chorzy w wieku 18-60 lat, z nowozdiagnozowanym AML i z mutacją FLT3</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dodatkowa terapia z zastosowaniem midostauryny (podanej po chemioterapii). <p>Chorzy w wieku >60/65 lat</p> <p>Chorzy z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 2-3 cykle AraC w średniej dawce (500-1000 mg/m² dożylnie przez 3 godziny co 12 godzin przez 3 dni lub 500-1000 mg/m² dożylnie przez 3 godziny w dniach 1.-5. lub 6.). <p>Chorzy z grupy pośredniego/niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie określono znaczenia intensywnej terapii konsolidującej; należy rozważyć allo-HCT u chorych z niskim wskaźnikiem HCT-CI lub terapię eksperymentalną.
CCO 2016	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zaleca się stosowanie 2-3 cykl terapii konsolidacyjnej; ⊗ u chorych na CBF-AML stosujących konsolidację z zastosowaniem wyłącznie AraC, zaleca się terapię HiDAC (1-3 mg/m²); HiDAC można także rozważyć u pozostałych chorych; ⊗ chorzy na CBF-AML powinni dostać 3 cykle konsolidacyjne, w tym co najmniej 2 z zastosowaniem HiDAC; ⊗ HiDAC lub AraC w dawkach standardowych mogą być stosowane w ramach chemioterapii skojarzonej. Chemioterapia skojarzona z zastosowaniem standardowej dawki powinna być brana pod uwagę w przypadku chorych, którzy nie zostali uznani za kandydatów do konsolidacji z HiDAC; ⊗ nie ma wystarczających dowodów, aby sformułować zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii podtrzymującej u chorych, którzy otrzymali terapię konsolidacyjną; ⊗ stosowanie wyłącznie leczenia podtrzymującego nie jest rutyną, ale może być brane pod uwagę w przypadku osób, które nie tolerują konsolidacji.
Wznowa (nawrót)/oporność choroby	
PTOK 2013	<p>U około 50-70% chorych, u których uzyskano CR, w ciągu 3 lat dochodzi do nawrotu. Czas trwania pierwszej remisji jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych. U chorych pierwotnie opornych na standardową chemioterapię oraz chorych z wczesnym nawrotem (<6 miesięcy) rokowanie jest znacznie gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Propozycję postępowania w nawrocie choroby przedstawiono poniżej:</p> <p>Chorzy w wieku <60 lat</p> <p>Nawrót <12 mies.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne lub; ⊗ chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego. <p>Nawrót >12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne lub; ⊗ chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego lub; ⊗ chemioterapia indukująca pierwszej linii (można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję) + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego. <p>Chorzy w wieku >60 lat</p> <p>Nawrót <12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia) lub; ⊗ chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego (wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji, w pozostałych przypadkach przeszczep w ramach badań klinicznych). <p>Nawrót >12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne lub; ⊗ chemioterapia indukująca pierwszej linii (można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję) + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego lub; ⊗ chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego (wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji, w pozostałych przypadkach przeszczep w ramach badań klinicznych) lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające (jak wyżej).
NCCN 2019	<p>W przypadku niepowodzenia drugiego cyklu leczenia indukującego¹⁵ u chorych stosujących standardowe dawki AraC w ramach pierwszego cyklu indukcyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (należy rozpocząć poszukiwanie dawcy alternatywnego (haploidentyczny/zgodny dawca niespokrewniony/krew pępowinowa), jeśli nie jest dostępny odpowiedni zgodny dawca rodzinny, a chory jest kandydatem do allo-HCT) [2A] lub;

¹⁵ brak utrzymania CR po ekspozycji na co najmniej 2 cykle intensywnej terapii indukującej (2 cykle 7 + 3 lub jeden cykl 7 + 3 i jeden cykl HiDAC)

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ HiDAC (jeśli nie był wcześniej stosowany w ramach leczenia przetrwałej choroby w dniu 15.) +/- antracyklina (DNR/IDA; w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron) jeśli nie ma dostępu do badania klinicznego w oczekiwaniu na identyfikację dawcy [2A] lub; ⊗ terapia stosowana w ramach wznowy/choroby odpornej: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ udział w badaniu klinicznym [2A]; ⊗ agresywna terapia dla wybranych chorych: CLA + AraC + G-CSF +/- mitoksantron/IDA lub HiDAC (jeśli wcześniej nie był stosowany) +/- IDA/DNR/mitoksantron lub flufarabina + AraC + G-CSF +/- IDA lub etopozyd + AraC +/- mitoksantron lub klofarabina +/- AraC + G-CSF +/- IDA [2A]; ⊗ mniej agresywna terapia: lek o działaniu hipometylującym (azacytydyna/decytabina) [2A] lub niskie dawki AraC [2B]; ⊗ u chorych z mutacją FLT3: giltertynib lub lek o działaniu hipometylującym (azacytydyna/decytabina) + sorafenib (w przypadku mutacji FLT3-ITD) [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją IDH1: iwosidenib [2A] lub; ⊗ u chorych z mutacją IDH2: enasidenib [2A] lub ⊗ u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: GO [2A]. ⊗ najlepsze leczenie wspomagające [2A]. <p>W przypadku niepowodzenia drugiego cyklu leczenia indukującego u chorych stosujących HiDAC w ramach pierwszego cyklu indukcyjnego</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawca alternatywny (należy rozpocząć poszukiwanie dawcy alternatywnego (haploidentyczny/zgodny dawca niespokrewniony/krew pępowinowa), jeśli nie jest dostępny odpowiedni zgodny dawca rodzinny, a chory jest kandydatem do allo-HCT) [2A] lub; ⊗ terapia stosowana w ramach wznowy/choroby odpornej (jak wyżej) [2A] lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające [2A]. <p>W przypadku zakończenia leczenia konsolidującego</p> <p>Ocena całkowitej liczby krwinek, płytek krwi co 1-3 miesiące przez 2 lata, następnie co 3-6 miesięcy do 5 lat. Biopsja (w tym aspiracyjna) szpiku kostnego tylko w przypadku nieprawidłowego rozmazu obwodowego lub rozwoju cytopenii. Po pierwszym nawrocie należy rozpocząć szukanie dawcy w przypadku odpowiednich chorych z równoczesnym wdrożeniem innych terapii, jeśli nie zidentyfikowano żadnego dawcy z rodziny.</p> <p>W przypadku nawrotu¹⁶</p> <p>Chorzy w wieku <60 lat</p> <p>Nawrót <12 mies.</p>

¹⁶ nawrót po CR definiuje się jako ponowne pojawienie się blastów we krwi obwodowej lub obecność >5% blastów w szpiku kostnym, które nie można go przypisać innej przyczynie (np. regeneracji szpiku po terapii konsolidacyjnej) lub rozwój białaczki pozaszpikowej

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne [2A mocno preferowane postępowanie] lub; ⊗ chemioterapia, a następnie allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego [2A]. <p>Nawrót ≥12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne [2A mocno preferowane postępowanie] lub; ⊗ chemioterapia, a następnie allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego [2A] lub; ⊗ powtórne zastosowanie skutecznego leczenia indukującego (powtórna indukcja może być odpowiednia w pewnych okolicznościach, na przykład u chorych z długotrwałą pierwszą remisją. Jeśli uzyskano drugą CR, należy rozważyć konsolidację z allo-HCT) [2A]. <p>Chorzy w wieku ≥60 lat</p> <p>Nawrót <12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne [2A mocno preferowane postępowanie] lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające lub; ⊗ chemioterapia, a następnie allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (przeszczep powinien być rozważony jedynie w ramach badania klinicznego lub w przypadku uzyskania remisji) [2A]. <p>Nawrót ≥12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badania kliniczne [2A mocno preferowane postępowanie] lub; ⊗ powtórne zastosowanie skutecznego leczenia indukującego (powtórna indukcja może być odpowiednia w pewnych okolicznościach, na przykład u chorych z długotrwałą pierwszą remisją. Jeśli uzyskano drugą CR, należy rozważyć konsolidację z allo-HCT) [2A] lub; ⊗ chemioterapia, a następnie allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (przeszczep powinien być rozważony jedynie w ramach badania klinicznego lub w przypadku uzyskania remisji) [2A] lub; ⊗ najlepsze leczenie wspomagające [2A].
AHS 2018	<p>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku <60 lat)</p> <p>W przypadku wznowy choroby należy zastosować ponowne leczenie indukujące, tj. należy podjąć próbę uzyskania CR. Jeśli remisja trwała dłużej niż jeden rok, można ponownie zastosować chemioterapię 7 + 3. W przeciwnym razie odpowiednie są inne schematy, takie jak FLAG-IDA, NOVE, NOVE-HiDAC lub HiDAC. Uczestnictwo w badaniu klinicznym jest zalecane.</p> <p>Jeśli po pierwszym uzyskaniu CR nie zastosowano u chorego HSCT, należy go wykonać po osiągnięciu drugiego CR. Idealnym dawcą jest allogeniczny zgodny dawca rodzinny lub zgodny dawca niespokrewniony lub, jeśli nie są oni dostępni, spokrewniony haploidentyczny dawca lub jednostka krwi pępowinowej.</p> <p>Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku ≥60 lat)</p> <p>W tej grupie wiekowej, w przypadku nawrotu choroby zaleca się leczenie paliatywne oparte na zastosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego lub azacytydyny, jeśli nie ma dostępnych badań klinicznych.</p>
ELN 2017	<p>Postępowanie u chorych, którzy nie odpowiedzieli na pierwszy cykl leczenia indukującego lub chorych ze wznową (nawrotem) choroby, którzy są kandydatami do intensywnej terapii</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁹	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ AraC w średnich dawkach (1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1.-3. (500-1000 mg/m² dla chorych w wieku >60 lat) lub 1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny w dniach 1.-5. lub 6. (500-1000 mg/m² dla chorych w wieku >60 lat) +/- antracykliny (DNR 45-60 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3. lub IDA 8-10 mg/m² dożylnie w dniach 3.-5. lub mitoksantron 8-10 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3.; dowody z badań farmakologicznych i klinicznych w leczeniu pierwszego rzutu wskazują, że dawki >1500 mg/m² są ponad plateau maksymalnego działania terapeutycznego; stosowanie AraC w średnich dawkach nie powinno być zalecane u chorych z nawrotem w ciągu 6 miesięcy po konsolidacji z zastosowaniem HiDAC) lub; ⊗ FLAG-IDA (fludarabina 30 mg/m² dożylnie w dniach 2.-6.; AraC 1500-2000 mg/m² dożylnie przez 3 godziny, rozpoczynając 4 godziny po podaniu fludarabiny, w dniach 2.-6.; IDA 10 mg/m² dożylnie w dniach 2.-4.; G-CSF 5 µg/kg podskórnie w dniach 1.-5. (dodatkowo G-CSF może być podawany począwszy od 7. dnia po zakończeniu chemioterapii aż do uzyskania liczby WBC 500/µl). Należy rozważyć zmniejszenie dawki u chorych >60 lat: fludarabina 20 mg/m²; AraC 500-1000 mg/m², IDA 8 mg/m²; w schemacie FLAG-IDA, DNR może być zastąpiona przez mitoksantron 10 mg/m² dożylnie w dniach 2.-4. lub przez amsakrynę 1000 mg/m² w dniach 2.-4.) lub; ⊗ mitoksantron 8 mg/m² przez 5 dni+ etopozyd 100 mg/m² przez 5 dni + AraC 1000 mg/m² przez 5 dni lub; ⊗ u chorych z pierwotnie oporną chorobą, u chorych po drugim uzyskaniu CR lub z istotną cytoredukcją, ale nadal aktywną chorobą po leczeniu ratunkowym: allo-HCT. Kolejny przeszczep należy rozważyć u wybranych chorych. Należy wykonać wcześniej określenie HLA.
CCO 2016	<p>W przypadku chorych z oporną chorobą lub nawrotem zaleca się bardziej intensywne leczenie lub terapię, przy której nie wystąpi oporność krzyżowa. Poniżej przedstawiono przykładowe schematy możliwe do zastosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ HiDAC + mitoksantron; ⊗ AraC (500 mg/m²/dobę w ciągłym wlewie) + mitoksantron + etopozyd +/- GM-CSF; ⊗ AraC (100 mg/m² co 12 godzin) + DNR + etopozyd; ⊗ AraC w niskich dawkach (10 mg/m² co 12 godzin) + aklarubicyna + G-CSF +/- etopozyd; <p>Należy rozważyć zastosowanie klofarabiny, fludarabiny (FLAG, FLAG-IDA) i schematów opartych na CLA, gdy konieczne jest zastosowanie leczenia alternatywnego lub dodatkowego.</p>

*ryzyko cytogenetyczne określano na podstawie zaleceń ELN z 2010 r.:

korzystne – t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11, NPM1^{mut}/FLT3-ITD-(prawidłowy karyotyp), CEBPA^{mut}(prawidłowy karyotyp)

pośrednie I – NPM1^{mut}/FLT3-ITD⁺, wtNPM1/FLT3-ITD⁺, wtNPM1/FLT3-ITD⁻, pozostałe białaczki z prawidłowym karyotypem, z wyłączeniem sklasyfikowanych w grupie korzystnego rokowania

pośrednie II – t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL, zaburzenia cytogenetyczne niesklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne

niekorzystne – inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214, t(v;11)(v;q23); rearanżacje MLL, -5/del(5q), -7/abnl(17p), złożony karyotyp

**jeśli wynik biopsji szpiku jest niejednoznaczny, należy rozważyć powtórne wykonanie biopsji szpiku kostnego w ciągu 5-7 dni przed rozpoczęciem leczenia. Hipoplazja definiowana jest jako komórkowość <20%, z czego <5% dot. przetrwałych blastów

NCCN 2019

Siła zaleceń

1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

3..7.1.1. Finansowanie opcji terapeutycznych ze środków publicznych w Polsce

Ocenę sposobu finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na AML, wskazanych w wytycznych klinicznych, przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ) na dzień 1 marca 2020 r.*

Obecnie, u chorych na AML w ramach katalogu chemioterapii, z poziomem opłatności – bezpłatnie, finansowane są AraC, IDA, CLA, fludarabina, mitoksantron oraz etopozyd. Azacytydyna również finansowana jest u chorych na AML, jednak wskazanie obejmuje dorosłych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO oraz chorych z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.

Daunorubicyna jest dostępna w Polsce tylko w ramach importu docelowego [*Zarządzenie Prezesa NFZ 2019*].

Sorafenib, wenetoklaks oraz G-CSF nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ostra białaczka szpikowa. Podobnie, niefinansowane w Polsce są decytabina, midostauryna, amsakryna, iwosidenib, enasidenib i glasdegib, które nie znajdują się w wykazie w *Obwieszczeniu MZ na dzień 1 marca 2020 r.*

Przeszczep komórek krwiotwórczych jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach świadczeń dostępnych w lecznictwie szpitalnym [*Katalog JGP*].

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółową analizę sposobu i poziomu finansowania terapii wskazanych w wytycznych klinicznych jako stosowanych w populacji chorych na AML.

Tabela 6.
Finansowanie opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu AML w Polsce

Terapia	Sposób i poziom finansowania w Polsce
Cytarabina (Alexan®, Cytosar®)	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <u>Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.14.);</u> Poziom odpłatności: bezpłatnie.
Daunorubicyna	Import docelowy [<i>Zarządzenie Prezesa NFZ 2019</i>].
Idarubicyna (Zavedos®)	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <u>Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.30.);</u>

Terapia	Sposób i poziom finansowania w Polsce
	Poziom odpłatności: bezpłatnie.
Kladrybina (Biodribin®)	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.12.); Poziom odpłatności: bezpłatnie.
Fludarabina (Fludara Oral®)	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.25.); Poziom odpłatności: bezpłatnie.
Mitoksantron (Mitoxantron Accord®)	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.77a.); Poziom odpłatności: bezpłatnie.
Azacytydyna (Vidaza®)	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (załącznik C.69a.); Wskazanie: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (załącznik C.69b); Poziom odpłatności: bezpłatnie.
Decytabina	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Midostauryna	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Etopozyd (Etoposid-Ebewe®, Etopozyd Accord®)	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.24.); Poziom odpłatności: bezpłatnie.
Amsakryna	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Iwosidenib	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Enasidenib	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Sorafenib (Nexavar®)	Program lekowy: Wskazania: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48) – załącznik B.3.; leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) – załącznik B.5.; leczenie raka nerki (ICD-10: C64) – załącznik B.10.; Poziom odpłatności: bezpłatnie.
Wenetoklaks (Venclyxto®)	Program lekowy: Wskazania: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1) – załącznik B.103.; Poziom odpłatności: bezpłatnie.
Glasdegib	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
G-CSF filgrastim (np. Accofil®), lipegfilgrastim (Lonquex®), pegfilgrastim (np. Neulasta®)	Wykaz leków refundowanych: Filgrastim

Terapia	Sposób i poziom finansowania w Polsce
	<p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji¹⁷ oraz gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL;</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <p>Filgrastim</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (załącznik C.0.06);</p> <p>Lipegilgrastim</p> <p>Wskazanie: skrócenie czasu trwania neutropenii lub zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką (w przypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii z gorączką) – u dorosłych pacjentów, u których z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) konieczne jest zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej o odstępach czasu pomiędzy cyklami nie krótszych niż 14 dni (załącznik C.0.13);</p> <p>Pegfilgrastim</p> <p>Wskazanie: skrócenie czasu trwania neutropenii lub zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką (w przypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii z gorączką) – u dorosłych pacjentów, u których z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) konieczne jest zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej o odstępach czasu pomiędzy cyklami nie krótszych niż 14 dni (załącznik C.0.10);</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Przeszczepienie*	<p>We wskazaniu ICD-10: C92.0:</p> <p>JGP¹⁸: S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA;</p> <p>JGP: S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego.</p>

*przeszczepienie autogenicznych komórek krwiotwórczych według katalogu JGP (S21) wykonuje się u chorych na szpiczaka mnogiego, z innymi określonymi postaciami chłoniaka nieziarniczego, u chorych ze stwardnieniem guzkowym, czy w przypadku innych postaci rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
 Źródło: *Obwieszczenie MZ na dzień 1 marca 2020 r., Katalog JGP, Zarządzenie Prezesa NFZ 2019*

¹⁷ zgodnie z ChPL *Accofil*®, filgrastim jest stosowany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką, w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej oraz w leczeniu neutropenii u wybranych chorych

¹⁸ Jednorodnie Grupy Pacjentów

3..7.2. Rekomendacje finansowe

3..7.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Biorąc pod uwagę, iż niniejszy raport obejmuje wąską populację chorych na AML (chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej), zdecydowano o przedstawieniu rekomendacji AOTMiT wydanych dla chorych na ostrą białaczkę szpikową ogółem. Ponadto, w celu uzupełnienia informacji na temat wnioskowanej interwencji, przedstawiono wszystkie rekomendacje finansowe wydane dla gemtuzumabu ozogamycyny, niezależnie od wskazania.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Gemtuzumab ozogamycyny	Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [Opinia AOTMiT gemtuzumab ozogamycyny 2019]
	Opinia Prezesa AOTMiT	2018 [Opinia AOTMiT gemtuzumab ozogamycyny 2018]
Midostauryna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [RP midostauryna 2019]
	Opinia Prezesa AOTMiT	2018 [Opinia AOTMiT midostauryna 2018]
Klofarabina	Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [Opinia AOTMiT klofarabina 2019]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP klofarabina 2014]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP klofarabina 2014a]
Sorafenib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP klofarabina 2013]
	Opinia Prezesa AOTMiT	2017 [Opinia AOTMiT sorafenib 2017]
Mitoksantron	Opinia Rady Przejrzystości	2015 [ORP mitoksantron 2015]

¹⁹ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Dokсорubicyna liposomalna pegylowana	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP dokсорubicyna 2014]
Tiotepa	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP tiotepa 2014]
Topotekan	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP topotekan 2014]
Winorelbina	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP winorelbina 2014]
Azacytydyna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP azacytydyna 2013]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP azacytydyna 2013a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP azacytydyna 2013b]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2011 [RP azacytydyna 2011]
Dazatynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP dazatynib 2013]
Imatynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP imatynib 2013]

Łącznie odnaleziono 20 dokumentów wydanych przez AOTMiT, dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową i/lub leku Mylotarg®. Wśród zidentyfikowanych rekomendacji/opinii 6 było negatywnych, 13 pozytywnych, a 1 pozytywna warunkowa. Nie odnaleziono dokumentów dotyczących terapii stosowanych w populacji docelowej.

Odnaleziono pozytywną opinię AOTMiT z 2019 r., wydaną dla leku Mylotarg® w leczeniu chorych na ostrą białaczkę promielocytową, u których wystąpił nawrót choroby po przeprowadzonym allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, udokumentowanym brakiem skuteczności innych opcji terapeutycznych, w tym chemioterapii opartej na antracyklinach, kwasie all-transretinowym i trójtlenku arsenu oraz z udokumentowaną ekspresją mieloidalnego markera CD33 na komórkach białaczkowych. Opinia ta dotyczyła finansowania leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Pozytywna decyzja została podjęta w oparciu o przedstawione badania (opisy i serie przypadków), w których wykazano skuteczność wnioskowanej terapii oraz ze względu na fakt, iż stosowana technologia może pozwolić na przeprowadzenie kolejnego allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.

W 2018 r. AOTMiT wydał negatywną opinię dla gemtuzumabu ozogamycyny (produkt leczniczy Mylotarg®) stosowanego w terapii chorych na ostrą białaczkę szpikową FLT3+ z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chemioterapii reindukcyjnej CLAG-M (kladrybina + cytarabina + filgrastim + mitoksantron) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Przyczyną negatywnej opinii był brak w pełni adekwatnych badań klinicznych oraz odpowiednich zaleceń wydanych przez organizacje opracowujące wytyczne kliniczne dot. stosowania GO w analizowanej populacji. Mimo, że chorzy na ostrą białaczkę szpikową FLT3+ nie stanowią populacji docelowej w niniejszej analizie, warto podkreślić, iż w tej grupie chorych terapia GO także okazała się skuteczna.

W tym samym roku opublikowano pozytywną opinię AOTMiT dotyczącą stosowania midostauryny (produkt leczniczy Rydapt®) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej u chorych na ostrą białaczkę szpikową NPM1+, FLT3+ będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Midostauryna uzyskała także pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w leczeniu nowozdiagnozowanych chorych na AML z mutacją genu FLT3 w 2019 r. Pozytywną opinię AOTMiT opublikowano także dla sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar®) w 2017 r. w leczeniu chorych na ostrą białaczkę mieloblastyczną FLT3+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W 2015 r. opublikowano negatywną opinię Rady Przejrzystości dotyczącą finansowania mitoksantronu m.in. w leczeniu chorych na AML. Powodem był brak wykazania istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie przy stosowaniu schematów leczenia z mitoksantronem oraz bez niego, poza wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii, czy też trombocytopenii.

Podobnie, w 2014 r. Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dot. stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u chorych na AML. W uzasadnieniu wskazano, iż nie odnaleziono dowodów naukowych, rekomendacji lub wytycznych klinicznych wskazujących na zasadność stosowania leku w analizowanej populacji chorych.

Odnaleziono trzy rekomendacje Prezesa AOTMiT wydane dla klofarabiny – jedną opublikowaną w 2019 r., dwie opublikowane w 2014 r. i jedną z 2013 r. Rekomendacja z 2019 r. dotyczyła zastosowania klofarabiny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe o ograniczonej jakości, uznał za niezasadne finansowanie ze środków

publicznych klofarabiny we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ u chorych dorosłych. Z kolei, we wszystkich pozostałych rekomendacjach, Prezes Agencji nie rekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.

W 2014 r. opublikowano także trzy rekomendacje Prezesa AOTMiT dla tiotepy, topotekanu oraz winorelbiny. W każdym z dokumentów Prezes Agencji nie rekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie ww. leków w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Odnaleziono także cztery rekomendacje Prezesa AOTMiT wydane dla azacytydyny (trzy w 2013 r. i jedną z 2011 r.). W 2013 r. wydano pozytywną rekomendację dot. zastosowania produktu leczniczego Vidaza® u dorosłych chorych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych m.in. z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. W tym samym roku dla leku Vidaza® wydano rekomendację pozytywną warunkową, wskazującą, iż w ww. populacji chorych zasadne jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej. W 2013 r. i 2011 r. Prezes Agencji wydał także pozytywne rekomendacje, w których nie zalecił usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych azacytydyny stosowanej w rozpoczynaniach zakwalifikowanych m.in. do kodu ICD-10: C92.0 (AML), stosowanej w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W 2013 r. opublikowano także 2 negatywne rekomendacje Prezesa AOTMiT – dla dazatynibu i imatynibu w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową. Przyczyną niezyskania pozytywnej rekomendacji w przypadku obu leków był brak wystarczających dowodów naukowych wskazujących na skuteczność ww. terapii oraz brak jednoznacznych zaleceń terapeutycznych dot. stosowania wnioskowanych leków.

Szczegółowy opis odnalezionych publikacji AOTMiT zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Gemtuzumab ozogamycyny	Opinia Prezesa AOTMiT 2019	Pozytywna	<p>Chorzy na ostrą białaczkę promielocytową, u których wystąpił nawrót choroby po przeprowadzonym allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, udokumentowanym brakiem skuteczności innych opcji terapeutycznych, w tym chemioterapii opartej na antracyklinach, kwasie all-transretinowym i trójtlenku arsenu oraz udokumentowana ekspresja mieloidalnego markera CD33 na komórkach białaczkowych</p>	<p>AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyn) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych gemtuzumabu ozogamycyn we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po przeprowadzonym allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych [...], udokumentowanym brakiem skuteczności innych opcji terapeutycznych, w tym chemioterapii opartej na antracyklinach, kwasie all-transretinowym [...] i trójtlenku arsenu [...] oraz udokumentowana ekspresja mieloidalnego markera CD33 na komórkach białaczkowych.</p> <p>Odnalezione badania stanowią opisy i serie przypadków, przy czym u żadnego z pacjentów nie przeprowadzono allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych przed podaniem gemtuzumabu ozogamycyny, co byłoby zgodne z wnioskowaną technologią.</p> <p>Jedynie w przypadku publikacji <i>Petti 2001</i> opisano przypadek pacjentki, u której po dwukrotnym wykonaniu autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych i wystąpieniu kolejnego nawrotu zdecydowano się na rozpoczęcie terapii gemtuzumabem ozogamycyny w dawce 9 mg/m² w dwóch dawkach (1. i 15. dzień). Miesiąc po rozpoczęciu terapii odnotowano hematologiczną remisję, a następnie całkowitą remisję molekularną, która trwała przez następnych 11 miesięcy, po których nastąpił kolejny molekularny nawrót choroby. Następnie pacjentka pozostając w hematologicznej remisji otrzymywała kwas alltrans-retynowy w celu uzyskania kolejnej remisji molekularnej.</p> <p>Mając na względzie powyższe oraz fakt, stosowana technologia może pozwolić na przeprowadzenie kolejnego allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych,</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Opinia Prezesa AOTMiT 2018	Negatywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową FLT3+ z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chemioterapii reindukcyjnej CLAG-M	<p>Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych gemtuzumabu ozogamycyn w wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) w wyżej wymienionej populacji”.</p> <p>AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyn) w wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie: „[...] W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu problemowi. W przeglądzie odnaleziono 2 jednoramienne badania obserwacyjne: <i>Pilorge 2014</i> (24 pacjentów), <i>Taksin 2007</i> (57 pacjentów). W badaniu <i>Pilorge 2014</i> odpowiedź na leczenie (u pacjentów leczonych schematem cytarabina + gemtuzumab ozogamycyny) zaobserwowano u 75% pacjentów, a 2-letnie przeżycie u 51% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 34 miesiące. W badaniu <i>Taksin 2007</i> odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 33% pacjentów. Spośród tych pacjentów, u 11 wystąpił nawrót choroby, a 9 osób zmarło. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,4 miesiąca. Jednakże interpretując powyższe wyniki należy mieć na względzie fakt iż, odsetek pacjentów z FLT3+ w badaniu <i>Pilorge 2014</i> to niecałe 21%, a gemtuzumab ozogamycyny był stosowany w skojarzeniu z cytarabiną, a nie tak jak jest w zleceniu z sorafenibem. Natomiast w publikacji <i>Taksin 2007</i> nie podano informacji, czy w badaniu uczestniczyli chorzy z FLT3+.</p> <p>Wytyczne europejskie i polskie nie określają postępowania terapeutycznego u pacjentów z oporną na leczenie/ w nawrocie ostrej białaczki szpikowej FLT3+. Jedynie wytyczne The National Comprehensive Cancer Network wskazują na możliwość zastosowania 5-azacytydyny lub decytabiny i sorafenibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie, bądź opornej na leczenie.</p> <p>Mając na względzie opinie Rady, wytyczne kliniczne oraz fakt iż brak jest badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo terapii gemtuzumabem ozogamycyny skojarzonym z sorafenibem w populacji pacjentów z ostrą białaczką</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				mieloblastyczną FLT3+ (ICD-10 C92.0) z wczesnym nawrotem choroby Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie wnioskowanej interwencji.”
Midostauryna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2019	Pozytywna	Nowozdiagnozowani chorzy na ostrą białaczkę szpikową z mutacją genu FLT3	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych midostauryny (produkt leczniczy Rydapt®) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa u chorych nowodiagnozowanych z mutacją genu FLT3.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>„Midostauryna miałyby być stosowana w skojarzeniu z aktualnie finansowanymi substancjami: w terapii indukującej ze schematem DNR + AraC; w leczeniu konsolidującym z HiDAC, zaś w terapii podtrzymującej w monoterapii. Przeprowadzona analiza kliniczna opierała się na jednym randomizowanym badaniu <i>RATIFY</i>, w którym oceniano skuteczność wnioskowanej technologii w skojarzeniu ze schematem DNR/HiDAC względem placebo + DNR/HiDAC. Wnioski płynące z badania wskazują na możliwe efekty terapeutyczne w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, czy też przeżycia wolnego od zdarzeń. W zakresie bezpieczeństwa dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Istotny statystycznie wzrost ryzyka (w grupie stosującej midostaurynę) odnotowano jedynie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia obejmujących anemię, wysypkę/tuszczenie się skóry.</p> <p>Analiza kliniczna charakteryzuje się ograniczeniami związanymi m.in. z brakiem oceny jakości życia pacjentów, jak również faktem, że badanie nie obejmowało pacjentów powyżej 60. r.ż., którzy w rzeczywistej praktyce stanowią mogą znaczącą część pacjentów kwalifikujących się do leczenia midostauryną.</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności wskazuje jednak, że technologia wnioskowana jest użyteczna kosztowo przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Warto wskazać, że głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest uwzględnienie w modelu danych klinicznych pochodzących z badania włączonego do analizy klinicznej [...]”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Opinia Prezesa AOTMiT 2018	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową NPM1+, FLT3+ będący kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego	<p>AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Rydapt® (midostauryna) we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa, za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rydapt® (midostauryna) we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej NPM1+, FLT3+, wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego.</p> <p>Odnaleziono trwające (planowane zakończenie w 2020 r.) jednoramienne badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z AML z FLT3+, w którym jednocześnie wskazano odsetek pacjentów z NPM1+ (62%). W ramach tego badania w fazie indukcji pacjenci otrzymali: daunorubicyna 60 mg/m² (d1-3), cytarabina 200 mg/m² (d1-7), midostauryna 50 mg od 8 dnia do 48h przed kolejnym cyklem chemioterapii. Natomiast w fazie konsolidacji pacjenci poddawani byli allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Jeśli allo-HSCT było nieodpowiednie, pacjenci otrzymali trzy cykle wysokiej dawki cytarabiny dopasowane do wieku z midostauryną od dnia szóstego.</p> <p>Aktualnie wyniki z tego badania są dostępne jedynie w ramach abstraktu konferencyjnego <i>Schlenk 2015</i>. Publikacja ta wskazuje, że po pierwszym cyklu całkowitą remisję uzyskano u 58,5% pacjentów, częściową u 20,4%. Chorobę oporną na leczenie miało 15% pacjentów, a 6,1% zmarło. Drugi cykl indukcyjny otrzymało 34 pacjentów. Ostatecznie remisję całkowitą uzyskało 75% pacjentów, a 7,5% zmarło. 94 pacjentów przeszło allo-HSCT, w tym 85 po pierwszej całkowitej remisji. Łączny odsetek wznów i zgonów u pacjentów po allo-HSCT wyniósł po 12 miesiącach 9,2% i 19,5%.</p> <p>W publikacji <i>Schlenk 2015</i> raportowano, że najczęstsze zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia podczas pierwszego cyklu indukcyjnego dotyczyły przewodu pokarmowego (n=34) lub infekcji (n=81). U 55% pacjentów podawanie midostauryny zostało przerwane, wstrzymane lub zmniejszono dawkę. 4 zdarzenia niepożądane stopnia 3/4. powiązano z podawaniem midostauryny.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Odnalezione wytyczne kliniczne National Comprehensive Cancer Network 2017 rekomendują zastosowanie midostauryny w leczeniu indukcyjnym, reindukcyjnym oraz konsolidującym (schemat: cytarabina+daunorubicyna+midostauryna)."
Kloforabina	Opinia Prezesa AOTMiT 2019	Negatywna	Dorośli chorzy na ostrą białaczkę szpikową FLT3+ NPM1+	<p>AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u chorych dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie: „ Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych klofarabiny we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych.</p> <p>Nie odnaleziono randomizowanych badań w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji. Odnaleziono jedynie wyodrębnione wyniki w badaniu retrospektywnym <i>Molteni 2017</i>, jednak dotyczą tylko dwóch pacjentów (żaden z pacjentów nie odpowiedział na leczenie klofarabiną [...], progresja choroby nastąpiła po 17 i 106 dniach, natomiast zgony po 53 i 120 dniach).</p> <p>Wyniki pozostałych odnalezionych badań dotyczących szerszej populacji niż wnioskowana wskazują na skuteczność stosowania CLO w leczeniu opornej na leczenie i nawrotowej AML w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, natomiast na brak wpływu na przeżycie całkowite pacjentów.</p> <p>W odnalezionych najnowszych wytycznych klinicznych National Comprehensive Cancer Network [...] 2019, w których odniesiono się do stosowania klofarabiny usytuowano ją w ramach terapii agresywnej po nawrocie choroby.”</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, podtrzymuje zdanie z Rekomendacji nr 137/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych²⁰ w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0., które jest zgodne ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 214/2013 i nr 80/2014 w tej sprawie. Prezes uznał wówczas za zasadne refundowanie klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej do momentu podjęcia decyzji o utworzeniu programu lekowego obejmującego podanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.</p> <p>Odnalezione dowody naukowe wskazują, iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, wiąże się z uzyskaniem u części pacjentów korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie pod postacią całkowitej remisji.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego klofarabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.”</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 ostra białaczka szpikowa, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: „[...] Dostępne dowody naukowe oraz opinia jednego z dwóch ekspertów wskazują na potencjalną skuteczność terapii klofarabiną w II linii leczenia ostrej białaczki szpikowej, co wykazano w kilku badaniach u dzieci z AML, jak również u dorosłych z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji leczenia.</p>

²⁰ tj. Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Są zatem argumenty przemawiające za tym, że lek powinien być dostępny w przypadkach opornych na inne leczenie.</p> <p>Lek może być skuteczny w ramach leczenia kondycjonującego/przygotowawczego, przed przeszczepem alogenicznym.</p> <p>Z uwagi na bardzo wysoki koszt terapii oraz ograniczone efekty zdrowotne w porównaniu do opcji terapeutycznej (klofarabina w skojarzeniu z cytarabiną w porównaniu do cytarabiny), wyniki analizy ekonomicznej wskazują na nieefektywność kosztową terapii.</p> <p>Cena klofarabiny nie powinna wynosić więcej niż 539,43 zł (urzędowa cena zbytu) za opakowanie leku 1 mg/ml, fiolka 20 ml., tj., cena progowa oszacowana względem obowiązującego progu opłacalności z perspektywy płatnika publicznego.”</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.</p> <p>Uzasadnienie: „[...] Odnalezione dowody naukowe wskazują iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiąże się z uzyskaniem korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (całkowita remisja). Dodatkowo lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej.</p> <p>Docelowo zasadne wydaje się utworzeniu programu lekowego obejmującego podanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.”</p>
Sorafenib	Opinia Prezesa AOTMiT 2017	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę mieloblastyczną FLT3+	<p>AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar® (sorafenib) we wskazaniu: ostro białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie: „[...] W największym odnalezionym badaniu (wzięto w nim udział 43 pacjentów) odpowiedź na leczenie uzyskało łącznie 46% pacjentów (w tym 16% odpowiedź całkowitą). Mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich uczestników</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>badania wyniosła 6,2 miesiąca, a mediana okresu przeżycia bez wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,8 miesiąca.</p> <p>Nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii. Słabej jakości dowody naukowe pochodzące przede wszystkim z opisów małych serii chorych wskazują na możliwość uzyskania remisji u części leczonych – ich odsetek na podstawie przedstawionych danych jest trudny do miarodajnego oszacowania. Jednakże należy mieć na uwadze fakt, że wnioskowane wskazanie jest pozarejestryjne.</p> <p>Odnaleziono wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 rekomendują zastosowanie połączenia 5-azacytydyny lub decytabiny + sorafenibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie, bądź ostrą białaczką mieloblastyczną oporną na leczenie. Wytyczne podkreślają, że jest to terapia ratunkowa. Zaznaczają również, że obecnie trwają badania kliniczne nad zastosowaniem azacytydyny i infuzji limfocytów dawcy w terapii ratunkowej po nawrocie ostrej białaczki szpikowej po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.”</p>
Mitoksantron	Opinia Rady Przejrzystości 2015	Negatywna	M.in. chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadną dalszą refundację leków zawierających substancję czynną mitoksantronum we wskazaniach określonych kodami ICD-10, m.in. w ostrej białaczce szpikowej (C92.0).</p> <p>Uzasadnienie: „[...] Rada Przejrzystości uważa za niezasadną refundację substancji czynnej mitoksantron w w/w rozpoznaniach wg ICD w ramach katalogu chemioterapii. W dostępnych opracowaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie przy stosowaniu schematów leczenia z mitoksantronem oraz bez niego, poza wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii, czy też trombocytopenii.”</p>
Dokсорubicyna liposomalna pegylowana	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Negatywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: „[...] Nie odnaleziono dowodów naukowych, rekomendacji lub wytycznych klinicznych wskazujących na zasadność stosowania dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w ostrej białaczce szpikowej.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie antybiotyków antrycylinowych (w tym dokсорubicyny), w kombinacji z cytarabiną, bez sprecyzowania postaci leku.”
Tiotepa	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie tiotepy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: „[...] W opinii Konsultanta Krajowego ds. hematologii dziecięcej, w III linii leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zaleca się zastosowanie tiotepy.</p> <p>Odnalezione badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (dowody naukowe słabej jakości), sugerują skuteczność tiotepy w kolejnych liniach leczenia chorych z oporną na wcześniejsze leczenie lub nawrotową ostrą postacią białaczki szpikowej, przede wszystkim w populacji dzieci i młodych dorosłych.</p> <p>Lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej w przypadku wyczerpania innych zalecanych opcji terapeutycznych.</p> <p>Docelowo należy rozważyć umieszczenie leku w katalogu chemioterapii standardowej w kolejnych liniach leczenia ostrej białaczki szpikowej.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną tiotepy, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.”</p>
Topotekan	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie topotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: „[...] W opinii Konsultanta Krajowego ds. hematologii dziecięcej, w III linii leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zaleca się zastosowanie topotekanu.</p> <p>Odnalezione badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (dowody naukowe słabej jakości), sugerują skuteczność topotekanu w kolejnych liniach leczenia chorych</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>z oporną na wcześniejsze leczenie lub nawrotową ostrą postacią białaczki szpikowej, przede wszystkim w populacji dzieci i młodych dorosłych.</p> <p>Lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej w przypadku wyczerpania innych zalecanych opcji terapeutycznych.</p> <p>Docelowo należy rozważyć umieszczenie leku w katalogu chemioterapii standardowej w kolejnych liniach leczenia ostrej białaczki szpikowej.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną topotekanu, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia."</p>
Winorelbina	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: „[...] W opinii Konsultanta Krajowego ds. hematologii dziecięcej, w III linii leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zaleca się zastosowanie winorelbiny.</p> <p>Odnalezione badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (dowody naukowe słabej jakości), sugerują skuteczność winorelbiny w kolejnych liniach leczenia chorych z oporną na wcześniejsze leczenie lub nawrotową ostrą postacią białaczki szpikowej, przede wszystkim w populacji dzieci i młodych dorosłych.</p> <p>Lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej w przypadku wyczerpania innych zalecanych opcji terapeutycznych.</p> <p>Docelowo należy rozważyć umieszczenie leku w katalogu chemioterapii standardowej w kolejnych liniach leczenia ostrej białaczki szpikowej.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną winorelbina, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia."</p>
Azacytydyna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy, niekwalifikujących się do przeszczepu	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania azacytydyny w leczeniu dorosłych chorych, niekwalifikujących się do przeszczepu</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>krwiotwórczych komórek macierzystych m.in. z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją</p>	<p>krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku bez choroby mieloproliferacyjnej, a także ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją.</p> <p>W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że azacytydyna (produkt leczniczy Vidaza®) wykazuje skuteczność kliniczną w ww. wskazaniach, w zakresie całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz istotnie wydłuża przeżycie we wszystkich wskazaniach. Ponadto, dla subpopulacji pacjentów z AML istnieją dowody wskazujące, że terapia azacytydyną względem chemioterapii standardowej i najlepszego leczenia wspomagającego istotnie statystycznie wydłuża medianę przeżycia całkowitego.</p> <p>Biorąc pod uwagę rokowania dla chorych dotkniętych zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową oraz ostrą białaczką szpikową, a także skuteczność ocenianej terapii, lek powinien być finansowany ze środków publicznych.</p> <p>Warunkiem refundacji leku na dotychczasowych zasadach powinno być obniżenie jego ceny do ceny progowej, wskazanej w analizie kosztów-użyteczności.”</p>
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Dorośli chorzy, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych m.in. z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna) we wskazaniu leczenie dorosłych chorych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym, przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie: „[...] Dostępne dowody naukowe wskazują na udowodnioną skuteczność terapii i akceptowalny profil bezpieczeństwa leku. Zgodnie przedstawionymi wynikami badań, zastosowanie azacytydyny istotnie statystycznie</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>wydłużyło medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów, względem konwencjonalnych schematów leczenia, tj. najlepszego leczenia wspomagającego, cytarabiny w małej dawce, intensywnej chemioterapii.</p> <p>Dodatkowo wykazano istotną statystycznie przewagę terapii w grupie stosującej azacytydynę w porównaniu do osób leczonych konwencjonalnie w odniesieniu do punktów końcowych takich jak: transformacja w ostrą białaczkę szpikową, uzyskanie odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, jakiegokolwiek oraz ogólnej poprawy parametrów hematologicznych).</p> <p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje na opłacalność ocenianej terapii względem wszystkich rozpatrywanych schematów. [...] przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji wskazuje na zasadność wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu progu efektywności kosztowej.”</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Pozytywna	M.in. chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia, obejmującego podawanie azacytydyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C92.0, C92.7, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, z wyłączeniem wskazań rejestracyjnych.</p> <p>Jednocześnie, Prezes uważa za zasadne usunięcie świadczenia, obejmującego podawanie azacytydyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów ICD-10: C92, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za zasadne dalsze finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie azacytydyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów ICD-10: C92.0; C92.7 z wyłączeniem wskazań rejestracyjnych.</p> <p>Dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje międzynarodowe wskazują, że stosowanie azacytydyny może przynosić istotne korzyści kliniczne u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), szczególnie w przypadku AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. Powyższe zostało podkreślone we wcześniej wydanych przez AOTM dokumentach w przedmiotowej sprawie.</p> <p>Dodatkowe odnalezione badania, w tym badania rejestrowe oceniające skuteczność praktyczną stosowania leku, potwierdzają że azacytydyna jest skuteczną terapią u pacjentów z AML przede wszystkim w odniesieniu do całkowitego odsetka uzyskanych odpowiedzi. Terapia azacytydyną może być</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>również skuteczną terapią o akceptowalnym poziomie toksyczności u pacjentów, którzy przeszli allogeniczny HSCT oraz u wcześniej leczonych starszych pacjentów z >30% blastów, dla których dostępne opcje leczenia są ograniczone.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do sugestii zawartej w stanowisku Rady Przejrzystości, iż koszt terapii azacytydyną nie powinien przekraczać przyjętego w Polsce progu opłacalności."</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2011	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna)", rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna)", rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej."</p>
Dazatynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Negatywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową.	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych w postaci opracowań wtórnych oraz artykułów poglądowych można wnioskować o potencjalnej aktywności dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Aktualnie prowadzone są badania I lub II fazy w tym kierunku, ale ich wyniki nie są jeszcze dostępne. Dane z już zakończonych badań II fazy nie wykazały znaczącej efektywności dazatynibu w powyższym wskazaniu, a podawanie leku wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.</p> <p>Dodatkowo żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie zaleca podawania dazatynibu w ostrej białaczce szpikowej. Brak jest także rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dazatynibu w tym wskazaniu."</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Imatynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Negatywna	M.in. chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: D 47.1; D 72.1.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w przypadku większości wskazań określonych zleceniem Ministra Zdrowia brak jest dowodów naukowych bądź dowody te są bardzo słabej jakości, oparte na opisach pojedynczych przypadków, często z wnioskami wykluczającymi się wzajemnie. W odniesieniu do odnalezionych rekomendacji międzynarodowych instytucji i towarzystw, także one nie reprezentują spójnego stanowiska w kwestii finansowania imatynibu w ocenianych wskazaniach.</p> <p>Jedynie w rozpoznaniach ICD-10 D47.1 u pacjentów z rearanżacją genu PDGFRB oraz D72.1, pomimo bardzo ograniczonych danych wydaje się, że pacjenci mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania imatynibu.”</p>

3..7.2.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla gemtuzumabu ozogamycyny²¹ stosowanego we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje.

Lek	Organizacja ^{22*}	Rok wydania
Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny)	HAS	2019 [HAS 2019]
	NICE	2018 [NICE 2018]
	SMC	2018 [SMC 2018]

*odnaleziono także rekomendację wydaną przez AWMSG w 2018 r., wskazującą na odrzucenie wniosku dot. stosowania GO w populacji docelowej z powodu spełnienia kryteriów wykluczenia na podstawie dokumentu NICE [AWMSG 2018]

W kwietniu 2019 r. HAS wydał pozytywną rekomendację dla leku Mylotarg® w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną AML z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0 lub 1) na początku badania, z wyjątkiem AML z mutacją genu FLT3 kwalifikującą się do leczenia midostauryną i chorych z APL. Określono, iż w tej populacji chorych rzeczywistą korzyść kliniczną płynącą ze stosowania GO można określić jako ważną.

Odnaleziono także pozytywne warunkowe rekomendacje opublikowane przez NICE i SMC w 2018 r. dotyczące finansowania produktu leczniczego Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w terapii skojarzonej z daunorubicyną oraz cytarabiną, w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Warunkiem wydania rekomendacji było ograniczenie populacji docelowej do chorych z korzystnym, pośrednim lub nieznanym ryzykiem cytogenetycznym.

Powyższe rekomendacje zostały oparte na podstawie wyników pochodzących z otwartego randomizowanego badania klinicznego, które wskazują, że u chorych z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego, GO w skojarzeniu z DNR i AraC wykazuje wyższą

²¹ nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

²² NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; SMC, ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków; AWMSG, ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych; HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

skuteczność niż stosowanie wyłącznie intensywnej chemioterapii. Istnieje większe prawdopodobieństwo, że chorzy z populacji docelowej przeżyją dłużej bez nawrotu choroby lub powracających objawów AML.

Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla gemtuzumabu ozogamycyny stosowanego u chorych z populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny)	HAS 2019	Pozytywna	Chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 <i>de novo</i> , z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej	<p>SMR (fr. <i>service médical rendu</i> – rzeczywista korzyść kliniczna): na poziomie ważny (fr. <i>important</i>) Komisja uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania leku Mylotarg® jest ważna tylko u chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną AML z ekspresją antygenu CD33 <i>de novo</i>, w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0 lub 1) na początku badania, z wyjątkiem AML z mutacją genu FLT3 kwalifikującą się do leczenia midostauryną i chorych z APL. Komisja opiniuje pozytywnie finansowanie GO w analizowanym wskazaniu (dawkowany zgodnie z <i>ChPL Mylotarg®</i>), z poziomem odpłatności: 100%.</p> <p>ASMR (fr. <i>amélioration du service médical rendu</i> – poprawa rzeczywistych korzyści klinicznych): V – nie wykazano poprawy korzyści klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę niepewność związaną ze stosowaniem preparatu leczniczego Mylotarg® u chorych w wieku od 15 do 50 lat oraz profil bezpieczeństwa leku, konieczne jest zebranie opisowych danych dot. chorych stosujących GO w celu poznania profilu chorych leczonych w ramach obecnej praktyki klinicznej. Dane te powinny umożliwić:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ przedstawienie charakterystyki leczonej populacji i analizowanej choroby oraz czasu trwania leczenia; ⊗ przeanalizowanie losu chorych pod względem przeżycia (w tym chorych poddanych allo-HSCT); ⊗ monitorowanie bezpieczeństwa leku, głównie w odniesieniu do częstości występowania VOD w praktyce klinicznej i konsekwencji klinicznych tego zdarzenia. <p>Komisja pragnie uzyskać powyższe dane w ciągu maksymalnie 5 lat. Jeśli istniejące badanie umożliwi zebranie powyższych informacji, Komisja przeanalizuje wzięcie go pod uwagę. Ponadto, ponieważ GO dostępny jest w ramach okresowego dopuszczenia do obrotu, konieczne jest zebranie danych klinicznych dot. chorych leczonych w tym okresie w oparciu o protokół terapeutyczny uwzględniający charakterystykę chorych, częstość występowania VOD, dane na temat przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, przeżycia chorych i wyników leczenia chorych po przeszczepie allogenicznym. Komisja oceni możliwość ponownej oceny leku na podstawie tych danych.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	NICE 2018	Pozytywna warunkowa		<p>GO jest rekomendowany w skojarzeniu z DNR oraz AraC, w terapii chorych z populacji docelowej wyłącznie pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoczęcia terapii indukcyjnej, w momencie potwierdzenia w testach cytogenetycznych przynależności do korzystnej, pośredniej lub nieznannej grupy ryzyka cytogenetycznego (z powodu niepowodzenia testu) lub gdy wyniki testów cytogenetycznych nie są jeszcze dostępne; <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoczęcia terapii konsolidacyjnej w momencie potwierdzenia w testach cytogenetycznych przynależności do korzystnej, pośredniej lub nieznannej grupy ryzyka cytogenetycznego (z powodu niepowodzenia testu); <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zapewnienia dostępu do GO przez podmiot odpowiedzialny, zgodnie z umową handlową. <p>Chorzy stosujący GO przed publikacją tych rekomendacji mogą kontynuować leczenie bez wprowadzania zmian w dotychczasowych ustaleniach dot. finansowania do czasu, gdy chorzy i ich lekarz prowadzący uznają za stosowne zaprzestanie terapii. W przypadku chorych w wieku od 15 do 17 lat decyzja ta powinna być podejmowana wspólnie przez chorego i jego rodziców lub opiekunów oraz klinicystę.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>AML jest obecnie leczona z zastosowaniem AraC i DNR. Testy cytogenetyczne są wykorzystywane w celu poszukiwania określonych mutacji genowych w niektórych typach białaczek, które mogą przewidzieć, w jaki sposób choroba zareaguje na leczenie i jaką opcję leczenia wybrać. Chorzy z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym cechują się lepszą prognozą, niż chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego w zakresie odpowiedzi na leczenie, ryzyka nawrotu i przeżycia. Jednakże dla niektórych chorych wyniki testu cytogenetycznego nie są dostępne na początku leczenia indukcyjnego.</p> <p>Dowody z randomizowanego badania klinicznego wskazują, że u chorych z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego, GO w skojarzeniu z DNR i AraC wykazuje wyższą skuteczność niż stosowanie wyłącznie DNR i AraC. Istnieje większe prawdopodobieństwo, że chorzy ci przeżyją dłużej bez nawrotu choroby lub powracających objawów.</p> <p>Ponieważ nie przedstawiono analizy klinicznej, ani analizy efektywności kosztowej dla chorych z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego, GO nie mógł zostać rekomendowany w tej grupie chorych.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Najbardziej wiarygodne szacunki efektywności kosztowej (w tym reguła zatrzymania (ang. <i>stopping rule</i>) dla leczenia konsolidacyjnego u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego) dla GO w porównaniu z DNR i AraC u chorych z korzystnym, pośrednim lub nieznanym ryzykiem cytogenetycznym (z powodu niepowodzenia testu cytogenetycznego) są w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne zużycie zasobów Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia (NHS, ang. <i>National Health Service</i>). W związku z tym GO może być rekomendowany w tej grupie chorych.</p>
	SMC 2018	Pozytywna warunkowa		<p>GO jest rekomendowany do stosowania w skojarzeniu z DNR oraz AraC w ramach ograniczonego dostępu, tj. u chorych z korzystnym, pośrednim lub nieznanym ryzykiem cytogenetycznym.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W otwartym badaniu III fazy z udziałem dorosłych chorych na ostrą białaczkę szpikową, dodanie GO do standardowej intensywnej chemioterapii wiązało się ze znaczną poprawą EFS (ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń; definiowaną jako niepowodzenie w uzyskaniu remisji z zastosowaniem terapii indukcyjnej, nawrotu choroby lub zgon) w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie standardowej intensywnej chemioterapii.</p>

3..7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

23 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block] ²⁴ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block] ²⁵);

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

²⁴ łac. *in venam* – dożylnie

²⁵ [Redacted text block]

⊕

4. Interwencja – gemtuzumab ozogamycyny

Produkt leczniczy Mylotarg® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 19 kwietnia 2018 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Europe MA EEIG. Lek Mylotarg® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu). Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 5 mg gemtuzumabu ozogamycyny.

AML jest uważana za chorobę rzadko występującą, zatem w dniu 18 października 2000 r. lek Mylotarg® uzyskał status leku sierociego [EMA 2018].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 9.
Charakterystyka produktu leczniczego Mylotarg®

Kod ATC²⁶	L01XC05 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Działanie leku	<p>Gemtuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC, ang. <i>antibody-drug conjugate</i>) skierowanym przeciwko antygenowi CD33. Gemtuzumab jest humanizowaną immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4, ang. <i>immunoglobulin G</i>), która swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD33.</p> <p>Przeciwciało wiąże się swoiście z antygenem CD33, zależnym od kwasu siałowego białkiem adhezyjnym występującym na powierzchni białaczkowych blastów szpikowych i niedojrzałych prawidłowych komórek linii mielomonocytovej, a nie na prawidłowych krwiotwórczych komórkach macierzystych.</p> <p>Niewielka cząsteczka, N-acetylo-gammakalicheamycyna, jest półsyntetycznym produktem naturalnym o właściwościach cytotoksycznych. N-acetylo-gammakalicheamycyna jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika, kwasu 4-(4-acetylofenoksy)butanowego.</p> <p>Na podstawie danych pochodzących z badań nieklinicznych ustalono, że za aktywność przeciwnowotworową gemtuzumabu ozogamycyny odpowiedzialne jest wiązanie się koniugatu ADC z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygenu CD33, po którym następuje internalizacja powstałego w ten sposób kompleksu ADC-CD33 i wewnątrzkomórkowe uwalnianie dimetylohydrazidu N-acetylo-gammakalicheamycyny w wyniku rozkładu hydrolitycznego łącznika. Aktywacja dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny wywołuje dwuniciowe pęknięcia DNA i w efekcie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki.</p> <p>Uważa się, że do maksymalizacji dostarczania kalicheamycyny do białaczkowych komórek blastycznych konieczne jest wysycenie wysokiego odsetka miejsc antygenowych CD33. W badaniach kilku pojedynczych substancji mierzono wysycenie miejsc docelowych (antygeny CD33) po podaniu produktu leczniczego Mylotarg® chorym z nawrotową i oporną na leczenie AML. We wszystkich tych badaniach obserwowano prawie maksymalne wysycenie miejsc antygenowych CD33 po podaniu dawki leku przy wszystkich poziomach dawki równych co najmniej 2 mg/m² pc., co sugeruje, że do związania wszystkich dostępnych miejsc antygenowych CD33 wystarcza mała dawka GO.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Mylotarg® jest zarejestrowany w następującym wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ do stosowania w skojarzeniu z DNR i AraC w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczonej ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 <i>de novo</i>, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Produkt leczniczy Mylotarg® należy podawać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych oraz w miejscu umożliwiającym natychmiastowe wykonanie zabiegów resuscytacyjnych w pełnym zakresie.</p> <p>Lek należy stosować wyłącznie u chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej.</p> <p>Na godzinę przed podaniem dawki produktu leczniczego Mylotarg® zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwhistaminowym i paracetamolem, aby złagodzić objawy reakcji związanych z infuzją.</p> <p>Należy zastosować odpowiednie środki zapobiegające rozwojowi hiperurykemii związanej z zespołem rozpadu guza nowotworowego, na przykład nawadnianie, podawanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego lub innych leków stosowanych w leczeniu hiperurykemii.</p>

²⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Szczegółowy opis dawkowania leku i modyfikacji dawki przedstawiono w tabelach: tabela 10, tabela 11 i tabela 12.</p> <p>Szczególne populacje</p> <p><u>Stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, u których stężenie bilirubiny całkowitej wynosi ≤ 2 x GGN (górną granicę normy) a aktywność AspAT (aminotransferaza asparaginowa) / AlAT (aminotransferaza alaninowa) wynosi $\leq 2,5$ x GGN. Podanie produktu leczniczego Mylotarg® należy odroczyć do powrotu stężenia bilirubiny całkowitej do wartości ≤ 2 x GGN a aktywności AspAT i AlAT do wartości $\leq 2,5$ x GGN przed podaniem każdej dawki.</p> <p><u>Stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego Mylotarg® nie badano u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Lek nie jest usuwany z organizmu przez nerki, farmakokinetyka u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest znana.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych w podeszłym wieku (≥ 65 lat).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Mylotarg® u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Mylotarg® przeznaczony jest do stosowania dożylnego i przed podaniem należy go zrekonstruować i rozcieńczyć. Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór należy podawać dożylnie w postaci 2-godzinnej infuzji przy ścisłej kontroli parametrów klinicznych obejmujących tętno, ciśnienie tętnicze i temperaturę ciała. Produktu leczniczego Mylotarg® nie należy podawać we wstrzyknięciu ani w bolusie (szybkim wstrzyknięciu) dożylnym. Szczegółowa instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego Mylotarg® przed podaniem go chorem została przedstawiona w <i>ChPL Mylotarg®</i>.</p> <p>Przedawkowanie</p> <p>W badaniach klinicznych nie zgłoszono przypadków przedawkowania produktu leczniczego Mylotarg®. Nie badano pojedynczych dawek większych od 9 mg/m² pc. u dorosłych chorych. Leczenie przedawkowania powinno polegać na podtrzymywaniu czynności życiowych.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach <i>Programu lekowego</i>.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Mylotarg® należy stosować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi oraz niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Mylotarg® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta, co oznacza, że będzie on dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane</p> <p>Lek objęty jest planem zarządzania ryzykiem (RMP, ang. <i>Risk Management Plan</i>).</p> <p>Leku nie należy stosować u chorych z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><u>Objawy hepatotoksyczności, w tym choroba weno-okluzyjna wątroby (VOD, ang. <i>veno-occlusive disease</i>) / zespół niewydolności zatokowej wątroby (SOS, ang. <i>sinusoidal obstruction syndrome</i>)</u></p>

Ze względu na ryzyko VOD/SOS, oznaki i objawy VOD/SOS powinny być ściśle monitorowane. Objawami tymi mogą być zwiększone wartości następujących parametrów: aktywności AIAT i AspAT, stężenia bilirubiny całkowitej oraz aktywności ALP (ang. *alkaline phosphatase* – fosfataza zasadowa; parametry te należy kontrolować przed każdorazowym podaniem leku), a także powiększenie wątroby (które może być bolesne), szybki przyrost masy ciała oraz wodobrzusze. Kontrolowanie wyłącznie stężenia bilirubiny całkowitej może nie wystarczyć do zidentyfikowania wszystkich chorych znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju VOD/SOS. U chorych z nieprawidłowymi wynikami parametrów czynnościowych wątroby zaleca się częstsze kontrolowanie tych parametrów, jak również monitorowanie tych chorych pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych hepatotoksyczności. U chorych poddanych HSCT zaleca się ściśle monitorowanie parametrów czynnościowych wątroby w okresie po przeprowadzeniu HSCT, stosownie do przypadku.

Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych hepatotoksyczności może wymagać przerwania podawania lub całkowitego zaprzestania podawania leku. U chorych, u których wystąpi VOD/SOS, produkt leczniczy Mylotarg® należy odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie zgodnie ze standardami postępowania medycznego.

Reakcje związane z infuzją (w tym anafilaksja)

Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją zalicza się między innymi: gorączkę i dreszcze, rzadziej niedociśnienie tętnicze krwi, częstoskurcz i objawy ze strony układu oddechowego, które mogą wystąpić w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu produktu leczniczego Mylotarg®. Infuzję leku należy przeprowadzać pod ścisłą kontrolą parametrów klinicznych obejmujących tętno, ciśnienie tętnicze i temperaturę ciała. Na godzinę przed podaniem leku zaleca się zastosowanie u chorego premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwhistaminowym i paracetamolem. U chorych, u których wystąpią objawy ciężkich reakcji, zwłaszcza duszność, skurcz oskrzeli lub klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze, infuzję należy natychmiast przerwać. Chorych należy monitorować do czasu całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe anafilaksji, w tym ciężkie objawy ze strony układu oddechowego lub klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego Mylotarg® należy u chorego oznaczyć pełną morfologię krwi. Podczas leczenia chorzy powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, krwawienia i (lub) krwotoku lub innych objawów mielosupresji. Podczas leczenia i po jego zakończeniu zaleca się rutynowe monitorowanie kliniczne i laboratoryjne stanu chorego. Leczenie chorych z ciężkimi zakażeniami, krwawieniem i (lub) krwotokiem lub innymi objawami zahamowania czynności szpiku kostnego, w tym z ciężką neutropenią lub utrzymującą się małopłytkowością, może wymagać opóźnienia w dawkowaniu lub stałego odstawienia leku.

Zespół rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*)

U chorych, u których w przebiegu AML stwierdzono hiperleukocytozę, przed podaniem produktu leczniczego Mylotarg® zaleca się rozważenie przeprowadzenia leukoredukcji za pomocą hydroksymocznika lub leukaferazy w celu zmniejszenia WBC we krwi obwodowej do wartości poniżej 30 000/mm³, aby zmniejszyć ryzyko wywołania TLS. Chorych należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS i leczyć zgodnie ze standardami postępowania medycznego. Należy zastosować odpowiednie środki zapobiegające rozwojowi hiperurykemii w przebiegu zespołu rozpadu guza, na przykład nawadnianie, podawanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (np. allopuryenu) lub innych leków stosowanych w leczeniu hiperurykemii (np. rasburykazy).

Leczenie AML w przypadku chorych z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym

Skuteczność produktu leczniczego Mylotarg® została wykazana u chorych na AML z korzystnym i pośrednim obrazem cytogenetycznym, z niepewnością w odniesieniu do wielkości efektu u chorych z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym. W przypadku chorych leczonych z powodu AML *de novo* produktem leczniczym Mylotarg® w skojarzeniu z DNR i AraC po uzyskaniu wyników badań

	<p>cytogenetycznych należy rozważyć, czy potencjalne korzyści z kontynuowania leczenia produktem leczniczym Mylotarg® przewyższają ryzyko zagrożeń dla danego chorego.</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja</u></p> <p>Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby nie zachodziły w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Mylotarg®.</p> <p>Kobietom w wieku rozrodczym oraz chorym, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy zalecić stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Mylotarg® przez co najmniej 7 miesięcy (w przypadku kobiet) i 4 miesiące (w przypadku mężczyzn) od przyjęcia ostatniej dawki leku.</p> <p>Produktu leczniczego Mylotarg® nie wolno stosować u kobiet w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Kobiety w ciąży lub chore, które zajądą w ciążę podczas przyjmowania GO, jak również leżeni mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą zostać poinformowani o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Brak danych dotyczących przenikania GO lub jego metabolitów do mleka ludzkiego, wpływu na organizm dzieci karmionych piersią oraz wpływu na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u dzieci, które są karmione piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Mylotarg® i przez co najmniej miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki tego leku.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Brak jest informacji dotyczących wpływu na płodność chorych. Na podstawie wyników badań nieklinicznych stwierdzono, że płodność mężczyzn i kobiet może być zagrożona przez leczenie GO. Przed rozpoczęciem leczenia zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni zasięgnąć informacji odnośnie metod zachowania płodności.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p> <p>Produkt leczniczy Mylotarg® wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorych należy poinformować, że podczas leczenia produktem leczniczym Mylotarg® mogą odczuwać zmęczenie, zawroty głowy i ból głowy. W związku z tym podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy zachować ostrożność.</p> <p>Szczegółowe informacje na temat specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Mylotarg® oraz działań niepożądanych przedstawiono w <i>Analizie klinicznej</i>, stanowiącej integralną część raportu.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Obecnie GO nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Mylotarg®*

Dawkowanie

Leczenie indukujące

Zalecana dawka produktu leczniczego Mylotarg® to 3 mg/m² pc./dawkę (do maksymalnej dawki – jedna fiołka 5 mg) podawane w 2-godzinnej infuzji w 1., 4. i 7. dniu leczenia w skojarzeniu z DNR w dawce 60 mg/m² pc./dobę podawaną w infuzji przez 30 minut w okresie od 1. do 3. dnia leczenia oraz AraC w dawce 200 mg/m² pc./dobę podawanym w ciągłej infuzji w okresie od 1. do 7. dnia leczenia. Produktu leczniczego Mylotarg® nie należy podawać podczas drugiego cyklu leczenia indukującego.

Leczenie konsolidujące

U chorych, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano CR, zdefiniowaną jako odsetek blastów w szpiku normokomórkowym poniżej 5% i ANC większą niż $1,0 \times 10^9$ komórek/l przy liczbie płytek krwi wynoszącej co najmniej $100 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej bez transfuzji, zaleca się zastosowanie do 2 cykli leczenia konsolidującego w infuzji dożylniej w schemacie DNR (60 mg/m² pc. przez 1 dobę (pierwszy cykl) lub 2 doby (drugi cykl)) w skojarzeniu z AraC w infuzji dożylniej (1000 mg/m² pc. na 12 godzin podanych przez 2 godziny w okresie od 1. do 4. dnia) oraz produktem leczniczym Mylotarg® w infuzji dożylniej (3 mg/m² pc./dawkę przez 2 godziny do maksymalnej dawki równej jednej fiołce o mocy 5 mg w 1. dniu).

Schematy dawkowania GO w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Schematy dawkowania produktu leczniczego Mylotarg® w skojarzeniu z chemioterapią

Cykl leczenia	GO	DNR	AraC
Leczenie indukujące	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1., 4. i 7. dniu	60 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 3. dnia	200 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 7. dnia
Drugi cykl leczenia indukującego (jeśli konieczny)	Produktu leczniczego Mylotarg® nie należy podawać podczas drugiego cyklu leczenia indukującego		
Pierwszy cykl leczenia konsolidującego*	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1. dniu	60 mg/m ² pc./dobę w 1. dniu	1 g/m ² pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 4. dnia
Drugi cykl leczenia konsolidującego*	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1. dniu	60 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 2. dnia	1 g/m ² pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 4. dnia

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Mylotarg®*

Modyfikacje dawki i schematu dawkowania

Modyfikacja schematu dawkowania z powodu hiperleukocytozy

U chorych, u których w przebiegu AML stwierdzono hiperleukocytozę (liczba leukocytów $\geq 30\,000/mm^3$), na 48 godzin przed podaniem produktu leczniczego Mylotarg® zaleca się przeprowadzenie cytoredukcji za pomocą leukaferozy, hydroksymocznika w postaci doustnej lub AraC z lub bez hydroksymocznika w celu zmniejszenia liczby WBC we krwi obwodowej.

Jeśli AraC jest stosowany do leukoredukcji z lub bez hydroksymocznika u chorych z wcześniej nieleczoną AML *de novo* ze stwierdzoną hiperleukocytozą otrzymujących produkt leczniczy

Mylotarg® w leczeniu skojarzonym, należy zastosować zmodyfikowany schemat dawkowania przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Modyfikacja schematu dawkowania produktu leczniczego Mylotarg® z powodu leczenia hiperleukocytozy cytarabiną

Cykl leczenia*	GO	DNR	AraC	Hydroksymocznik
Leczenie indukujące	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 3., 6. i 9. dniu	60 mg/m ² pc./dobę w okresie od 3. do 5. dnia	200 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 7. dnia	Dzień 1. (zgodnie ze standardami postępowania medycznego)

*zalecenia dotyczące dawki podczas cyklu leczenia konsolidującego przedstawiono w tabeli powyżej (tabela 10)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Mylotarg®*

Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych

Dawkę produktu leczniczego Mylotarg® zaleca się modyfikować w oparciu o ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego chorego. Postępowanie w przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może wymagać przerw w podawaniu lub całkowitego przerwania stosowania produktu leczniczego Mylotarg®.

W tabeli poniżej przedstawiono odpowiednio wytyczne dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Tabela 12.

Modyfikacja schematu dawkowania produktu leczniczego Mylotarg® z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych

Działanie toksyczne	Modyfikacje dawki
Hematologiczne działania toksyczne	
Utrzymująca się małopłytkowość (liczba płytek krwi <100 000/mm ³ w dniu zaplanowanego rozpoczęcia cyklu leczenia konsolidującego)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ odroczyć rozpoczęcie cyklu leczenia konsolidującego; ⊗ jeśli w ciągu 14 dni od zaplanowanej daty rozpoczęcia cyklu leczenia konsolidującego liczba płytek krwi wzrośnie do wartości ≥100 000/mm³: rozpocząć leczenie konsolidujące (patrz informacje zamieszczone w tabeli 10); ⊗ jeśli w ciągu 14 dni od zaplanowanej daty rozpoczęcia cyklu leczenia konsolidującego liczba płytek krwi wzrośnie do wartości w przedziale od ≥50 000/mm³ do <100 000/mm³: nie należy ponownie włączać produktu leczniczego Mylotarg®, a schemat leczenia konsolidującego powinien składać się wyłącznie z DNR i AraC; ⊗ jeśli liczba płytek będzie utrzymywać się na poziomie <50 000/mm³ przez ponad 14 dni, przekroczy ten poziom po więcej niż 14 dniach lub jeśli w ogóle nie wzrośnie do poziomu ≥50 000/mm³: należy ponownie przeanalizować schemat leczenia konsolidującego i wykonać biopsję aspiracyjną szpiku kostnego w celu oceny stanu zdrowia chorego.
Utrzymująca się neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ jeśli w ciągu 14 dni od zaplanowanej daty rozpoczęcia cyklu leczenia konsolidującego (14 dni po powrocie wartości hematologicznych po wcześniejszym cyklu) liczba neutrofilów nie wzrośnie do wartości

Działanie toksyczne	Modyfikacje dawki
	większej niż 500/mm ³ : odstawić produkt leczniczy Mylotarg® (nie należy podawać produktu leczniczego Mylotarg® w schemacie leczenia konsolidującego).
Niehematologiczne działania toksyczne	
Choroba wenoobłązyczna wątroby / zespół niewydolności zatokowej wątroby	<ul style="list-style-type: none"> odstawić produkt leczniczy Mylotarg®.
Stężenie bilirubiny całkowitej >2 x GGN i aktywność AspAT i/lub AIAT >2,5 x GGN	<ul style="list-style-type: none"> odroczyć podanie produktu leczniczego Mylotarg® do powrotu stężenia bilirubiny całkowitej do wartości ≤2 x GGN a aktywności AspAT i AIAT do wartości ≤2,5 x GGN przed podaniem każdej dawki; jeżeli powrót wartości opóźniony jest o więcej niż 2 dni pomiędzy kolejnymi infuzjami należy rozważyć pominięcie planowanej dawki.
Reakcje związane z infuzją	<ul style="list-style-type: none"> przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne w zależności od nasilenia objawów. Chorych należy monitorować do czasu całkowitego ustąpienia objawów a następnie można wznowić infuzję; w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu reakcji na infuzję należy rozważyć całkowite zaprzestanie leczenia.
Inne ciężkie lub zagrażające życiu toksyczności niehematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> opóźnić leczenie produktem leczniczym Mylotarg® do powrotu stopnia ciężkości nie większego niż łagodny; jeżeli powrót wartości opóźniony jest o więcej niż 2 dni pomiędzy kolejnymi infuzjami należy rozważyć pominięcie planowanej dawki.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Mylotarg®*

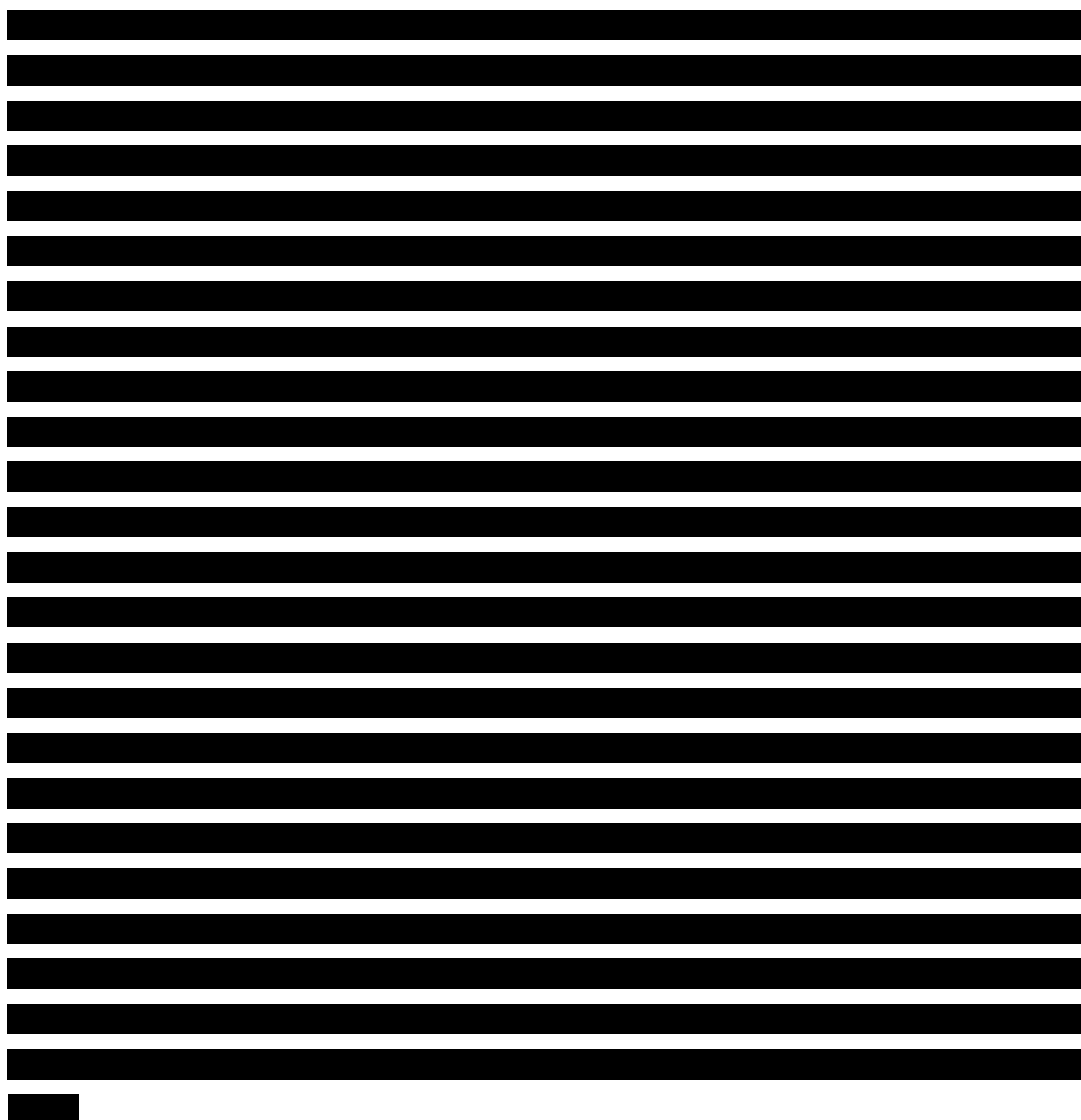
5. Komparatory

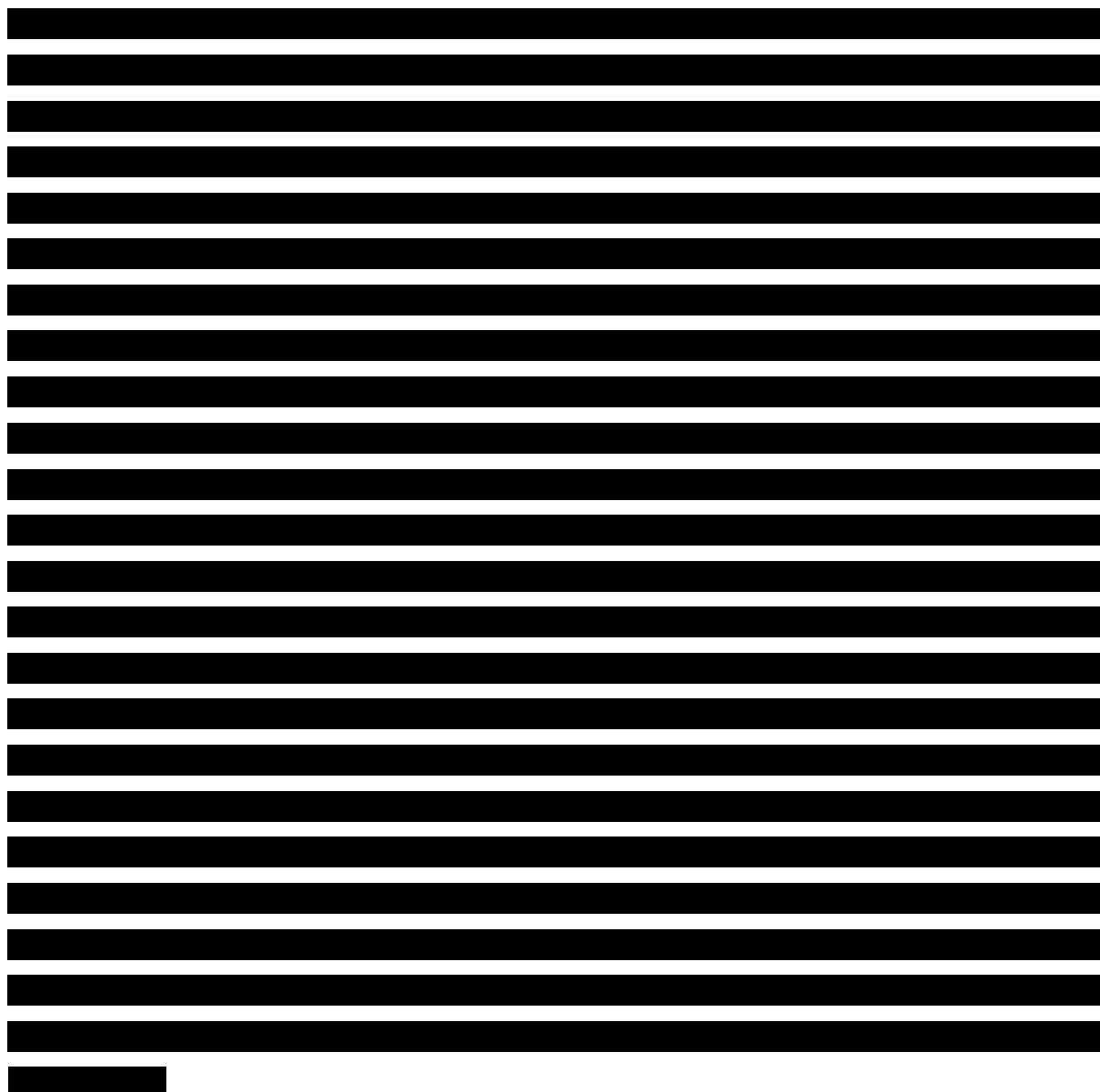
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką kliniczną. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję [Wytyczne AOTMiT].

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696), w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Jak wskazano w rozdziale 3.7.1 w terapii chorych na AML stosowane są różnorodne schematy terapeutyczne. Standardowo, w ramach leczenia indukującego u chorych na AML najczęściej

stosuje się tzw. schemat 7 + 3, tj. AraC stosowaną przez 7 dni w skojarzeniu z antracykliną (DNR lub IDA) stosowaną przez 3 dni. U wybranych chorych wytyczne zalecają dodanie do tego schematu CLA lub leku ukierunkowanego na zmiany molekularne (w tym GO u chorych z ekspresją antygenu CD33 z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego). Z kolei, leczenie konsolidujące najczęściej opiera się na zastosowaniu HiDAC z ewentualnymi modyfikacjami. Możliwe jest także powtórne zastosowanie schematów zalecanych w ramach leczenia indukującego lub przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

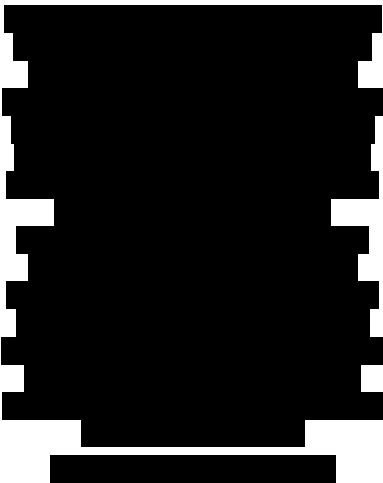
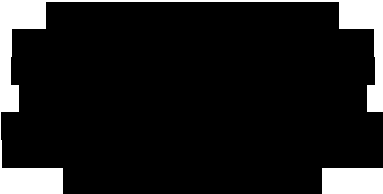




5..1. Charakterystyka wybranych komparatorów

Komparatorami zdefiniowanymi w niniejszej analizie są schematy terapeutyczne oparte na zastosowaniu AraC + DNR oraz CLA + AraC + DNR. Ich szczegółową charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli tej przedstawiono także charakterystykę mitoksantronu – jednego z leków wymienianych obok HiDAC i DNR jako stosowany w ramach terapii konsolidującej razem z wysokimi dawkami AraC.

Tabela 13.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania w analizowanym wskazaniu	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Cytarabina (Alexan®) Kod ATC: L01BC01	W Polsce: 28 maja 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	AraC należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. AraC zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, 5'-cytarabiny trifosforan (ara-CTP). Mechanizm działania AraC nie został do końca poznany. Podejrzewa się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ AraC może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. AraC działa cytotoksycznie na szereg proliferujących komórek ssaków.	W monoterapii i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym: ostrej białaczki szpikowych, ostrej białaczki limfoblastycznych, nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym, złośliwych chłoniaków nieziarniczych (ang. <i>Non-Hodgkin's lymphoma</i>). Leczenie dużymi dawkami: opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych, opornych na leczenie ostrej białaczki szpikowych, opornych na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznych, przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej.		Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.14.). Poziom odpłatności: bezpłatny
Daunorubicyna (Cerubidine®) Kod ATC: L01DB02	Produkt leczniczy Cerubidine® został po raz pierwszy dopuszczony do	DNR wykazuje działanie antymitotyczne i cytotoksyczne dzięki wielu proponowanym mechanizmom działania. DNR tworzy kompleksy z DNA przez interkalację między parami zasad. Hamuje aktywność topoizomerazy	Indukcja remisji ostrej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfocytowej oraz leczenie ostrej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w terapii skojarzonej.		Daunorubicyna jest finansowana w Polsce w ramach importu docelowego.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania w analizowanym wskazaniu	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	obrotu przez FDA w 1979 r. ²⁷ Podmiot odpowiedzialny: Wyeth Ayerst	II przez stabilizowanie kompleksu DNA-topoizomeraza II, zapobiegając religacji katalizowanej przez topoizomerażę II. Powoduje pęknięcie pojedynczej i podwójnej nici DNA. DNR może również hamować aktywność polimerazy, wpływać na regulację ekspresji genów i wytwarzać wolne rodniki w DNA. DNR wykazuje działanie przeciwnowotworowe przeciwko szerokiemu spektrum nowotworów.			
Kladrybina (Biodribin®) Kod ATC: L01BB04	W Polsce: 9 maja 1997 r. Podmiot odpowiedzialny: Instytut Biotechnologii i Antybiotyków	Kladrybina, wykazuje działanie cytotoksyczne na limfocyty. Kladrybina (2-chlorodeoksyadenozyna) jest antagonistą deoksyadenozyny, otrzymanym przez zastąpienie w pierścieniu purynowym wodoru atomem chloru. Wskutek tego cząsteczka kladrybiny nie ulega deaminacji pod wpływem znajdującego się w limfocytach enzymu deaminazy adenozykowej i gromadzi się w postaci fosforanu kladrybiny w limfocytach. Kladrybina działa wybiórczo	Białaczka włochatokomórkowa w każdym stadium choroby. Przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniaki niezłośliwe o małym stopniu złośliwości w przypadkach opornych na leczenie innymi cytostatykami.		Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.12.); Poziom odpłatności: bezpłatny.

²⁷ DNR nie jest zarejestrowana we wszystkich krajach Unii Europejskiej [EMA 2014], w tym w Polsce. Ze względu na ograniczone informacje umożliwiające przedstawienie szczegółowej charakterystyki DNR, zdecydowano o uwzględnieniu informacji ze strony internetowej <https://www.drugs.com/pro/cerubidine.html> (strona ta opatrzona jest certyfikatem HON (ang. *health on the net* – zdrowie w Internecie), co świadczy o jej wiarygodności w zakresie publikacji informacji medycznych w sieci) oraz dokumentu AOTMiT *Doskorubicyna 2014*

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania w analizowanym wskazaniu	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		cytotoksycznie na prawidłowe i nowotworowe komórki limfocytów i monocytów, w których jest dużo kinazy deoksycytydynamowej w stosunku do deoksynukleotydyazy. Kladrybina działa również na limfocyty dzielące się. Z tego powodu produkt leczniczy jest skuteczny w leczeniu niektórych przewlekłych chorób rozrostowych układu limfatycznego, w których ilość dzielących się komórek stanowi niewielką część nowotworu.			
Mitoksantron (Mitoxantron®) Kod ATC: L01DB07	W Polsce: 17 września 2015 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Mitoksantron jest środkiem działającym na DNA, który wbudowuje się w łańcuch DNA za pośrednictwem wiązań wodorowych, powodując powstawanie wiązań krzyżowych i pękanie nici. Mitoksantron zaburza również działanie kwasu rybonukleinowego i jest silnym inhibitorem topoizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Ma działanie komórkobójcze, zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące hodowle komórek ludzkich, co wskazuje, że nie działa specyficznie na fazy cyklu komórkowego, a także jest aktywny wobec szybko proliferujących oraz wolnorosnących nowotworów. Mitoksantron blokuje cykl	Leczenie raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin), ostrej białaczki szpikowej u dorosłych. W połączeniu z innymi lekami jest wskazany w indukcji remisji przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej. Do stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. W leczeniu chorych z wysoce aktywną, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą	Stosowanie w monoterapii w okresie remisji choroby: dawka zalecana dla wywołania remisji wynosi 12 mg/m ² pc., podawana dożylnie codziennie przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita wynosi 60 mg/m ² pc.). Leczenie skojarzone: w celu indukcji, zalecana dawka mitoksantronu wynosi 12 mg/m ² pc. na dobę w dniach od 1. do 3., podawana we wlewie dożylnym, w skojarzeniu z AraC w dawce 100 mg/m ² pc. podawaną przez 7 dni w ciągłym wlewie 24-godzinnym w dniach 1 do 7.	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.77a.); Poziom odpłatności: bezpłatny.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania w analizowanym wskazaniu	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		komórkowy w fazie G2, co prowadzi do wzrostu ilości komórkowego RNA i poliploidalności.	niepełnosprawnością, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia.		

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Alexan®*, *ChPL Biodribin®*, *ChPL Mitoxantron Accord®*, strona internetowa <https://www.drugs.com/pro/cerubidine.html>, *AOTMiT Doskorubicyna 2014*

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (HRQoL, ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów jest OS (ang. *overall survival* – przeżycie całkowite), czyli czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Jest to najbardziej klinicznie istotny punkt końcowy, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. Ponadto, zgon (w odniesieniu do OS) jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem (ang. *unbiased*) [Medeiros 2018].

Głównym ograniczeniem zastosowania OS jako punktu końcowego jest to, że jego ocena może wymagać długotrwałego okresu obserwacji w celu zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń, aby sformułować wnioski dotyczące istotności statystycznej. Badania u chorych na AML, które obejmują intensywną terapię indukcyjną i OS jako punkt końcowy wymagają minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 3 lata, aby były istotne klinicznie. Zalecenie to opiera się na powtarzalnej obserwacji, że wskaźnik zgonów z powodu AML jest najwyższy w ciągu pierwszych 3 lat po postawieniu diagnozy, po czym następuje *plateau*. Chorzy, którzy pozostają w remisji przez ≥ 3 lata, mogą być potencjalnie uznani za wyleczonych [Medeiros 2018].

Zastosowanie OS jako punktu końcowego w badaniach klinicznych jest także ograniczone charakterystyką chorych i metodyką badania, co może wpłynąć na interpretację wyników. Wiele badań przeprowadza się w młodszych populacjach chorych, którzy mogą być

kandydatami do chemioterapii. Jednakże, ponieważ AML występuje częściej u osób starszych, wyniki badań przeprowadzonych w tej grupie chorych, z zastosowaniem OS jako punktu końcowego, mogą zostać obciążone błędem wynikającym z możliwości wystąpienia zgonu z innych przyczyn niż AML (starszych chorych charakteryzuje wyższa śmiertelność). Ponadto, wynik OS może nie być bezpośrednio związany z zastosowaniem badanej terapii, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą stosować różne schematy terapeutyczne w ramach leczenia ratunkowego (lub przeszczep allogeniczny) inne niż badana interwencja, które mogą wpływać na uzyskane wyniki. W związku z powyższym, aby uniknąć wyników obciążonych błędem, możliwe jest zastosowanie innych punktów końcowych, wykluczających chorych, którzy zaczynają stosować inne terapie niż badana (np. EFS). Wybór takich punktów końcowych może być bardziej istotny klinicznie, gdyż pozwala uwydatnić wyłącznie aktywność przeciwbiałaczkową analizowanego leku [Estey 2016, Medeiros 2018].

EFS jest kolejnym, powszechnie stosowanym punktem końcowym w badaniach dotyczących AML. EFS jest czasem uważany za surogatowy punkt końcowy dla OS, chociaż w rzeczywistości, w ramach zdarzeń EFS również ocenia się występowanie zgonów z dowolnej przyczyny. Jego analog, PFS (ang. *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby), jest punktem końcowym ocenianym w badaniach dla wielu nowych leków stosowanych w innych typach nowotworów. W przeciwieństwie do OS, w którym zgon jest jedynym zdarzeniem będącym przedmiotem zainteresowania, EFS obejmuje również zdarzenia takie jak niepowodzenie terapii, czy wystąpienie progresji choroby. Ponieważ zdarzenia oceniane w ramach EFS zwykle występują w ciągu 1 roku, EFS może być wartościowym surogatowym punktem końcowym, wpływającym na skrócenie czasu trwania badań klinicznych. Ponadto EFS może stanowić bardziej czuły wskaźnik skuteczności danej terapii, ponieważ po wystąpieniu zdarzenia ocenianego w ramach EFS (np. progresji/nawrotu choroby) chorzy mogą żyć przez znaczny czas stosując terapie wspomagające i ratunkowe, co w przypadku OS może zaburzyć interpretację tego wyniku (zgodnie z tym co opisano w akapicie powyżej) [Estey 2016, Medeiros 2018].

Niedawne badania wykazały, iż między EFS a OS nie określono silnej korelacji. Jedną z możliwych przyczyn tego zjawiska może być fakt, że wczesne wystąpienie niepowodzenia terapii i nawrotów choroby nie zawsze prowadzi do pogorszenia wyniku dot. OS. Ponadto, ocena korelacji między EFS a OS może być zakłócona przez stosowanie przez chorych terapii ratunkowej, leczenia wspomagającego, przeszczepu i/lub różne cenzurowanie w trakcie trwania badań. Jak wskazano w dokumencie FDA, EFS może być rozpatrywany jako

surogaty punkt końcowy lub może reprezentować bezpośrednie korzyści kliniczne w zależności od analizowanego schorzenia, kontekstu zastosowania EFS, wielkości efektu, dostępności terapii i stosunku korzyści do ryzyka [FDA 2018, Medeiros 2018, Norsworthy 2018].

U chorych z nowo zdiagnozowaną AML, stopniowa poprawa EFS wiąże się z wystąpieniem korzyści klinicznych i zmniejszeniem wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, nawet wśród chorych o zbliżonym czasie trwania OS. Może to potencjalnie przełożyć się na poprawę jakości życia, którą ciężko ocenić w końcowych latach życia chorych, a ma ona istotny wpływ dla oceny ekonomicznej analizowanej interwencji. Zatem, niezależnie od tego, czy EFS jest surogatem OS, wydłużenie EFS zapewnia cenne kliniczne korzyści u chorych na AML [Maiti 2017].

Uzyskanie CR jest głównym celem chemioterapii indukcyjnej w AML i wiąże się ze zwiększonym przeżyciem chorych. CR stanowi surogat dla oceny korzyści klinicznych (głównie OS), ponieważ chorzy, którzy osiągają CR przeżywają dłuższy czas niż ci, u których go nie osiągnięto. Zaletą CR jest możliwość szybkiej oceny wczesnej skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji. Ponadto, w badaniach klinicznych, oprócz CR, spotyka się także inne surogatowe punkty końcowe dla OS, takie jak CRp (ang. *complete remission with incomplete platelet recovery* – całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi), czy CRi [Estey 2016, Medeiros 2018].

Związek pomiędzy CR lub innymi definicjami odpowiedzi i OS różni się w zależności od grup wiekowych chorych i ocenianych terapii. W jednym z badań wykazano, iż chorzy otrzymujący intensywną terapię przeciw białaczce (AraC w standardowej dawce lub HiDAC +/- antracyklina) żyli dłużej, jeśli uzyskali CR raczej niż po uzyskaniu CRp, po uwzględnieniu współzmiennych, takich jak cytogenetyka i błędu spowodowanego czasem wykrycia choroby (ang. *lead time bias* – pozorny wzrost przeżywalności z powodu wykrycia choroby we wczesnym stadium, zanim zmanifestują się objawy kliniczne). Z kolei dane uzyskane z badań przeprowadzonych wśród osób starszych, otrzymujących mniej intensywną terapię, taką jak azacytydyna, sugerują, że nie ma różnicy w przeżyciu między chorymi, którzy osiągnęli CR w porównaniu z chorymi, którzy uzyskali inaczej zdefiniowane odpowiedzi (w tym PR) [Estey 2016].

Pomimo rozwoju terapii, które eliminują morfologicznie wykrywalne złośliwe komórki, niektórzy chorzy z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy osiągnęli całkowitą remisję lub

całkowitą odpowiedź, nawet o znacznym czasie trwania, mogą doświadczyć nawrotów choroby. W przypadku zastosowania konwencjonalnej detekcji morfologicznej dla nowotworów hematologicznych wartość progowa dla detekcji wynosi: 1 komórka nowotworowa na 100 komórek. Istnieją jednak bardziej czułe metody wykrywania komórek białaczkowych, w tym MFC i metody łańcuchowej reakcji polimerazy, umożliwiające wykrycie MRD utrzymującej się w szpiku w czasie remisji [Appelbaum 2007, FDA 2018a].

W zależności od warunków klinicznych, MRD może odzwierciedlać reakcję chorego na leczenie lub może być stosowany jako narzędzie prognostyczne do oceny ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w przyszłości. Ujemny wynik MRD może stanowić wskaźnik dla redukcji lub opóźnienia ryzyka nawrotu choroby. W badaniach klinicznych CR MRD- może być stosowany jako szybko mierzalny punkt końcowy, będący surogatem dla EFS i OS. Jednakże w przypadku heterogenicznej choroby jaką jest AML, zastosowanie MRD jako biomarkera stanowi poważne wyzwanie dla badań klinicznych w tej grupie chorych. Konieczne jest standaryzacja metod pomiaru MRD oraz ujednoczenie definicji (punktów odcięcia) dla dodatnich/ujemnych wyników MRD [FDA 2018a, Hourigan 2017, Medeiros 2018].

AML wiąże się zazwyczaj ze złym rokowaniem klinicznym i wynikami. Intensywna chemioterapia, czy przeszczepienie często wymagają długiej hospitalizacji i mogą prowadzić do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, co znacząco wpływa na jakość życia chorych związaną ze zdrowiem. Ocena HRQoL jest istotnym klinicznie punktem końcowym, który pozwala zidentyfikować i zebrać informacje dot. potrzeb chorych w trakcie leczenia i po jego zakończeniu [Korol 2017].

W ramach analizy klinicznej dla GO w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu);
- ⊗ przeżycie całkowite chorych;
- ⊗ odpowiedź na leczenie (m.in. remisja, nawrót choroby, obecność choroby resztkowej);
- ⊗ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te

umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011]*.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo gemtuzumabu ozogamycyny stosowanego w skojarzeniu z AraC i DNR względem zdefiniowanych komparatorów.

Przeгляд zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊗ **populacja:** chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej;
- ⊗ **interwencja:** gemtuzumab ozogamycyny stosowany w skojarzeniu z cytarabiną i daunorubicyną zgodnie z *ChPL Mylotarg®*;
- ⊗ **komparatory:**
 - ⊗ cytarabina i daunorubicyna (schemat 7 + 3) z/bez kladrybiny stosowane w ramach terapii indukującej oraz terapie konsolidujące takie jak: AraC (w dawkach wyższych niż stosowane w indukcji) + DNR lub HiDAC z/bez mitoksantronu stosowane zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych lub zgodnie z dawkowaniem wskazanym w wytycznych klinicznych i przez ankietowanych ekspertów;
 - ⊗ dowolny w przypadku opracowań wtórnych;
 - ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy;
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu), przeżycie całkowite chorych, odpowiedź na leczenie (m.in. remisja, nawrót choroby, obecność choroby resztkowej), jakość życia związana ze zdrowiem, profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:**
 - ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
 - ⊗ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) – w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej;
 - ⊗ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) – w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), ADRReports (ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) oraz WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)²⁸.

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8..2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny) w skojarzeniu z AraC i DNR w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczonej AML z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem APL, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu lekowego*: leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C 92.0).

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Mylotarg® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*.

²⁸ informacje z ADRReports i WHO UMC dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8..3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny) w skojarzeniu z AraC i DNR w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczonej AML z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem APL, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu lekowego*: leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0). Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Mylotarg® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany



w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego*.

Koszty wynikające z zastosowania terapii zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych gemtuzumabu ozogamycyny w przedstawionym wskazaniu.

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

31 [Redacted text]

		
---	--	---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

34

[Redacted text block]

35

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted] 36
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

34 [Redacted]
35 [Redacted]
36 [Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED] 40
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

40 [REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]



	
--	--







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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

41 [Redacted]

[REDACTED]	
[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 43 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED] 44
[REDACTED]	[REDACTED]







43 [REDACTED]

44 [REDACTED]

	
---	--













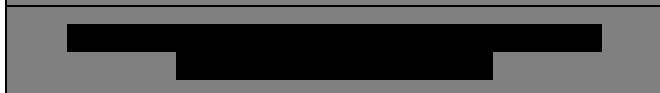
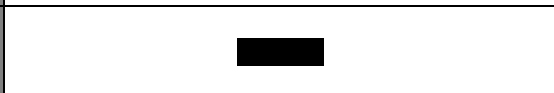












[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 45 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted] 48
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

47 [Redacted]
48 [Redacted]

[Redacted text block]

9..2. Skale stosowane w określaniu czynników rokowniczych u chorych na AML

Tabela 14.
Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Hołowiecki 2018*

Tabela 15.
Indeks chorób towarzyszących (HCT-CI)

Choroby towarzyszące	Liczba punktów
Arytmie	1
Układ krążenia	1
Zapalne choroby jelit	1
Cukrzyca	1
Zaburzenia krążenia mózgowego	1
Zaburzenia psychiatryczne	1
Łagodne zaburzenia funkcji wątroby	1
Otyłość	1
Infekcja	1
Choroby reumatyczne	2
Wrzód żołądka	2

Choroby towarzyszące		Liczba punktów
Umiarkowane/ciężkie zaburzenia funkcji nerek	Kreatynina >2 mg/dl, niewydolność nerek wymagająca dializ, stan po przeszczepie nerki	2
Umiarkowane zaburzenia funkcji układu oddechowego	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla i/lub natężona objętość wydechowa 66-80% lub duszność podczas niewielkiego wysiłku	2
Guz lity	Niezależnie od wieku, w którym pacjent był leczony; nie dotyczy nieczerniakowych nowotworów skóry	3
Choroby zastawek serca	Z wyjątkiem wypadania płotka zastawki dwudzielnej	3
Ciężkie zaburzenia funkcji układu oddechowego	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla i/lub natężona objętość wydechowa <65% lub duszność spoczynkowa wymagająca tlenoterapii	3
Umiarkowane/ciężkie zaburzenia funkcji wątroby	Marskość wątroby, bilirubina >1,5 x GGN, AspAT/AIAT >2,5 x GGN	3
Suma punktów		

Interpretacja wyniku:

niskie ryzyko – 0 pkt

pośrednie ryzyko – 1-2 pkt

wysokie ryzyko – 3 pkt

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Wierzbowska 2013*

Tabela 16.

Rokownicze znaczenie aberracji cytogenetycznych w AML według SWOG

Rokowanie wg SWOG	Kariotyp	Odsetek chorych	CR [%]
Dobre	t(8;21)(q22;q22)	20-21%	84
	inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)		
	t(15;17)(q22;q12-21)		
Pośrednie	Normalny kariotyp	40-47%	76
	+8, +6, -Y, del(12p)		
Złe	del(5q)/-5, -7/del(7q), abn 3q, t(6;9), t(9;22), Kariotyp złożony (≥3 niezależne aberracje cytogenetyczne) SWOG: abn 9q, 11q, 20q, 21q, 17p	17-30%	55

Źródło: opracowanie własne na podstawie *PTOK 2013*

Tabela 17.

Rokownicze znaczenie aberracji molekularnych w AML

Aberracje molekularne	Znaczenie prognostyczne	Komentarz
Mutacje		

Aberracje molekularne	Znaczenie prognostyczne	Komentarz
FLT3-ITD	Niekorzystne	
NPM1	Korzystne	Gdy brak FLT3-ITD
CEBPA	Korzystne	Zwłaszcza gdy mutacja jest obecna w obu allelach
WT1	Niekorzystne	
KIT	Niekorzystne	W AML z t(8;21) lub inv(16)/t(16;16)
MLL	Niekorzystne	
TET2	Niekorzystne	
IDH1	Niekorzystne	
IDH2	Korzystne	
DNMT3A	Niekorzystne	
Nieprawidłowe ekspresje genów		
ERG	Niekorzystne	Nadekspresja
BAALC	Niekorzystne	Nadekspresja
EVI1	Niekorzystne	Nadekspresja
MN1	Niekorzystne	Nadekspresja

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2013

9..3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 18.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, rozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1.1 i 5

Źródło: opracowanie własne

10. Spis tabel

Tabela 1. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia AML.....	20
Tabela 2. Badania podmiotowe i przedmiotowe w diagnostyce AML.....	23
Tabela 3. Ocena ryzyka AML na podstawie klasyfikacji cytogenetyczno- molekularnych według SWOG/ECOG, MRC i ELN 2017	27
Tabela 4. Kryteria odpowiedzi na leczenie w AML według ELN 2017	28
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AML oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	38
Tabela 6. Finansowanie opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu AML w Polsce	58
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT.....	65
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla gemtuzumabu ozogamycyny stosowanego u chorych z populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje.....	81
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Mylotarg®	86
Tabela 10. Schematy dawkowania produktu leczniczego Mylotarg® w skojarzeniu z chemioterapią	91
Tabela 11. Modyfikacja schematu dawkowania produktu leczniczego Mylotarg® z powodu leczenia hiperleukocytozy cytarabiną.....	91
Tabela 12. Modyfikacja schematu dawkowania produktu leczniczego Mylotarg® z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych	92
Tabela 13. Charakterystyka komparatorów	96
Tabela 14. Skala sprawności ECOG.....	143

Tabela 15. Indeks chorób towarzyszących (HCT-CI).....	143
Tabela 16. Rokownicze znaczenie aberracji cytogenetycznych w AML według SWOG	144
Tabela 17. Rokownicze znaczenie aberracji molekularnych w AML.....	144
Tabela 18. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	146

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AOTMiT Doksorubicyna 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych, <i>Doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, tiotepa, topotekan we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (C92.0) – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej</i> , Raport Nr: AOTM-OT-431-22/2014, 2014, 1-82
Appelbaum 2007	Appelbaum F. R., Rosenblum D., Arceci R. J. i in., <i>End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia</i> , Blood 2007, 109: 1810-1816
Budziszewska 2017	Budziszewska, B. K., Więckowska, B., Lech-Marańda, E. i in., <i>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”</i> , Hematologia 2017, 8 (2): 89-104
CCS 2019	Cancer Canadian Society, <i>Risk factors for acute myelogenous leukemia (AML)</i> , 2019, http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-myelogenous-aml/risks/?region=on (data dostępu: 27.06.2019 r.)
ChPL Alexan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alexan®
ChPL Accofil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil®
ChPL Mitoxantron Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron Accord®
ChPL Biodribin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Biodribin®
ChPL Mylotarg®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mylotarg®
Cowan 2013	Cowan A. J., Laszlo G. S., Estey E. H., Walter R. B., <i>Antibody-based therapy of acute myeloid leukemia with gemtuzumab ozogamicin</i> , Front Biosci (Landmark Ed) 2013, 18: 1311-1334
Czechowicz 2010	Czechowicz A., Weissman I., <i>Purified Hematopoietic Stem Cell Transplantation – The Next Generation of Blood and Immune Replacement</i> , Immunol Allergy Clin North Am. 2010, 30 (2): 159-171
De Propriis 2011	De Propriis M. S., Raponi S., Diverio D. i in., <i>High CD33 expression levels in acute myeloid leukemia cells carrying the nucleophosmin (NPM1) mutation</i> , Haematologica 2011, 96 (10): 1548-1551
Drugs.com	Drugs.com, <i>Daunorubicin hydrochloride</i> , 2019, https://www.drugs.com/pro/cerubidine.html (data dostępu: 27.06.2019 r.)
EMA 2013	European Medicines Agency, <i>Public summary of opinion on orphan designation, Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukaemia</i> , EMA/COMP/375/2004 Rev.1, 2013, 1-4
EMA 2014	European Medicines Agency, <i>List of nationally authorised medicinal products</i> , EMA/238885/2016, 2016, 1-2
EMA 2018	European Medicines Agency, <i>Mylotarg (gemtuzumab ozogamicyny), Przegląd wiedzy na temat leku Mylotarg i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE</i> , EMA/138186/2018, EMEA/H/C/004204, 2018, 1-3
EMA AR 2018	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Mylotarg, International non-proprietary name: gemtuzumab ozogamicin, Procedure No. EMEA/H/C/004204/0000</i> , EMA/155284/2018, 2018, 1-138
Estey 2016	Estey E., Othus M., Lee S. J. i in., <i>New drug approvals in acute myeloid leukemia: what's the best end point?</i> , Leukemia (2016) 30, 521-525

Odwołanie	Opis bibliograficzny
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry</i> , 2018, 1-19
FDA 2018a	Food and Drug Administration, <i>Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment, Guidance for Industry, Draft Guidance</i> , 2018, 1-21
Fornagiel 2013	Fornagiel S., <i>Ocena częstości występowania powikłań infekcyjnych w trakcie i po zakończeniu leczenia indukującego remisję u dorosłych chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową</i> , Kraków 2013, 1-183
Higgins 2011	Higgins J. P. T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, p://www.cochrane-handbook.org (data dostępu 27.06.2019 r.)
Hołowiecki 2018	Hołowiecki J., <i>Ostre białaczki szpikowe (AML)</i> , Medycyna Praktyczna 2018, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.2 (data dostępu 27.06.2019 r.)
Hourigan 2017	Hourigan C. S., Gale R. P., Gormley N. J. i in., <i>Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia</i> , Leukemia accepted article preview 7 April 2017; doi: 10.1038/leu.2017.113, 1-45
Jędrzejczak 2015	Jędrzejczak W. W., <i>Ostra białaczka szpikowa – od rozpoznania do leczenia</i> , Medycyna po Dyplomie 2015, https://podyplomie.pl/medycyna/20349,ostra-bialaczka-szpikowa-od-rozpoznania-do-leczenia (data dostępu: 27.06.2019 r.)
Karlikowska 2017	Karlikowska M., <i>Trepanobiopsja szpiku kostnego</i> , Medycyna Praktyczna 2017, https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/badania/170440,trepanobiopsja-szpiku-kostnego (data dostępu: 27.06.2019 r.)
Kata 2011	Kata D., Kyrzcz-Krzemień S., <i>Ostra białaczka szpikowa – współczesne poglądy na patogenezę, postępowanie diagnostyczne, klasyfikację, stratyfikację prognostyczną i leczenie</i> , Postępy Nauk Medycznych 2011, 24 (7): 601-609
Katalog JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia, <i>Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów</i> , https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu 27.06.2019 r.)
Korol 2017	Korol E. E., Wang S., Johnston K., Ravandi-Kashani F., <i>Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review</i> , Oncol Ther 2017, 5: 1-16
Krawczyk 2017	Krawczyk K., <i>Ostra białaczka szpikowa</i> , Medycyna Praktyczna 2017, https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170548,ostra-bialaczka-szpikowa (data dostępu: 27.06.2019 r.)
Krug 2011	Krug U., Büchner T., Berdel W. E., Müller-Tidow C., <i>The Treatment of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia</i> , Dtsch Arztebl Int 2011, 108 (51-52): 863-870
Kumar 2011	Kumar C. C., <i>Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia</i> , Genes & Cancer 2011, 2 (2): 95-107
Lagunas-Rangel 2017	Lagunas-Rangel F. A., Chávez-Valencia V., Gómez-Guijosa M. Á., Cortes-Penagos C., <i>Acute Myeloid Leukemia—Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis</i> , Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2017, 11 (4): 328-339
Maiti 2017	Maiti A., Kantarijan H. M., Popat V. i in., <i>The Clinical Benefit of Event-Free Survival (EFS) in Acute Myeloid Leukemia (AML): A Surrogate of Overall Survival (OS) or Meritorious on Its Own Right?</i> , Blood 2017, 130: 4693, http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/4693?sso-checked=true (data dostępu: 27.06.2019 r.)
Martignoles 2018	Martignoles, J.-A., Delhommeau F., Hirsch P., <i>Genetic Hierarchy of Acute Myeloid Leukemia: From Clonal Hematopoiesis to Molecular Residual Disease</i> , Int. J. Mol. Sci. 2018, 19 (3850): 1-21

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Medeiros 2018	Medeiros B. C., <i>Interpretation of clinical endpoints in trials of acute myeloid leukemia</i> , Leukemia Research 2018, 68: 32-39
Norsworthy 2018	Norsworthy K. J., Gao X., Ko C.-W. i in., <i>2670 Response Rate, Event-Free Survival (EFS), and Overall Survival (OS) in Newly-Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML): U.S. Food and Drug Administration (FDA) Trial-Level and Patient-Level Analyses</i> , ASH Annual Meeting, Session: 613. Acute Myeloid Leukemia: Clinical Studies: Poster II, https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper119678.html (data dostępu: 27.06.2019 r.)
Obwieszczenie MZ na dzień 1 marca 2020 r.	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2020-02-18, Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2020-03-01
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sacks 2018	Sacks N., Cyr P. L., Louie, A. C. i in., <i>Burden of Acute Myeloid Leukemia Among Older, Newly Diagnosed Patients: Retrospective Analysis of Data From the 2010-2012 Medicare Limited Data Set</i> , Clinical Therapeutics 2018, 40 (5): 692-703
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wetzler 2009	Wetzler, M., Byrd, J. C., Bloomfield C. D., <i>Ostra i przewlekła białaczka szpikowa</i> , Onkologia i Hematologia 2009, 6 (104): 738-742
Wierzbowska 2013	Wierzbowska A., Czemerska M., <i>Ostra białaczka szpikowa u osób w wieku podeszłym</i> , Acta Haematologica Polonica 2013, 44: 75-84
Wiese 2018	Wiese M., Daver N., <i>Unmet Clinical Needs and Economic Burden of Disease in the Treatment Landscape of Acute Myeloid Leukemia</i> , Am J Manag Care 2018, 24 (16 Suppl): 347-355
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie Prezesa NFZ 2019	Zarządzenie Nr 9/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, załącznik 3. (1t) (z późniejszymi zmianami)
Zmorzyński 2011	Zmorzyński S., Filip A. A., Koczkodaj D., Michalak M., <i>Molekularne i cytogenetyczne czynniki prognostyczne w ostrej białaczce szpikowej (OBS)</i> , Postepy Hig Med Dosw (online), 2011, 65: 158-166
Wytuczne	
AHS 2018	Alberta Health Services, <i>Acute Myeloid Leukemia, Clinical Practice Guideline LYHE-006, Version 5</i> , 2018, 1-40
CCO 2016	Schuh A. C., Fletcher G. G., Leber B. i in., <i>Systemic treatment of acute myeloid leukemia (AML)</i> , Bredeson C, Yee K, Durocher-Allen LD, reviewers, Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 Feb 2 [Requires Updating 2019 Feb], Program in Evidence-Based Care Guideline No.:12-9 Requires Updating, 1-288
ELN 2017	Döhner H., Estey E., Grimwade D. i in., <i>Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel</i> , Blood 2017, 129 (4): 424-447

Odwołanie	Opis bibliograficzny
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019</i> – May 7, 2019, 1-128
PTOK 2013	Wierzbowska A., <i>Ostra białaczka szpikowa w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i> , 2013, 1-15
Rekomendacje finansowe – polskie	
Opinia AOTMiT gemtuzumab ozogamycyny 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 7/2019 z dnia 8 lutego 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyn) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD10: C92.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , 2019
Opinia AOTMiT gemtuzumab ozogamycyny 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 43/2018 z dnia 5 października 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyn) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , 2018
RP midostauryna 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 21/2019 z dnia 5 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”</i> , 2019
Opinia AOTMiT midostauryna 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 1/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. 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</i> , 2018
Opinia AOTMiT kłofarabina 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 12/2019 z dnia 28 lutego 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Evoltra (kłofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , 2019
RP kłofarabina 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 71/2014 z dnia 10 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kłofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</i> , 2014
RP kłofarabina 2014a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 203/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kłofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 ostra białaczka szpikowa, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej</i> , 2014
RP kłofarabina 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 137/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej: kłofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.</i> , 2013
Opinia AOTMiT sorafenib 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 17/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>(sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 2017</i>
ORP mitoksantron 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 207/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniach określonych kodami ICD-10, 2015</i>
RP doksorubicyna 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 187/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.0, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, 2014</i>
RP tiotepa 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 189/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie tiotepy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.0., rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, 2014</i>
RP topotekan 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 190/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie topotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0., rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, 2014</i>
RP winorelbina 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 1988/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniu zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0., rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, 2014</i>
RP azacytydyna 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 30/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową, 2013</i>
RP azacytydyna 2013a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 103/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 1 fiol., 100 mg, EAN: 5909990682706 we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową oraz ostrą białaczką szpikową, 2013</i>
RP azacytydyna 2013b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 187/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie azacytydyny w rozpoznaniach określonych kodem ICD-10: C92 C92.0 i C92.7, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, 2013</i>
RP azacytydyna 2011	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 18/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, 2011</i>
RP dazatynib 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 153/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0 - rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, 2013</i>
RP imatynib 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 151/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76, 2013</i>
Rekomendacje finansowe – zagraniczne	
AWMSG 2018	All Wales Medicine Strategy Group, <i>gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)</i> , Reference No. 2679, 2018, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2679 (data dostępu: 27.06.2019 r.)
HAS 2019	Haute Autorité de Santé, <i>Commission de la transparence, gemtuzumab ozogamicine, Mylotarg 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</i> , 3 Avril 2019, s. 1-29
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia, Technology appraisal guidance, ta545</i> , 2018
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium, <i>Gemtuzumab ozogamicin 5 mg powder for concentrate for solution for infusion (Mylotarg®)</i> , SMC No2089, 2018