

INAR

A CERTARA COMPANY

Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana
Ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, październik 2019



© Copyright by Instytut Arcana sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Dane dotyczące opracowania analizy	4
Indeks skrótów	5
1. Cel i metodyka	7
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Definicje	8
2.3. Etiologia i patogenezę	9
2.3.1. Etiologia i patogenezę t-AML i AML-MRC	9
2.4. Rozpoznanie	12
2.4.1. Rozpoznanie t-AML i AML MRC	13
2.5. Obraz kliniczny	14
2.6. Przebieg naturalny i rokowanie	15
2.7. Rokowanie pacjentów z t-AML oraz AML-MRC	16
2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą	17
2.8.1. Epidemiologia t-AML i AML-MRC	21
2.8.1.1. Wielkość populacji docelowej	22
2.9. Jakość życia i aktywność zawodowa	22
2.10. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego	23
2.10.1. Leczenie AML u chorych poniżej 60. roku życia	23
2.10.1.1. Protokół leczenia PALG-AML1/2016	25
2.10.2. Leczenie AML u chorych ≥ 60 roku życia	28
2.10.2.1. Protokół leczenia PALG-AML2/2016	29
2.10.3. Przegląd zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej	31
3. Interwencja	35
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	35
3.2. Mechanizm działania	37
3.3. Wskazanie do stosowania	37
3.4. Dawkowanie i sposób podania	37
3.4.1. Dawkowanie	37
3.4.2. Sposób podawania	38
3.5. Przeciwwskazania	38
3.6. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vyxeos®	39
3.7. Status finansowania produktu leczniczego Vyxeos® w innych krajach EU	39
4. Komparatory	41
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	41
4.1.1. Leczenie t-AML i AML-MRC w Polsce	41
4.1.2. Dostępne dowody naukowe dla Vyxeos® oraz potencjalnych komparatorów	42
4.2. Charakterystyka wybranego komparatora – DA 3+7	43
4.2.1. Cytarabiną, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Alexan®	44

4.2.1.	Daunorubicyna, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Daunorubicin®	48
5.	Efekty zdrowotne	51
6.	Rodzaj i jakość dowodów.....	52
7.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	53
8.	Piśmiennictwo	54
9.	Spis tabel i rysunków	57
10.	Spis załączników	58
10.1.	Wykaz substancji czynnych wchodzących w skład schematu DA 3+7 finansowanych ze środków publicznych zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C.92 (ostra białaczka szpikowa)	59
10.2.	Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	60

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Jazz Pharmaceuticals	
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	październik 2019 r.	

AUTORZY – Instytut Arcana

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

EKSPERCI KLINICZNI	Miejsce pracy
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Jazz Pharmaceuticals*.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AML-MRC	Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. AML with <i>myelodysplasia related changes</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AraC	Arabinozyd cytozyny (cytarabina)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CEDAC	Kanadyjski Komitet Doradczy ds Refundacji (ang. Canadian Expert Drug Advisor Committee)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete remission</i>)
DA	Schemat leczenia: daunorubicyna+cytarabina
DAC	Schemat leczenia: daunorubicyna+cytarabina+kladrybina
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DNR	Daunorubicyna
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	A amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska Agencja HTA (ang. Haute Autorité de Santé)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HSCT	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
IA	Schemat leczenia: idarubicyna+cytarabina
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IDA	Idarubicyna
MDS	Zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
MPN	Zespół mieloproliferacyjny (ang. <i>myeloproliferative neoplasms</i>)

NCCN	Amerykańska Organizacja Zajmująca się Tworzeniem Wytycznych Praktyki Klinicznej w Onkologii (ang. National Comprehensive Cancer Network)
NCI	Narodowy Instytut Raka (ang. National Cancer Institute)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja ds. Refundacji (ang. National Institute for Health and Care Excellence)
NR	Brak odpowiedzi na leczenie (ang. <i>no remission</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial remission</i>)
PS	Stan ogólny chorego
t-AML	AML zależna od terapii (ang. <i>therapy related AML</i>)
PALG	Polska Grupa ds. Białaczek Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o refundację produktu leczniczego Vyxeos® (Vyxeos liposomowy 44 mg/100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) tj. 2,2 mg/ml daunorubicyny i 5 mg/ml cytarabiny zamknięte w liposomach, w stałych proporcjach, w stosunku molowym 1:5 w postaci dożylniej infuzji, wskazanego w leczeniu dorosłych chorych z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML*) lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC*) [1], kwalifikujących się do leczenia intensywnego. Zarówno t-AML jak również AML-MRC stanowią grupę białaczek o bardzo niekorzystnych rokowaniach, dla których brak jest obecnie optymalnego leczenia. Wczesne, jak i odległe wyniki terapii chorych na t-AML i AML-MRC poddanych konwencjonalnej chemioterapii są gorsze niż u pacjentów ze spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi. Pomimo leczenia, mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 6 miesięcy, szczególnie w przypadku pacjentów starszych [4]. Dane zaczerpnięte z szwedzkiego badania populacyjnego (opartego na rejestrze pacjentów) wskazują, iż mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów *de novo* AML jest kilkakrotnie wyższa niż ta obserwowana dla pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (zdefiniowanej poprzez wcześniejsze występowanie hematologicznych schorzeń, ADH-AML lub u chorych z zależną od terapii AML, t-AML). Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów *de novo* AML w grupie wiekowej poniżej 55 roku życia wyniosła 158 miesięcy, dla grupy wiekowej od 55 do 74 lat - 16 miesięcy, podczas gdy dla chorych powyżej 75 roku życia jedynie 7 miesięcy. Analogiczne wskaźniki oszacowane dla populacji chorych z AHD-AML w analizowanych grupach wiekowych wynosiły odpowiednio 7, 7 oraz 6 miesięcy, podczas gdy dla populacji t-AML – 14, 9 oraz 8 miesięcy [24]. Widoczne jest zatem iż mediana przeżycia ogółem wśród chorych z grupy podwyższonego ryzyka (AHD-AML jak również t-AML) jest tak samo niska niezależnie od wieku chorego [24].

Vyxeos® to produkt liposomowy zawierający w stałych proporcjach daunorubicynę i cytarabinę w stosunku molowym 1:5. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że stosunek moli cytarabiny i daunorubicyny 1: 5 maksymalizuje synergiczne działanie przeciwnowotworowe tej kombinacji w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Daunorubicyna wykazuje działanie antymitotyczne i cytotoksyczne, natomiast cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na cykl komórkowy, wpływając na komórki tylko w fazie S podziału komórkowego. Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML), a w szczególności nowo rozpoznanej AML zależnej od terapii (*t-AML*) i ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (*AML-MRC*), a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania ocenianej technologii Vyxeos® (2 mg/ml daunorubicyny i 5 mg/ml cytarabiny zamknięte w liposomach, w stałych proporcjach, w stosunku molowym 1:5). Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, rodzaj włączanych badań).

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Vyxeos® (CPX-351), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, będzie finansowany w populacji dorosłych chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML*) lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC*). Wybrana populacja jest w pełni zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane w Polsce wskazanie do stosowania produktu leczniczego Vyxeos® [1].

2.2. Definicje

ICD-10: 92.0 Ostra białaczka szpikowa

Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia, AML*) jest chorobą, w której 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 hematopozy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii [7].

Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukemia, t-AML*)

Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii rozwija się jako następstwo wcześniejszego leczenia, głównie przeciwnowotworowego. Wraz ze wzrostem skuteczności leczenia onkologicznego rośnie prawdopodobieństwo wystąpienia odległych powikłań, w tym również wtórnych nowotworów. Obecnie coraz częściej obserwuje się pacjentów leczonych z powodu kolejno rozpoznawanych chorób nowotworowych. Białaczka zależna od leków alkilujących występuje w okresie 4-6 lat od ekspozycji i charakteryzuje się aberracjami chromosomu 5 i 7. Białaczki będące następstwem przyjmowania inhibitorów topoizomerazy II rozwijają się w okresie 1-3 lat po leczeniu i cechują się aberracjami 11q23. Opisano także uszkodzenie szpiku z następowym rozwojem AML po chloramfenikolu, fenylbutazonie i (rzadziej) po chlorochinie oraz metoksypsoralenie. Nierzadko wtórnym nowotworem jest ostra białaczka szpikowa (t-AML) powstająca po leczeniu cytotoksycznym. Specyfika tej choroby zaowocowała wyodrębnieniem jej w ostatniej klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku; t-AML rozpoznaje się z częstością 10–36% wszystkich przypadków AML. W przeciwieństwie do AML *de novo*, gdzie częstość występowania w zależności od płci nie różni się, t-AML częściej występuje u kobiet [9].

Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC*)

Termin ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) został po raz pierwszy wprowadzony w wytycznych WHO z 2008 r (zmodyfikowany w 2016 r) i obejmuje przypadki ostrej białaczki szpikowej, w których dodatkowo występuje jedna z poniższych cech klinicznych [15, 16]:

- Udokumentowana historia MDS lub MDS/MPN;
- Kariotyp wykazujący określone nieprawidłowości współdzielone z MDS i związane z gorszym rokowaniem, z wyjątkiem del(9q);
- Dysplazja wieloliniowa, pod warunkiem braku amputacji NPM1 lub biallelicznej mutacji CEBPA.

Przy czym należy zaznaczyć, iż powyższe cechy kliniczne mogą współwystępować u tego samego chorego. Wyniki retrospektywnej analizy *Miesner 2015* [6] uwzględniającej dane dla 175 pacjentów zdefiniowanych jako AML-MRC (zgodnie z kryteriami WHO [2008]), wskazują, że wystąpienie samej dysplazji wieloliniowej (MLD)

obserwowane jest najczęściej i dotyczy 51,4% chorych, kolejno pod względem częstości występowania obserwuje się przypadki AML z karyotypem wykazującym określone nieprawidłowości współdzielone z MDS (14,3%) oraz obserwuje się przypadki AML z udokumentowanym wcześniejszym występowaniem historii zespołu mielodysplastycznego (MDS) – 6,3%. Pozostałe przypadki AML-MRC (niepełna 30%) spełniają więcej niż jedno kryterium definiujące AML-MRC, z czego większość stanowią połączenia dysplazji wieloliniowej z jednoczesnym występowaniem historii zespołu mielodysplastycznego (MDS) (12,6% populacji posiadało obie cechy), jak również dysplazji wieloliniowej z jednoczesnym występowaniem karyotypu wykazującego określone nieprawidłowości współdzielone z MDS (12,6% populacji posiadało obie cechy).

Rysunek 1. Zależności pomiędzy podtypami AML-MRC [6]



2.3. 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.) oraz genetyczne. 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 („two-hit model”), dotyczącą liczby aberracji genetycznych w *loci* genów kontrolujących kluczowe dla komórki procesy. Wyniki ostatnich 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 [7].

2.3.1. Etiologia i patogeneza t-AML i AML-MRC

Najczęściej wymienianymi chemioterapeutykami powodującymi zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju t-AML są środki alkilujące oraz inhibitory topoizomerazy II (TOP-II) (Tabela 1). Wśród innych czynników potencjalnie mutagennych najważniejsza wydaje się radioterapia. Wcześniej niż po konwencjonalnej chemioterapii, bo już po 12–24 miesiącach, t-AML może się rozwinąć po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation). Ryzyko rozwoju t-AML po 5 latach od przeprowadzenia auto-HSCT wynosi 1,1–24,3%. Zależna od leczenia AML jest najczęstszą przyczyną śmiertelności niezwiązanej z nawrotem pierwotnego nowotworu po auto-HSCT. Wykazano, że sposób przeprowadzenia tej procedury również może mieć znaczenie dla ryzyka rozwoju t-AML. Jest ono wyższe, gdy źródłem krwiotwórczych komórek macierzystych jest krew obwodowa, oraz gdy w leczeniu mobilizującym stosuje się etopozyd, a w leczeniu kondycjonującym – napromienianie całego ciała (TBI, total body irradiation).

Ponadto, wśród innych czynników predysponujących do rozwinięcia t-AML należy wymienić splenektomię, wiek powyżej 40 lat czy zaawansowane stadium poprzedzającego nowotworu.

Leki, mogące indukować t-AML są szeroko stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym, a ich działanie, przez uszkodzenie struktury DNA, prowadzi do śmierci komórki nowotworowej.

Tabela 1. Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem zależnej od leczenia ostrej białaczki szpikowej [13]

Kategoria	
Chemioterapeutyki	Inhibitory topoizomerazy II, Czynniki alkilujące
Inne leki	Dekstrazoksan, Azatiopryna, G-CSF
Radioterapia	-
Czynniki wrodzone	Predysponujące nieprawidłowości genetyczne Pierwotny nowotwór

G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów

Leki alkilujące

Najczęściej po leczeniu czynnikami alkilującymi t-AML rozwijają się w mechanizmie poprzedzającej mielodysplazji (MDS, myelodysplastic syndrome) i charakteryzują się typowym okresem latencji wynoszącym 5–7 lat [Tabela 12] [9]. Opisano jednak przypadek zdiagnozowania t-AML z obecnością aberracji w obrębie chromosomu 7 już po kilku tygodniach od ekspozycji na cyklofosfamid, w przebiegu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, acute lymphoblastic leukemia) bez poprzedzającej mielodysplazji szpiku. U większości chorych (60–90%) poddanych terapii tymi lekami występuje całkowita lub częściowa delecja chromosomu 5 lub 7 oraz podtyp M1 lub M2 według klasyfikacji FAB (French–American–British). Ryzyko rozwoju t-AML zwiększa się proporcjonalnie wraz z dawkami leków. Czynniki predysponującymi do jej wystąpienia po leczeniu środkami alkilującymi są nerwiakowłókniakowość typu 1, mutacje genu TP53, genotyp S-transferazy glutationu T1 i mutacje RAS. Obserwowano znaczące zwiększenie liczby zachorowań na t-AML po leczeniu chłoniaka Hodgkina według schematu MOPP (mechloretoamina, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon) lub zgodnie z podobnymi schematami zawierającymi leki alkilujące. Wydaje się, że wystąpienie t-AML poprzedzone terapią lekami alkilującymi, ale również inhibitorami TPO2, zależy przede wszystkim od dawki leku, a nie od protokołu leczenia. Niektóre leki alkilujące są bardziej leukemogenne od innych. Ryzyko rozwinięcia się t-AML po leczeniu mechloretoaminą jest znacznie wyższe niż po terapii cyklofosfamidem. Lekiem alkilującym, który pozostaje podstawowym składnikiem schematów leczenia szpiczaka plazmocytozy (PCM, plasma cell myeloma), jest melfalan. Obserwowano zwiększoną zapadalność na t-AML u chorych leczonych przewlekłe tym lekiem, określając skumulowane ryzyko na 10–15%. Prawdopodobieństwo rozwoju t-AML po auto-HSCT w przebiegu PCM po klasycznym leczeniu kondycjonującym melfalanem określa się na 5% i jest wyższe u chorych poddanych wcześniej terapii lekami alkilującymi oraz w przypadku skojarzenia tej procedury z TBI [7].

Inhibitory topoizomerazy II

Topoizomeraza II jest kluczowym enzymem biorącym udział w procesach podtrzymania integralności DNA, a tym samym przeżycia komórek. Odgrywa rolę zarówno w replikacji, transkrypcji, konsolidacji, jak i segregacji chromosomów. Inhibitory TOP2 są m.in. odpowiedzialne za zmiany w genie MLL (mixed lineage leukemia) zlokalizowanym na chromosomie 11 (11q23), którego obecność wiąże się z patogenezą t-AML. Rearanżacja MLL jest charakterystyczna dla ponad 70% przypadków AML u dzieci, a tylko dla 10% AML u dorosłych. Dotychczas poznano ponad 60 partnerów fuzji genu MLL, które korelują z fenotypem choroby i rokowaniem.

Etopozyd jest szeroko stosowany w leczeniu chorób nowotworowych — zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Wielu badaczy opisało występowanie t-AML związanej z rearanżacją MLL po leczeniu etopozydem takich nowotworów, jak: chłoniaki nie-Hodgkina, nerwiak zarodkowy, ALL, guz Wilmsa, mięsak prążkowanokomórkowy. U 2–12%

chorych leczonych inhibitorami TOP2 rozwija się t-AML (z przewagą podtypów M4 i M5 wg klasyfikacji FAB), najczęściej w okresie 3 lat od zakończenia leczenia. Znacznie wyższe ryzyko rozwoju t-AML obserwuje się u chorych leczonych etopozydem i cyklofosfamidem niż samym cyklofosfamidem [9]. Skumulowane ryzyko rozwoju t-AML w okresie 4–5 lat szacuje się na 18,4% u pacjentów leczonych całkowitą dawką etopozydu od 5,2 mg/m² do 19,2 mg/m².

Inne czynniki ryzyka rozwoju t-AML

Wśród innych czynników, które zwiększają ryzyko rozwoju t-AML, należy wymienić radioterapię oraz nieorganiczne związki platyny stosowane w dużych dawkach. Spekuluje się nad rolą czynników wzrostu stymulujących kolonie granulocytów (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor) w indukowaniu t-AML. Opisano również występowanie t-AML poprzedzonych MDS po przewlekłym leczeniu azatiopryną w chorobach reumatologicznych. Należy również wspomnieć o t-AML poprzedzonych rozpoznaniem wcześniejszych nowotworów leczonych jedynie chirurgicznie, a więc bez narażenia na czynniki cytotoksyczne, predysponujących do wystąpienia wtórnego procesu nowotworowego. Przyczyną rozwoju AML w takich przypadkach były przede wszystkim predyspozycje genetyczne, z którymi wiąże się występowanie między innymi zespołów Downa, Fanconiego, Blooma czy Nijmegen.

Tabela 2. Chemioterapeutyki predysponujące do rozwoju zależnej od terapii ostrej białaczki szpikowej (t-AML)

Chemioterapeutyki predysponujące do wystąpienia t-AML		
Czynniki alkilujące	Inhibitory topoizomerazy II	Inne
Pochodne iperytu azotowego mechloretoamina (iperyt, nitogen mustard) chlorambucyl cyklofosfamid Ifosfamid Melfalan	Epipodofylotoksyny etopozyd teniposyd	Pochodne platyny cisplastyna karboplatyna
Pochodne nitrozomocznika streptozocyna karmustyna (BCNU) lomustyna	Antracykliny doksorubicyna epirubicyna daunorubicyna idarubicyna aklarubicyna	Asparaginaza
Alkilowane pochodne sulfonianów busulfan	Antracenediony mitoksantron	Antymetabolity azatiopryna
Teriazyny dakarbazyna (DTIC) temozolomid	Akrydyny m-AMSA (amsakryna) m-AMCA AMCA DACA	
Etylenoiminy tiotepa altretamina (heksametylomelamina)		

AML-MRC jest często określana (również w polskiej literaturze) jako „wtórna AML”, podobnie jak AML związana z leczeniem (t-AML) i AML występująca po nowotworach mieloproliferacyjnych. Mimo, że ten termin jest adekwatny dla subpopulacji AML- MRC występujących po MDS, u wielu pacjentów AML-MRC rozwija się *de novo* i nie jest jasne czy u takich pacjentów wystąpił bezobjawowy MDS czy nie [13].

2.4. Rozpoznanie

Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie, co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8; 21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17), w których stwierdzenie wymienionych aberracji jest wystarczające do rozpoznania, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi. Klasyfikacja AML według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2016 roku uwzględnia nie tylko cechy morfologiczne komórek białaczkowych, ale także ich charakterystykę genetyczną, immunofenotypową oraz wspólne dla poszczególnych podtypów cechy kliniczne. Minimalny panel badań niezbędnych do diagnostyki AML przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 3] [7].

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, stężenia hemoglobiny i hematokrytu oraz najczęściej różnego stopnia małopłytkowość. Liczba krwinek białych (WBC, white blood cells) jest zwykle podwyższona, jednakże u 40–50% chorych obserwuje się prawidłową leukocytozę lub leukopenię. Charakterystyczną cechą ostrej białaczki jest obecność tak zwanej przerwy białaczkowej (*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. Bez względu na liczbę dojrzałych granulocytów we krwi jest znacznie zmniejszona (neutropenia). W celu diagnostyki osoczowych zaburzeń krzepnięcia mogących towarzyszyć białaczce (np. DIC) wskazane jest oznaczenie w każdym przypadku stężenia fibrynogenu, czasu kaolinowo-kefalinowego, czasu i wskaźnika protrombinowego oraz D-dimerów i/lub produktów degradacji fibrynogenu (FDP, *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.

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania AML ma badanie cytologiczne szpiku kostnego. Trepanobiopsja szpiku nie jest rutynowym badaniem, jednakże powinna być wykonana w przypadku braku możliwości uzyskania adekwatnego materiału do badania w biopsji aspiracyjnej, na przykład w tak zwanej punkcji suchej oraz w AML powstałej na tle zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*). Szpik kostny i krew obwodowa są poddawane ocenie morfologicznej, cytochemicznej, immunofenotypowej i genetycznej.

Analiza ekspresji szerokiego panelu antygenów jest konieczna do potwierdzenia podejrzenia AML, a także do prawidłowego rozróżnienia danego typu nowotworu. W ostatnich latach cytometria przepływowa coraz częściej jest wykorzystywana także do oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Ocena anomalii genetycznych klonu białaczkowego za pomocą klasycznej cytogenetyki, analizy metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) lub metod molekularnych jest bardzo ważnym elementem diagnostyki AML. Według rekomendacji *European LeukemiaNet* (ELN) zarówno szpik kostny, jak i krew obwodowa powinny być zabezpieczone do badań molekularnych metodą odwrotnej transkryptazy z reakcją łańcuchowej polimerazy (RT-PCR, *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*, *CBFB-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.

Tabela 3. Wykaz badań niezbędnych do diagnostyki ostrej białaczki szpikowej według ustaleń *European LeukemiaNet* [7]

Badania niezbędne do diagnostyki ostrej białaczki szpikowej według ustaleń <i>European LeukemiaNet</i>
Morfologia i rozmaz krwi obwodowej (200 komórek)
Mielogram z oceną odsetka dysplazji w poszczególnych liniach (ocena 500 komórek jądrzastych)
Trepanobiopsja (zalecana wg rekomendacji WHO)
Immunofenotyp: (optymalny panel badań)
Markery prekursorowe: CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Markery granulocytarne: CD13, C15, CD16, CD33, CD65, cMPO
Markery monocytowe: CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36, NG2 homolog, lizozym
Markery megakariocytowe: CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIIa), CD42(gp1b)
Markery erytroidalne CD235a (GfA)
Cytogenetyka klasyczna + FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ)
Badania molekularne
<i>RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, PML-RARA, MLLT3-MLL, DEK-NUP214</i>
Mutacje <i>FLT3-ITD, NPM1, CEBPA</i>

W rozpoznaniu różnicowym u chorych z AML należy uwzględnić: inne nowotwory przebiegające z zajęciem szpiku i krwi obwodowej, w tym ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*); MDS; nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*); przerzuty nowotworowe do szpiku przebiegające z obecnością mieloblastów i erytroblastów we krwi obwodowej; anemię aplastyczną; odczyny białaczkowe w przebiegu zakażeń, w tym zwłaszcza w gruźlicy przebiegającej z wysoką leukocytozą i odmłodzeniem obrazu krwinek białych; choroby infekcyjne, w tym wrzodzące zapalenie gardła i migdałków, anginę Plaut-Vincenta, ostrą agranulocytozę, mononukleozę zakaźną.

2.4.1. Rozpoznanie t-AML i AML MRC

Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (**t-AML**) jest rozpoznawana na podstawie wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego o działaniu cytotoksycznym (chemioterapia, radioterapia) [15].

Według klasyfikacji WHO z 2016 roku **AML-MRC** jest rozpoznawana w przypadku [10, 11]:

- Udokumentowanej historii MDS lub MDS/MPN;
- Obecności kariotypu wykazującego określone nieprawidłowości współdzielone z MDS i związane z gorszym rokowaniem, z wyjątkiem del(9q);
- Obecności dysplazji wieloliniowej, pod warunkiem braku amputacji NPM1 lub biallelicznej mutacji CEBPA.

Tabela 4. Nieprawidłowości cytogenetyczne wystarczające do zdiagnozowania AML z cechami zależnymi od mielodysplazji, w przypadku $\geq 20\%$ blastów w PB lub BM oraz gdy uprzednia terapia została wykluczona [10, 11]

Nieprawidłowości cytogenetyczne
Złożony kariotyp (3 lub więcej anomalii)
Nieprawidłowości niezrównoważone
-7/del(7q)
del(5q)/t(5q)
i(17q)/t(17p)
-13/del(13q)
del(11q)
del(12p)/t(12p)
idic(X)(q13)
Nieprawidłowości zrównoważone
t(11;16)(q23.3;p13.3)
t(3;21)(q26.2;q22.1)
t(1;3)(p36.3;q21.2)
t(2;11)(p21;q23.3)
t(5;12)(q32;p13.2)
t(5;7)(q32;q11.2)
t(5;17)(q32;p13.2)
t(5;10)(q32;q21.2)
t(3;5)(q25.3;q35.1)

2.5. Obraz kliniczny

Obraz kliniczny t-AML i AML-MRC nie różni się do typowego obrazu klinicznego obserwowanego w przypadku ostrej białaczki szpikowej. Wszystkie objawy choroby są w dużej mierze konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*). Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej [7].

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, objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych.

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

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

2.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Czynniki rokownicze można podzielić na zależne od pacjenta oraz zależne od charakterystyki klonu białaczkowego. Czynniki rokownicze zależne od pacjenta to: stan ogólny chorego [PS (performance status) 0–1 vs. 2 vs. ≥ 3], wiek (≤ 60 lat vs. > 60 lat), choroby współistniejące oceniane według *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index* (HCT-CI). Czynniki rokownicze zależne od klonu białaczkowego to anomalie cytogenetyczne i anomalie molekularne. W praktyce klinicznej do oceny ryzyka najczęściej wykorzystuje się klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ekspertów ELN [Tabela 5]. Kariotyp monosomalny, definiowany jako obecność co najmniej 2 monosomii autosomalnych lub 1 monosomii autosomalnej skojarzonej z co najmniej 1 aberracją strukturalną, charakteryzuje grupę chorych o szczególnie złym rokowaniu. **Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należą MDS lub MPN poprzedzający wystąpienie AML (AML-MRC), a także wcześniejsze leczenie środkami cytotoksycznymi (tzw. AML zależna od terapii: t-AML) [7].**

Tabela 5. Klasyfikacja cytogenetyczno-molekularna ostrych białaczek szpikowych zaproponowana przez *European LeukemiaNet*

Dane kliniczne — rokowanie	Zaburzenia genetyczne
Korzystne	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22); CBFb-MYH11 NPM1mut/FLT3-ITD–(prawidłowy kariotyp) CEBPAmut(prawidłowy kariotyp)
Pośrednie I	NPM1mut/FLT3-ITD+ wtNPM1/FLT3-ITD+ wtNPM1/FLT3-ITD– Pozostałe białaczki z prawidłowym kariotypem, 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-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); rearanżacje MLL -5/del(5q) -7/abnl(17p) Złożony kariotyp

2.7. Rokowanie pacjentów z t-AML oraz AML-MRC

Zarówno wczesne, jak i odległe wyniki leczenia chorych z t-AML oraz AML-MRC poddanych konwencjonalnej chemioterapii są gorsze niż u pacjentów ze spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi. Dotychczas pomimo podjęcia licznych prób poprawy wyników leczenia dla tej grupy chorych, optymalne leczenie nie zostało opracowane. Co więcej chorzy z t-AML oraz AML-MRC poddawani są takiemu samemu leczeniu jak chorzy z innymi spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi, pomimo iż ich rokowania są zdecydowanie gorsze. Pacjenci Ci stanowią grupę chorych, u których mamy do czynienia z silną niezaspokojoną potrzebą medyczną (ang. *unmet need*).

Prognozy dla pacjentów na t-AML są niekorzystne. Wyniki leczenia chorych na t-AML poddanych chemioterapii są znacznie gorsze niż u pacjentów ze spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi. W latach 80. XX wieku po leczeniu indukującym chorych na t-AML wskaźnik uzyskiwanych remisji całkowitych wynosił zaledwie do 10%. W latach 90. chemioterapia indukująca pozwalała już na uzyskanie 15–75% przypadków całkowitej remisji, jednak bez poprawy przeżycia wolnego od choroby (DFS), jak również przeżycia całkowitego (OS). Podejmowano próby leczenia t-AML wysokodawkowaną chemioterapią, jednak nie wykazano poprawy DFS i OS, co tłumaczono większą opornością klonu białaczkowego na terapię. Mimo intensywnych badań pytanie o optymalny, skuteczny program leczenia w tej grupie chorych wciąż jest otwarte. Z całą pewnością jedyną obecnie metodą leczenia dającą szansę na przedłużenie życia chorych na t-AML pozostaje allo-HSCT. Należy go wykonać najszybciej, jak to jest możliwe po rozpoznaniu choroby [23].

AML-MRC charakteryzuje się złym rokowaniem, co jest głównie spowodowane obecnością nieprawidłowości kariotypowych. Nieprawidłowości te przyporządkowują AML-MRC do grupy ze złym rokowaniem według South-West Oncology Group (SWOG) [Tabela 3] i z niekorzystnym rokowaniem według European LeukemiaNet [Tabela 5] [3]. Jednym z możliwych powodów niekorzystnego rokowania w AML-MRC jest fakt, że wiele anomalii genetycznych występuje w dysplastycznych komórkach nieblastycznych i te anomalie są współdzielone z blastami białaczkowymi. Ta klonalnie nieprawidłowa hemopoeza może być bardziej odporna na eliminację przez chemioterapię indukcyjną i w związku z tym wydaje się, że pacjenci z AML z niekorzystnym kariotypem osiągają lepsze wyniki leczenia za pomocą bardziej agresywnych schematów oraz allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego. Selekcja bardziej agresywnych klonów oraz dywersyfikacja klonalna w czasie ewolucji z MDS do AML, możliwe, że po części spowodowana leczeniem cytotoksycznym, może również być przyczyną złego rokowania AML-MRC. AML-MRC częściej występuje u starszych pacjentów i najczęściej występuje z cytopenią ze stosunkowo małą liczbą krążących blastów. Ponadto pacjenci z AML-MRC są na ogół starsi oraz często mają zmiany cytogenetyczne związane ze wysokim ryzykiem, co prowadzi do słabej odpowiedzi na leczenie oraz złego rokowania. Dodatkowo pacjenci z AML-MRC mają skłonność do chemooporności.

2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Według danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) liczba nowych zachorowań na AML w populacji amerykańskiej, na podstawie danych epidemiologicznych z lat 2010–2014, wynosi 4,2 przypadku/100 tys./rok. I zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. rż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. rż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok). Pozwala to oszacować liczbę nowych przypadków zachorowań w 2017 na 21 380 [7, 8].

Zgodnie z ustaleniami Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w 2003 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii utworzono rejestr zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych [9]. Rejestr opierał się na zgłoszeniach zachorowań przesyłanych z ośrodków hematologicznych. W latach 2004–2010 zgłaszano rocznie około 650 zachorowań. Ponad 80% stanowiły ostre białaczki szpikowe (AML). Surowy współczynnik zachorowalności ogółem wynosił 2,2/100 000 ludności w wieku co najmniej 18 lat, w tym na AML – 1,8/100 000. Rocznie zgłaszano od 424 do 637 zachorowań na AML (średnia 538, mediana 558). Podtypy AML były ustalone według klasyfikacji WHO z 2001 roku. AML z określonymi zaburzeniami genetycznymi rozpoznano u 10–12% chorych, z towarzyszącą dysplazją – u 19–27%, białaczki wtórne – u 2–3%, AML nieklasyfikowane – u 36–46%, pozostałe (dwuliniove, dwufenotypowe, z nieokreślonej linii) – u 21–26% chorych. W analizie podtypów AML zastosowano klasyfikację WHO z 2001 roku, której podstawą była charakterystyka kliniczna, cytologiczna, immunofenotypowa i genetyczna. Zwraca uwagę mały odsetek rozpoznań AML z określonymi zaburzeniami genetycznymi i wtórnej AML oraz duży odsetek białaczek w 5. grupie w porównaniu z innymi doniesieniami. Z dużym prawdopodobieństwem należy to tłumaczyć zbyt rzadkim wykonywaniem badań molekularnych i cytogenetycznych, a tym samym – nieprawidłowym klasyfikowaniem przypadków bez tych badań do ostatniej grupy, która obejmuje białaczki dwuliniove, dwufenotypowe i o niestalonej linii komórkowej. Przeprowadzono również analizę liczby zachorowań według grupy wiekowej poniżej i powyżej 60. roku życia. W latach 2004 i 2005 zgłoszono większą liczbę chorych w wieku poniżej 60 lat, odpowiednio 54% i 52%. W kolejnych latach stwierdzono przewagę starszej grupy wiekowej, w 2006 roku – 52%, w 2007 – 51%, w 2008 – 55%, w 2009 – 58%, a w 2010 roku – 61%. Oceniono liczbę zgłoszonych zachorowań w przedziałach wiekowych 16–29 lat, 30–39 lat, 40–49 lat, 50–59 lat, 60–69 lat i powyżej 70 lat. Analiza zachorowań na AML wykazała najmniejszą liczbę chorych w najmłodszych grupach wiekowych i stały wzrost liczby zachorowań u osób starszych. Rocznie zgłaszano średnio 32 zachorowania osób w wieku 18–29 lat; 42 – w wieku 30–39 lat; 49 – w wieku 40–49 lat; 109 – w wieku 50–59 lat; 127 – w wieku 60–69 lat, a największą liczbę 186 zachorowań – w grupie powyżej 70. roku życia. Liczba i współczynniki zachorowań według grup wiekowych wykazały podobne tendencje do obserwowanych w innych krajach. Analiza badań diagnostycznych wykazała coraz częstsze, ale wciąż niewystarczające, przeprowadzanie badań cytogenetycznych i molekularnych.

W pracy z 2017 roku „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”” znajdują się informacje dotyczące zachorowalności i chorobowości oraz przeżycia całkowitego (OS) pacjentów chorych na AML [8]. Zapadalność rejestrowana na AML u dorosłych w roku 2014 wyniosła 1,6 tys. przypadków w Polsce, a współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności – 4,1. Liczbę chorych na AML w Polsce oszacowano na 4,2 tys., a współczynnik chorobowości rejestrowanej w przeliczeniu na 100 tys. wyniósł 10,9. W grupie chorych z rozpoznaną AML w 2014 roku udział mężczyzn (53%) i kobiet (47%) był zbliżony. Mediana wieku chorych sprawozdawanych z użyciem kodów AML wynosiła 65 lat (zakres 18–101 lat) i była podobna u kobiet (mediana 65 lat, zakres 18–98 lat) i u mężczyzn (mediana 64 lat, zakres 18–101 lat) [Tabela 6].

Tabela 6. Struktura zapadalności rejestrowanej na ostre białaczki szpikowe według grupy wiekowej [8]

Grupa wiekowa (lata)	Zapadalność na AML, %
18-44	13
45-54	8,9
55-64	23,1
65-74	24,7
75-84	23,9
≥85	6,4

Na podstawie danych dotyczących dat zgonów oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego u wszystkich chorych zarejestrowanych w systemie NFZ w latach 2009–2014 z rozpoznaniem AML, tj. C92, C93, C94, C95, z wyłączeniem C92.1, C93.1, C94.1, C95.1. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6 miesięcy. Szacowane 3-letnie OS osiągnęło 26,5% chorych, a 5-letnie OS — 23,4% chorych. Obliczono również prawdopodobieństwo OS u chorych sprawozdanych z użyciem wyżej wymienionych kodów ICD-10 w zależności od grupy wiekowej z przedstawieniem ich 3- i 5-letnich wartości [Tabela 7].

Tabela 7. Szacowane 3- i 5-letnie przeżycia całkowite (OS) chorych sprawozdanych, jako pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej w zależności od grupy wiekowej [8]

Grupa wiekowa (lata)	Mediana (miesiące)	3-letnie OS (zakres)	5-letnie OS (zakres)
18-44	>60	59% (56–62%)	57% (55–61%)
45-54	27	47% (44–51%)	43% (40–47%)
55-64	10	30% (28–32%)	25% (23–28%)
65-74	5	17% (15–19%)	14% (12–16%)
75-84	3	10% (9–12%)	7% (6–9%)
≥85	2	6% (4–8%)	4% (3–7%)

Czas przeżycia chorych z był znamiennie dłuższy w grupie osób młodszych — poniżej 60. roku życia (mediana OS 13,2 miesiąca; prawdopodobieństwo 3-letniego OS— 31,4%) — niż wśród osób starszych (mediana OS 3,6 miesiąca, prawdopodobieństwo 3-letniego OS— 6,5%).

Z powodu braku szczegółowych danych w Krajowym Rejestrze Nowotworów dla ostrej białaczki szpikowej poniżej przytoczono najbardziej aktualne dane dla ogółu białaczek szpikowych [11].

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-92) wykazuje wzrost zachorowań z wiekiem, przy czym u dzieci i młodych dorosłych liczba zachorowań utrzymuje się na poziomie około 10-15 u obu płci. Najwięcej zachorowań notuje się między 55 a 79 rokiem życia (około 55%). Ryzyko zachorowania na białaczkę szpikową wśród dzieci i młodych dorosłych utrzymuje się na poziomie około 0,5/10⁵, natomiast po 45 roku życia następuje wzrost ryzyka wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych. Zachorowalność u dzieci (0-19) w ostatnim dwudziestolecu wzrastała u obu płci. Wśród młodych dorosłych współczynniki zachorowalności wykazywały rosnącą tendencję u mężczyzn i plateau u kobiet. Wśród

osób w średnim wieku (45-64 lat) i starszym (powyżej 65 roku życia) zachorowalność charakteryzowała się rosnącą tendencją [10].

W tabelach poniżej zaprezentowano całkowitą liczbę zachorowań oraz zgonów w latach 2009-2015 oraz w podziale na płeć i grupy wiekowe.

Tabela 8. Zachorowania i zgony – białaczka szpikowa (ICD-92), mężczyźni i kobiety [11]

Rok	Mężczyźni		Kobiety	
	Zachorowania	Współczynnik zapadalności	Zgony	Współczynnik śmiertelności
2009	1022	2,68	1223	3,21
2010	1060	2,75	1197	3,11
2011	1125	2,92	1277	3,31
2012	1189	3,09	1237	3,21
2013	1195	3,10	1250	3,25
2014	1276	3,32	1339	3,48
2015	1102	2,87	1289	3,35

Tabela 9. Liczba zachorowań na białaczki szpikowe (ICD-92) w Polsce w latach 2009-2015, według wieku w populacji mężczyzn [11]

Przedział wiekowy	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2015	4	11	15	14	15	17	22	32	46	67	97	67	81	56	25
2014	12	19	16	19	18	23	21	34	72	86	94	78	67	62	34
2013	6	10	19	26	26	17	21	40	59	85	91	59	76	48	26
2012	17	8	13	14	15	24	33	39	57	70	75	91	65	49	37
2011	12	10	10	18	18	21	19	46	61	74	65	75	58	43	20
2010	14	12	14	15	18	12	22	36	52	66	54	67	60	45	30
2009	16	16	15	12	17	21	27	36	47	49	52	57	80	41	26

Tabela 10. Liczba zachorowań na białaczki szpikowe (ICD-92) w Polsce w latach 2009-2015, według wieku w populacji kobiet [11]

Przedział wiekowy	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2015	4	7	10	11	17	19	21	25	51	58	54	65	68	57	37
2014	3	11	7	7	28	24	26	39	62	80	55	52	72	66	49
2013	11	8	8	14	18	26	30	37	56	60	55	58	70	63	42
2012	11	8	13	8	9	14	27	19	46	57	82	66	77	56	50
2011	10	7	17	20	21	16	22	40	61	48	58	68	60	64	31
2010	7	6	4	12	23	15	29	37	44	55	44	70	68	56	30
2009	7	4	8	13	18	12	28	26	45	34	42	59	84	57	26

2.8.1. Epidemiologia t-AML i AML-MRC

Przeprowadzono przegląd literatury celem identyfikacji badań populacyjnych określających częstość występowania t-AML oraz AML-MRC w całości kohorty chorych z ostrą białaczką szpikową. Wyniki przeglądu wskazują, iż częstość występowania ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (t-AML) w trzech publikacjach waha się w przedziale od 6,6% do 7,7%, jedynie w publikacji *Bertoli 2016* oraz *Roman 2016* odsetek ten jest niższy i wynosi 2-4%. Przyczyną takiego niskiego odsetka w badaniu *Bertoli 2016*, jest fakt że wartość ta dotyczy częstości występowania LD/t-AML (t-AML występująca po chorobie limfoproliferacyjnej) czyli obejmuje tylko część przypadków t-AML. W badaniu *Roman 2016* niski odsetek występowania t-AML może być spowodowany tym, że dane pochodzą z dużego rejestru, a sami autorzy wskazują że z powodu niekompletnych informacji diagnoza t-AML była niepewna. Z tego też powodu populacja tych pacjentów w publikacji jest opisana jako „AML, prawdopodobnie związana z terapią” („AML, probably therapy related”).

Odsetek chorych określonych, jako AML-MRC wahał się od 11,5% do 18,7%, przy czym należy zwrócić uwagę, iż definicje samej AML-MRC zastosowane w odnalezionych publikacjach nie są zbieżne i zgodne z proponowanym przez WHO 2016 podziałem. W badaniu *Hulegardh 2014* raportowana była częstość występowania AHD-AML czyli AML występującej po uprzedniej chorobie hematologicznej (ang. *antecedent hematological disease AML*). Według klasyfikacji WHO 2016 wśród pacjentów z AML-MRC mogą być przypadki de-novo, bez wystąpienia wcześniejszej choroby hematologicznej. W związku z tym AHD-AML może obejmować jedynie część całej populacji z AML-MRC. W badaniu *Roman 2016* raportowana jest częstość AML-MRC, jednak definicja choroby jest oparta na klasyfikacji WHO z 2001 roku, więc może nie obejmować wszystkich przypadków AML-MRC według najnowszej definicji WHO z 2016 roku. W badaniu *Grandfeldt 2015* była raportowana jedynie częstość występowania AML występująca po wcześniejszym MDS, czyli według definicji WHO z 2016 roku jest to jedna z trzech podgrup pacjentów wchodzących w skład AML-MRC.

Ponadto wnioski z publikacji są spójne wskazując, iż częstość zachorowania na AML-MRC oraz t-AML rośnie wraz z wiekiem i jest znacznie wyższa u pacjentów powyżej 60 roku życia w porównaniu z pacjentami poniżej 60 roku życia [24, 25]. Przyczyną tego zjawiska jest gromadzenie się niekorzystnych zmian genetycznych wraz z wiekiem. Częstsze występowanie t-AML u starszych pacjentów może być związane z rosnącym wraz z wiekiem występowaniem różnych typów nowotworów i związanych z nimi leczeniem.

Tabela 11. Częstość występowania t-AML oraz AML-MRC, wśród chorych z AML ogółem – dane literaturowe

Publikacja	N	Wiek, mediana (zakres)	t-AML	AML-MRC
<i>Hulegardh 2014</i>	3 363	70 (56-79)	7,7%	18,7%*
<i>Roman 2016</i>	1 411	70.6 (57,3–79,1)	4,3%	13,96%
<i>Grandfeldt 2015</i>	3 055	58 (15-86)	6,6%	11,5%**
<i>Bertoli 2016</i>	bd	66 (57-71)	2,3%***	-
<i>Kayser 2011</i>	3177	54,5	7,0%	-

*zdefiniowane jako AML-MRC powstała w wyniku uprzedniej: MDS lub MPN (hematologicznej); **zdefiniowane jako AML po uprzednim MDS, *** zdefiniowana jako t-AML występująca po chorobie limfoproliferacyjnej (LD)

Nie zidentyfikowano w literaturze danych polskich odnoszących się do częstości występowania t-AML oraz AML-MRC.

[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 content]

2.9. Jakość życia i aktywność zawodowa

Ostra białaczka szpikowa oraz stosowana w jej leczeniu terapia (m.in. chemioterapia, SCT) mają znaczny negatywny wpływ na jakość życia pacjentów zależną od zdrowia (HRQL) [12]. Największe obciążenie HRQL jest widoczne po rozpoznaniu choroby oraz w trakcie terapii. Jednak osoby z długoletnim przeżyciem wydają się wracać do stanu sprzed choroby, jak wskazują na to wyniki oceny w sferze fizycznej, psychologicznej i emocjonalnej, które nie różnią się istotnie od tych zmierzonych w zdrowej populacji dobranej względem wieku. AML oraz opieka medyczna z nią związana wpływa na wiele domen jakości życia. Szczególnie niekorzystny wpływ jest widoczny w aspektach fizycznych, psychologicznych, emocjonalnych oraz seksualnych HRQL. W większości badań podkreślono, że pacjenci z AML odczuwają znaczne pogorszenie jakości życia głównie przed (po postawieniu diagnozy) i podczas okresu leczenia. Początkowy ubytek w HRQL może być szczególnym obciążeniem, ponieważ jest związany ze stosunkowo nowymi informacjami związanymi z diagnozą raka, a dodatkowo pacjenci muszą przejść chemioterapię, a czasami BMT, co wiąże się z długim pobytem w szpitalu oraz obciążeniem związanym z niepewnością wyników leczenia i komplikacjami terapii. W przeciwieństwie do pacjentów cierpiących na guzy łagodne, pacjenci z białaczką mogą doświadczać długich okresów, gdy nie są w stanie stwierdzić żadnych korzyści klinicznych wynikających z terapii. HRQL nowo zdiagnozowanych pacjentów przechodzących początkowe leczenie jest zwykle niższy niż dla pacjentów, którzy są po kilku miesiącach lub latach po terapii lub znajdują się w całkowitej remisji. Szczególnie pierwsze miesiące po diagnozie są ciężkie i stanowią duże obciążenie dla pacjentów. Długi pobyt w szpitalu podczas chemioterapii oznacza czas rozłąki z rodzinami i przyjaciółmi. Ponadto mogą pojawić się problemy finansowe związane z opuszczeniem dni pracy i w konsekwencji utraty pracy oraz z kosztownymi terapiami. Pacjenci po transplantacji zwykle mają gorsze HRQL, ponieważ spędzają oni więcej czasu w szpitalu, z dala od rodziny i pracy oraz są narażeni na rozwój długoterminowych komplikacji jak GVHD, niepłodność, problemy hormonalne, śródmiąższowe zapalenie płuc i chroniczne zmęczenie. Pomimo początkowego spadku jakości życia, pacjenci którzy osiągną pełną remisję są w stanie powrócić do normalnego stanu psychicznego i emocjonalnego. Znacznie lepsze wyniki HRQL były obserwowane u pacjentów w całkowitej remisji, w porównaniu z pacjentami bez całkowitej remisji, w następujących obszarach: skala Karnofskiego, reakcje emocjonalne, energia, sen, zamartwianie się, brak apetytu oraz wynik EuroQoL [12].

Istotną zaletą mogącą pozytywnie wpływać na jakość życia pacjentów leczonych za pomocą Vyxeos®, w porównaniu ze standardowo stosowanym schematem DA 3+7 jest jego sposób podania. Vyxeos®

w pierwszej indukcji podawany jest jako 90 min. wlew dożylny w 1, 3 i 5 dniu leczenia, podczas gdy stosowana w ramach schematu „DA 3+7” cytarabina podawana jest w sposób ciągły od 1 do 7 dnia leczenia (jako 24 godzinny wlew). **Terapia Vyxeos® związana jest zatem z istotnie mniejszym obciążeniem dla chorego jak również szpitala, co wynika ze skróconego czasu trwania samej infuzji.**

2.10. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego

Dotychczas, pomimo podjęcia licznych prób poprawy wyników (w tym przeżywalności) chorych z t-AML i AML-MRC, nie udało się wypracować standardu leczenia w tej niekorzystnie rokującej podgrupie chorych.

Zgodnie z zapisami protokołu PALG-AML po ustaleniu rozpoznania i ocenie czynników rokowniczych przed rozpoczęciem leczenia u chorych na AML należy wykonać badania umożliwiające ocenę ich stanu i ryzyka ciężkich powikłań związanych z chemioterapią [Tabela 13].

Tabela 13. Niezbędne badania dodatkowe przed rozpoczęciem leczenia chorych na ostre białaczki szpikowe [7]

Wywiad (demograficzny i medyczny)
Ocena stanu ogólnego (ECOG/WHO)
Ocena chorób współistniejących (HCT-CI)
Badania laboratoryjne <ul style="list-style-type: none"> • biochemia: mocznik, kreatynina, kwas moczowy, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, glukoza, bilirubina, AST, ALT, FZ, LDH, CK, białko, cholesterol, TGL • koagulogram: APTT, PT, INR • badanie ogólne moczu • test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) • badania wirusologiczne (WZW A, B, C, HIV)
RTG klatki piersiowej
EKG + ECHO (w razie potrzeby)
Punkcja lędźwiowa (jedynie u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN)

ALT — aminotransferaza alaninowa; APTT — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; AST — aminotransferaza asparaginianowa; CK — kinaza kreatynowa; ECHO — echokardiografia; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; EKG — elektrokardiogram; FZ — fosfataza zasadowa; HCT-CI — *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index*; HIV — ludzki wirus niedoboru odporności; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; LDH — dehydrogenaza mleczanowa; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; PT — czas protrombinowy; RTG — rentgenogram; TGL — triglicerydy; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia; WZW — wirusowe zapalenie wątroby

Standardowe leczenie pacjentów z AML dzieli się na indukcję remisji (indukujące) i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne).

2.10.1. Leczenie AML u chorych poniżej 60. roku życia

Podstawą chemioterapii indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni. Leczenie to (tzw. terapia „3 + 7”) pozwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR, complete remission) u około 60–80% pacjentów. Najczęściej stosowane schematy chemioterapii indukującej przedstawiono w [Tabela 14]. Nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych

antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny. Większe dawki Ara-C w leczeniu indukującym również nie mają przewagi nad dawkami standardowymi. Śmiertelność w okresie leczenia indukującego wynosi około 5–10% i jest najczęściej spowodowana infekcją, krwawieniem lub opornością na leczenie.

Tabela 14. Chemioterapia indukująca u chorych na ostre białaczki szpikowe poniżej 60. roku życia- zalecenia postępowania terapeutycznego 2013 [7]

	Chemioterapia	Komentarz
Indukcja	Schemat DA-60 lub DA-90 Daunorubicyna (DNR) 60–90 mg/m ² /d. dni 1.–3. Cytarabina (Ara-C) 100–200 mg/m ² /d. c.i. dni 1.–7	Brak przewagi innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach nad daunorubicyną lub idarubicyną.
	Schemat DAC DNR 60 mg/m ² /d. dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m ² /d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7. Kladrybina (2-CdA) 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C dni 1.–5.	Brak korzyści ze stosowania wysokich i średnich dawek arabinozydu cytozyny
	Schemat IA* Idarubicyna (IDA) 10–12 mg/m ² /d. dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i. dni 1.–7.	

C.i. – ciągła infuzja dożylna; i.v. – dożylnie;

Celem leczenia poremisyjnego jest eliminacja „choroby resztkowej” i zapobieganie wczesnym nawrotom. Podstawą jest chemioterapia konsolidująca z zastosowaniem dużych dawek Ara-C. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1–4 cykli cytarabiny 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 opisany w zaleceniach postępowania terapeutycznego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej aktualnych na rok 2013 przedstawiono w [Tabela 15]. Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation) jest alternatywną opcją leczenia poremisyjnego u chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Jest mało skuteczne u chorych z niekorzystnym kariotypem. Dla tych i większości chorych na AML allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) 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” (GvHD, ang. *graft versus host disease*). Właściwa selekcja pacjentów i wczesne wykonanie transplantacji mają istotny wpływ na wyniki leczenia. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie posiadają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie antygenów układu HLA, rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli haploidentycznego, lub przeszczepienie komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej.

Tabela 15. Leczenie poremisyjne u chorych na ostre białaczki szpikowe poniżej 60. roku życia w zależności od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego według *European LeukemiaNet* (ELN) – zalecenia postępowania terapeutycznego z 2013 r [7]

Ryzyko niskie	Ryzyko pośrednie I	Ryzyko pośrednie II	Ryzyko wysokie (t-AML i AML-MRC)
HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne lub MRD allo-HSCT ¹	MRD lub MUD allo-HSCT lub HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne	MRD lub MUD allo-HSCT lub HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne	Badania kliniczne lub MRD lub MUD allo-HSCT ² lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT

¹Należy 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, zespół mielodysplastyczny poprzedzający ostrą białaczkę lub białaczka wtórna;

²Zalecana jest wczesna transplantacja (po indukcji, jeśli jest dawca); w przypadku oczekiwania na znalezienie zgodnego dawcy — HiDAC w celu utrzymania remisji

HiDAC — duże dawki Ara-C (3 g/m² co 12 godz. dni 1., 3., 5.); auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; MRD — zgodny dawca rodzinny; MUD — zgodny dawca niespokrewniony

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured 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 text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]



2.10.3. Przegląd zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych określających standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w oparciu o zasady *Evidence Based Medicine* zidentyfikowano łącznie pięć publikacji opisujących zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML).

Starsze wytyczne [19, 21, 22] nie zawierają oddzielnych rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego dla wnioskowanej populacji tj. chorych z nowo rozpoznaną t-AML oraz AML-MRC. Zatem postępowanie w tej grupie chorych nie różni się od postępowania dla innych spontanicznie rozwijających się

ostrzych białaczek szpikowych, a obowiązującym od ponad 30 lat standardem postępowania w przypadku chorych kwalifikujących się do leczenia intensywnego jest schemat DA 3 + 7. Brak jest podstaw do stosowania, wyższych niż rekomendowane dawek cytarabiny, gdyż w badaniach nie stwierdzono aby zwiększenie dawki cytarabiny wpłynęło pozytywnie na wielkość uzyskiwanych efektów leczniczych. W dwóch rekomendacjach wskazano, iż w podgrupie chorych w wieku poniżej 60 roku życia określonych jako *high risk AML* (grupa o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym¹), biorąc pod uwagę wyniki badania PALG można rozważyć dodanie kladrybiny do leczenia standardowego (DAC). W przytoczonym badaniu porównującym schemat DAC vs DA-60 uzyskano istotne dłuższe przeżycie całkowite dla populacji AML ogółem oraz dla podgrupy pacjentów pomiędzy 50-60 rokiem życia jak również w populacji chorych o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym w ramieniu DAC vs DA-60, jednakże budzi wątpliwości fakt, że wielkość efektów uzyskanych w ramieniu kontrolnym (DA) zaraportowana w badaniu jest znacznie niższa od tych dotychczas opisywanych w literaturze (CR- 56%, OS -14 miesięcy (mediana).

Jedynie najnowsze wytyczne [20, 23] wyodrębniają grupie chorych z t-AML oraz AML-MRC jako grupę o istotnie gorszych rokowaniach, rekomendując, aby w tej grupie chorych, dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego terapią z wyboru był Vyxeos®.

Tabela 18. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, z wyszczególnieniem standardów leczenia t-AML i AML-MRC

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
	<p>AML ogółem:</p> <p>Leczenie indukujące dla pacjentów w wieku < 60 r.ż. kwalifikujących się do leczenia intensywnego: połączenie daunorubicyna i cytarabina w schemacie DA 3+7 lub schemat DAC (daunorubicyna, cytarabina oraz kladrybina) lub HIDAC (kategoria rekomendacji 1, z wyjątkiem HIDAC dla grupy wiekowej > 45 r.ż. – 2B)</p> <p>Leczenie indukujące dla pacjentów w wieku ≥ 60 r.ż. kwalifikujących się do leczenia intensywnego z <i>de novo</i> AML bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego/obecności niekorzystnych markerów molekularnych/ bez wcześniejszych schorzeń hematologicznych/nie t-AML: połączenie daunorubicyny lub idarubicyny z cytarabiną lub mitoksantronem (Kategoria 2A)</p> <p>Leczenie poremisyjne: Vyxeos® (Kategoria 2A)</p>
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 [20]</i>	<p>t-AML i AML-MRC:</p> <p>Leczenie indukujące dla pacjentów w wieku < 60 r.ż. kwalifikujących się do leczenia intensywnego: Vyxeos® (kategoria 1)</p> <p>Leczenie poremisyjne: Vyxeos® (Kategoria 2A)</p>
	<p>AML ogółem:</p> <p>Leczenie indukujące I wyboru dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego: połączenie daunorubicyna i cytarabina w schemacie DA 3+7</p>
<i>National Cancer Institute 2019 (NCI) [19]</i>	<p>t-AML i AML-MRC:</p> <p>W wytycznych przytoczono wyniki retrospektywnej analizy oceniającej wpływ leczenia indukującego remisję na odległe efekty zdrowotne w populacji chorych z AML zależną od terapii (t-AML) oraz AML z udokumentowaną historią MDS. Przeprowadzona ocena wskazuje że długoterminowe przeżycie tych pacjentów było identyczne, niezależnie od tego czy pacjenci przed przeprowadzeniem procedury przeszczepienia otrzymywali terapię indukcyjną czy nie, co w opinii autorów dowodzi że pacjenci znajdujący się w tych subpopulacjach mogą być leczeni głównie za pomocą alloHSCT jeśli ich stan ogólny jest odpowiedni. Dzięki temu można potencjalnie wyeliminować dodatkowy toksyczny efekt terapii indukcyjnej (poziom dowodów: 3iiiDii) (komentarz analityka: badanie retrospektywne na podstawie, którego wydano rekomendacje zostało opublikowane</p>

¹ grupa high risk AML może zawierać pacjentów określonych jako AML-MRC

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
<p><i>European Leukemia Net, 2017 [23]</i></p>	<p>w 1997 roku, tj. dwie dekady temu. Biorąc pod uwagę szybki postęp medycyny oraz hierarchię jakości badań naukowych zalecaną przez EBM wiarygodność tej rekomendacji jest ograniczona.)</p> <p>AML ogółem: Leczenie indukujące I wyboru dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego: połączenie daunorubicyna i cytarabina w schemacie DA 3+7</p> <p>High risk AML W podgrupie chorych o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym, bazując na wynikach jednego badania RCT można rozważyć dodanie kładrybiny do leczenia standardowego (DAC). W przytoczonym badaniu uzyskano istotne dłuższe przeżycie całkowite dla populacji AML ogółem oraz dla podgrupy pacjentów pomiędzy 50-60 rokiem życia jak również w populacji chorych o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym, jednakże budzi wątpliwości fakt, że wielkość efektów uzyskanych w ramieniu kontrolnym (DA) zaraportowana w badaniu jest znacznie niższa od tych dotychczas opisywanych (CR- 56%, OS -14 miesięcy (mediana).</p> <p>t-AML oraz AML-MRC: Na podstawie przytoczonych badań – <i>Study 204, 301</i> można wnioskować, że podanie Vyxeos® może poprawić przeżycie całkowite u starszych chorych z grupy t-AML oraz AML-MRC.</p> <p>t-NM (w tym t-AML) Prognozy dla chorych z t-NM są złe. Nadal brakuje wiarygodnych dowodów bazujących na prospektywnie prowadzonych próbach klinicznych dla tej populacji, gdyż jest ona bardzo często wykluczana z badań. W przypadku gdy jest to możliwe zaleca się udział chorego w badaniu klinicznym. Należy rozważyć, allo-HSCT, gdyż chorzy z tej grupy rzadziej niż pozostałe podtypy AM odpowiadają na standardową chemioterapię.</p>
<p><i>Dombret 2016 [22]</i></p>	<p>AML ogółem: Leczenie indukujące I wyboru dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego: połączenie daunorubicyna i cytarabina w schemacie DA 3+7</p> <p>High risk AML/t-AML / AML-MRC W podgrupie chorych o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym, w oparciu o wyniki badania PLAG można rozważyć dodanie do leczenia standardowego kładrybiny. Należy tutaj zaznaczyć, iż wytyczne podkreślają, iż w badaniu uzyskano istotne dłuższe przeżycie całkowite grupy pacjentów pomiędzy 50-60 rokiem życia oraz w populacji o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym, jednakże budzi wątpliwości fakt, że wyniki uzyskane w ramieniu kontroli (DA) wydają się być suboptymalne.</p>
<p><i>European Society for Medical Oncology 2013 (ESMO) [21]</i></p>	<p>AML ogółem: Pacjenci kwalifikujący się do leczenia intensywnego: Indukcja: połączenie daunorubicyna i cytarabina w schemacie DA 3+7 Konsolidacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grupa niskiego ryzyka, w pierwszej remisji, z ryzykiem nawrotu ≤35%: co najmniej jeden cykl intensywnej chemioterapii, preferowane średnie lub wysokie dawki cytarabiny ○ Grupa pośredniego i wysokiego² ryzyka: alloHSCT, <p>t-AML/ AML-MRC;</p>

² W ramach grupy wysokiego ryzyka znajdują się częściowo chorzy określani jako AML-MRC (np. ze względu na kariotyp MDS)

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
Brak indywidualnych rekomendacji dla tej grupy chorych	

3. INTERWENCJA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W dniu 28 czerwca 2018 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vyxeos®, ważną w całej Europie, we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML) lub nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC) [38]. Vyxeos® posiada status leku sierocego, stosowanego w chorobach rzadkich, (numer decyzji EU/3/11/942) nadany mu decyzją Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) w dniu 11 stycznia 2012 roku.

Ponadto, produkt leczniczy Vyxeos® został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków dnia 8 marca 2017 roku we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną t-AML lub AML-MRC [37]. Dopuszczenie do obrotu wprowadzono w drodze Priority Review, a Vyxeos® otrzymał status leku sierocego. Jest to pierwsza tego typu terapia zarejestrowana przez FDA dedykowana leczeniu pacjentów z AML wysokiego ryzyka, którą Agencja określiła jako *Breakthrough Therapy* [38].

Obie agencje, zarówno EMA [47] jak i FDA [40], zatwierdziły stosowanie produktu leczniczego Vyxeos w populacji dorosłych pacjentów od 18 roku życia. Pomimo, iż badanie rejestracyjne – *Study 301* przeprowadzono w populacji pacjentów w wieku 60 - 75 lat, agencje zgodnie stwierdziły, iż brak jest merytorycznych podstaw dla negocjowania możliwości ekstrapolacji wyników obserwowanych w badaniu – *Study 301* na dorosłych pacjentów w wieku <60 lat. Za możliwością ekstrapolacji wyników przemawia podobieństwo w zakresie etiologii, patofizjologii, manifestacji klinicznej choroby, która nie jest zależna od wieku chorych. Ponadto, rokowanie w tej populacji jest tak samo niekorzystne, niezależnie od wieku chorego, a zalecane postępowanie terapeutyczne dedykowane tej grupie chorych nie różni się u pacjentów z grup ≥ 60 i <60 roku życia. Analiza parametrów farmakokinetycznych przeprowadzona w grupie pacjentów z ostrą białaczką szpikową w wieku 23 – 81 lat po podaniu dożylnym produktu leczniczego Vyxeos® wykazała liniową farmakokinetykę cytarabiny i daunorubicyny zarówno po jednokrotnym, jak i wielokrotnym podaniu. Oceniano również czy potencjalne współzmiennie obejmujące cechy demograficzne, w tym wiek chorego mogą mieć wpływ na farmakokinetykę leku. Żadna z badanych zmiennych, w tym również wiek pacjenta nie wpływała na istotną zmianę parametrów farmakokinetycznych. Ponadto, wyniki porównawczej analizy bezpieczeństwa obejmującej łącznie 629 pacjentów z ostrą białaczką w wieku od 18 do 80 roku życia (na podstawie populacji z badań – *Study 101, 204, 205, 206, oraz 301*) obejmującej dwie grupy chorych, wydzielone ze względu na wiek (< 65 r.ż vs ≥ 65 r.ż) wskazują na podobny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos® w obu porównywanych grupach. Podsumowując Agencje rejestracyjne uznały, iż efektywności kliniczna w populacji chorych młodszych (poniżej 60 roku życia) będzie co najmniej taka sama jak ta obserwowana w badaniach dla Vyxeos® w grupie chorych starszych.

Biorąc pod uwagę, iż w badaniu *Study 301* oceniano efektywności kliniczną Vyxeos® w grupie pacjentów ≥ 60 roku życia w modelu ekonomicznym konieczne było oszacowanie względnej efektywności leczenia w tej grupie w stosunku do populacji < 60 roku życia na podstawie zidentyfikowanych danych literaturowych. Wyniki przeprowadzonego na potrzeby analizy ekonomicznej przeglądu skuteczności leczenia w zakresie następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, odsetek pacjentów z SCT w grupie chorych z remisją po leczeniu indukującym wskazują, iż w przebiegu ostrej białaczki szpikowej wiek pacjentów jest istotnie związany z odpowiedzią na leczenie, przy czym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie po indukcji spada wraz z wiekiem. W większości publikacji porównujących odpowiedź na leczenie zaobserwowano istotne statystycznie wyższe odsetki takich odpowiedzi w młodszej grupie w porównaniu z grupą starszą.

W publikacji *Dumas 2017* [5], w której populacja chorych była najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej (również pod względem wieku) oszacowana przez autorów wartość skorygowanego współczynnika OR dla każdego wzrostu wieku o 5 lat wynosi 0,67 (95% CI: 0,5; 0,9) [5]. Biorąc pod uwagę przyjętą w modelu różnicę w średnim wieku chorych pomiędzy grupami (< 60 lat vs ≥ 60 lat) wynoszącą 8 lat parametr OR dla odsetka pacjentów z remisją po leczeniu indukcyjnym obliczono w następujący sposób: $1/(0,67)^{(8/5)} = 1,9$.

Dla przeżycia całkowitego biorąc pod uwagę ograniczoną jakość danych (wynikającą z heterogeniczności badań), która istotnie ograniczała wnioskowanie, wartości wszystkich parametrów HR (<60 lat vs ≥60 lat) odnoszących się do przeżycia są równe 1,0.

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż w ramach przytoczonego przeglądu systematycznego literatury nie zidentyfikowano badań prezentujących dane pozwalające na określenie związku pomiędzy wiekiem chorych a częstością przeprowadzenia transplantacji SCT w przypadku remisji choroby, zdecydowano się skorzystać z danych uzyskanych w ramach badania ankietowego, prezentujących informacje z polskiej praktyki klinicznej leczenia AML [40]. Wyznaczono wartość ilorazu szans (OR) <60 lat vs ≥60 lat dla parametru odsetek pacjentów z SCT w grupie chorych z remisją po leczeniu indukcyjnym, który wynosi 2,4, biorąc pod uwagę, że odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia intensywnego jest istotnie wyższy i wynosi 86% dla pacjentów w grupie <60 lat oraz 34% dla pacjentów ≥60 lat oraz liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego skorygowaną odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Tabela 19. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Vyxeos® [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Vyxeos® (Vyxeos liposomowy 44mg/100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	Każda fiolka zawiera 44 mg daunorubicyny i 100 mg cytarabiny. Po rekonstytucji roztwór zawiera 2,2 mg/ml daunorubicyny i 5 mg/ml cytarabiny zamknięte w liposomach, w stałych proporcjach, w stosunku molowym 1:5.
Wygląd produktu leczniczego	Fioletowa, zliofilizowana bryłka
Rodzaj i zawartość opakowania	Fiolka o objętości 50 ml (ze szkła typu 1) z korkiem (z gumy chlorobutyłowej) i kapsłem uszczelniającym (z aluminium) zawierająca 44 mg daunorubicyny i 100 mg cytarabiny. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę, 2 fiołki lub 5 fiołek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1308/001 1 fiolka EU/1/18/1308/002 2 fiołki EU/1/18/1308/003 5 fiołek
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23 sierpnia 2018
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	09/2019 r

Produkt leczniczy Vyxeos® stanowiący liposomowy 44mg/100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawierający kombinację cytarabiny i daunorubicyny, jest pierwszym klinicznym przykładem zastosowania technologii **CombiPlex®** [32].

Najważniejszymi zaletami kompozycji liposomowej w porównaniu do tradycyjnego modelu podawania tych substancji czynnych są:

- Uzyskanie i utrzymanie **synergistycznego stosunku molowego obydwu substancji przez ponad 24 godziny w osoczu po iniekcji dożylniej;**

- Kumulowanie się leku w komórkach blastów w dużych stężeniach w szpiku kostnym;
- Wydłużenie okresu półtrwania leku w osoczu;
- Skrócenie czasu podawania leku [32].

Szczegółowe informacje dotyczące korzyści płynących w zastosowaniu technologii CombiPlex® nad tradycyjną formą podania leków znajdują się w Analizie Efektywności klinicznej (rozdział Poszerzona Ocena Bezpieczeństwa).

3.2. Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, produkty złożone zawierające leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XY01 [1].

Produkt Vyxeos to produkt liposomowy zawierający w stałych proporcjach daunorubicynę i cytarabinę w stosunku molowym 1:5. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że stosunek molowy 1:5 maksymalizuje synergiczne działanie przeciwnowotworowe w AML. Daunorubicyna ma działanie antymitotyczne i cytotoksyczne, które wynika z formowania kompleksów z DNA, hamowania aktywności topoiizomerazy II, hamowania aktywności polimerazy DNA, zaburzenia regulacji ekspresji genów i tworzenia wolnych rodników uszkadzających DNA.

Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na cykl komórkowy, które wpływają na komórki tylko w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, trifosforan-5'-cytarabiny (Ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie Ara-CTP polega głównie na zahamowaniu syntezy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć również związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. Cytarabina działa cytotoksycznie na hodowle proliferujących komórek ssaków.

Po podaniu we wlewie dożylnym liposomy produktu Vyxeos wykazują wydłużony okres półtrwania w osoczu, przy czym ponad 99% daunorubicyny i cytarabiny obecnej w osoczu pozostaje zamknięta w liposomach. Produkt Vyxeos powoduje ekspozycję komórek białaczkowych na skojarzone działanie daunorubicyny i cytarabiny przez wydłużony okres czasu. W oparciu o dane wynikające z badań na zwierzętach, liposomy produktu Vyxeos są kumulowane i utrzymują się w dużych stężeniach w szpiku kostnym, gdzie są głównie wychwytywane w niezmienionej postaci przez komórki białaczkowe w aktywnym procesie wchłaniania. U myszy z wszczepioną białaczką liposomy są wychwytywane przez komórki białaczkowe w większym stopniu niż przez zdrowe komórki szpiku kostnego. Po wnikięciu do komórki, liposomy produktu Vyxeos są rozkładane i uwalniają wewnątrzkomórkowo daunorubicynę i cytarabinę umożliwiając produktom leczniczym wywieranie skojarzonego działania przeciwnowotworowego [1].

3.3. Wskazanie do stosowania

Produkt Vyxeos jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (ang. therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC) [1].

3.4. Dawkowanie i sposób podania

3.4.1. Dawkowanie

Dawkowanie produktu Vyxeos jest inne niż dawkowanie daunorubicyny i cytarabiny podawanych we wstrzyknięciu, dlatego nie wolno go stosować zamiennie z innymi produktami zawierającymi daunorubicynę i (lub) cytarabinę. Dawka produktu Vyxeos zależna jest od powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) pacjenta i ustalana zgodnie z poniższym schematem:

Tabela 20. Schemat dawkowania Vyxeos według ChPL [1]

Terapia	Schemat dawkowania
Pierwsza indukcja	daunorubicyna 44 mg/m ² i cytarabina 100 mg/m ² w dniu 1, 3 i 5
Druga indukcja	daunorubicyna 44 mg/m ² i cytarabina 100 mg/m ² w dniu 1 i 3
Konsolidacja	daunorubicyna 29 mg/m ² i cytarabina 65 mg/m ² w dniu 1 i 3

Zalecany schemat dawkowania w fazie indukcji remisji

Zalecany schemat dawkowania produktu Vyxeos obejmuje dożylną podanie 44 mg/100 mg/m² w ciągu 90 minut:

- w dniach 1, 3 i 5 w ramach pierwszego cyklu leczenia indukcyjnego;
- w dniach 1 i 3 w ramach kolejnego cyklu leczenia indukcyjnego, w razie potrzeby.

Kolejny cykl leczenia indukcyjnego można zastosować u pacjentów, u których nie wykazuje się progresji choroby lub niedopuszczalnych objawów toksyczności. Uzyskanie prawidłowego obrazu szpiku kostnego może wymagać zastosowania więcej niż jednego cyklu leczenia indukcyjnego. Ocena szpiku kostnego po okresie regeneracji po ostatnim cyklu leczenia indukcyjnego pozwoli ustalić, czy potrzebny jest kolejny cykl leczenia indukcyjnego. Leczenie powinno być kontynuowane, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do czasu progresji choroby i do maksymalnie 2 cykli indukcyjnych.

Zalecany schemat dawkowania w fazie konsolidacji

Pierwszy cykl konsolidacyjny należy podać 5-8 tygodni po rozpoczęciu ostatniej indukcji.

Zalecany schemat dawkowania produktu Vyxeos obejmuje dożylną podanie 29 mg/65 mg/m² w ciągu 90 minut:

- w dniach 1 i 3 w ramach kolejnych cykli leczenia konsolidacyjnego, w razie potrzeby.

Przeprowadzenie leczenia konsolidacyjnego zalecane jest u pacjentów, którzy osiągnęli remisję, u których bezwzględna liczba neutrofilów powróciła do poziomu > 500/μl, a liczba płytek krwi powróciła do poziomu > 50 000/μl przy braku niedopuszczalnych objawów toksyczności. Kolejny cykl leczenia konsolidacyjnego można zastosować u pacjentów, u których nie wykazuje się progresji choroby lub niedopuszczalnych objawów toksyczności po 5-8 tygodniach od rozpoczęcia pierwszej konsolidacji. Leczenie powinno być kontynuowane, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do czasu progresji choroby i do maksymalnie 2 cykli konsolidacyjnych [1].

3.4.2. Sposób podawania

Produkt leczniczy Vyxeos® przeznaczony jest wyłącznie do podania dożylnego. Nie podawać domięśniowo, dokanałowo ani podskórnie. Produkt Vyxeos® podaje się we wlewie dożylnym trwającym 90 minut. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wynaczynienia, co może powodować ryzyko wystąpienia martwicy tkanek [1].

3.5. Przeciwwskazania

Wystąpienie w przeszłości ciężkiej nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [1].

3.6. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vyxeos®

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – Vyxeos®. Wyszukiwanie przeprowadzono w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

W serwisach internetowych agencji HTA tj. **AOTMiT** (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), **SBU** (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Szwecja), oraz **PTAC** (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Nowa Zelandia) *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/pCODR)*, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania interwencji lekowych ze środków publicznych, nie odnaleziono informacji na temat rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonych dla ocenianej interwencji.

Na stronach *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, **SMC** (Scottish Medicines Consortium), **HAS** (Haute Autorité de Santé) oraz **IQWiG** (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) znaleziono pozytywne rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vyxeos®.

Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vyxeos® w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną t-AML oraz AML-MRC (data ostatniego wyszukiwania: 10.09.2019 r.)

Organizacja	Kraj	Rekomendacja	Komentarz
NICE, 2018 r. [47]	Wielka Brytania	Pozytywna dla całości wnioskowanego wskazania rejestracyjnego	Decyzja obejmuje zarówno terytorium Anglii i Walii
SMC, 2019 r [48]	Szkocja	Pozytywna dla całości wnioskowanego wskazania rejestracyjnego	Lek stosowany w chorobie ultrazadkiej, spełniającej kryteria „end of life”
HAS, 2019 r [49]	Francja	Pozytywna dla całości wnioskowanego wskazania rejestracyjnego	Ocena korzyści zdrowotnych (SMR): important Ocena dodatkowej korzyści klinicznej vs komparator (ASMR): Kategoria IV (niewielka dodatkowa korzyść kliniczna)
IQWiG, G-BA, 2019 [50]	Niemcy	Pozytywna dla całości wnioskowanego wskazania rejestracyjnego	G-BA wskazała na istnienie dodatkowej korzyści klinicznej z podania Vyxeos® vs DA 3+7

3.7. Status finansowania produktu leczniczego Vyxeos® w innych krajach EU

W tabeli poniżej przedstawiono udostępnione przez Podmiot odpowiedzialny dane dotyczące finansowania Vyxeos® w innych krajach Unii Europejskiej

Tabela 22. Finansowanie produktu leczniczego Vyxeos® w innych krajach EU (dane nieupubliczne)

Kraj	Zakres wskazań objętych finansowaniem	Warunki i ograniczenia refundacji
Wielka Brytania	Zgodnie z SPC	Finansowanie na terenie całej Wielkiej Brytanii Pozytywna rekomendacja NICE i SMC
Austria	-	
Finlandia	-	Lokalny budżet szpitalny
Szwecja	-	

Belgia	-	W trakcie krajowego procesu ustalania cen i refundacji
Dania	Zgodnie z SPC	DMC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania Vyxeos®, uznając tę technologię za wnoszącą do leczenia istotną dodatkową korzyść kliniczną. Obecnie finansowana poprzez „national buying group” [52]
Hiszpania	-	W trakcie krajowego procesu ustalania cen i refundacji
Irlandia	-	W trakcie krajowego procesu ustalania cen i refundacji
Norwegia	-	W trakcie krajowego procesu ustalania cen i refundacji
Francja	-	Finansowanie w ramach ATU zakończyło się, aktualnie Vyxeos® sprzedawany jest bezpośrednio do szpitali (finansowany z budżetu lokalnego szpitala)
Holandia	Zgodny z SPC	Finansowany od 1 marca 2019 (wniosek do NZa pozytywnie zaopiniowany)
Niemcy	Zgodnie z SPC	Refundacja w ramach leczenia szpitalnego (decyzja NUB1) [51] Proces ustalania ceny w toku - G-BA uznała Vyxeos® za technologię wnoszącą do leczenia dodatkową korzyść kliniczną.
Włochy	Zgodnie z SPC	Finansowany od 18 stycznia 2019 - Agencja AIFA zaopiniowała pozytywnie finansowanie Vyxeos® nadając mu rangę leków klasy H – pełne finansowanie w ramach opieki szpitalnej – do natychmiastowego wprowadzenia na szczeblu regionalnym [53]

4. KOMPARATORY

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3].

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

4.1.1. Leczenie t-AML i AML-MRC w Polsce

W Polsce w leczeniu indukującym remisję choroby, pacjentów z t-AML oraz AML-MRC obowiązuje to samo postępowanie terapeutyczne co pacjentów ze spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi i prowadzone jest wg schematu PALG-AML1/2016 oraz PALG-AML2/2016 (odpowiednio dla grupy wiekowej < 60 r.ż. ≥ 60 r.ż.).

Pacjenci w wieku <60 roku życia

Podstawą chemioterapii indukującej wśród chorych z AML **poniżej 60 r.ż. jest** antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni. Leczenie to (tzw. terapia **DA 3 + 7**) pozwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR, complete remission) u około 60–80%. W ramach DA 3+7 można zastosować dawkowanie daunorubicyny wynoszące 60 mg lub 90 mg. W niektórych przypadkach należy rozważyć dodanie kladrybiny (2-CdA) do schematu DA – DAC, przy czym aktualnie brak jest danych, wskazujących dla jakiej podgrupy chorych DAC stanowiłby najbardziej optymalne leczenie. Możliwe jest również podanie idarubicyny w miejsce daunorubicyny. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia intensywnego podaje się niższe dawki cytarabiny (± kladrybina) lub azacytydynę. Po podaniu leczenia indukującego pacjentów przydziela się do dalszego leczenia określanego jako „leczenie poremisyjne” na podstawie przynależności do danej grupy ryzyka wyodrębnionej na podstawie wyników badań cytogenetyczno-molekularnych. W grupie wysokiego (niekorzystnego) ryzyka cytogenetyczno-molekularnego znajdują się chorzy z t-AML oraz AML-MRC.

Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego dotyczącego m.in. obecnej praktyki klinicznej leczenia t-AML oraz AML-MRC w Polsce, wskazują, iż w leczeniu indukującym u pacjentów w wieku poniżej 60 r.ż. kwalifikujących się do leczenia intensywnego (86% wszystkich chorych z tej grupy) podaje się schemat DA 3 + 7 (w możliwych kombinacjach DA-60 lub DA-90) lub DAC, przy czym udział procentowy poszczególnych schematów jest podobny (Tabela 23).

Pacjenci w wieku ≥ 60 roku życia

W populacji pacjentów z AML **≥ 60 roku życia** wyjściowy wybór postępowania terapeutycznego uzależniony jest m.in. od wieku, ogólnego stanu chorego oraz obecności chorób współistniejących. W przypadku chorych kwalifikujących się do leczenia intensywnego (grupa „fit”) stosowanymi schematami leczenia indukującego remisję są schematy DA 3+7 oraz DAC, a decyzja dotycząca wyboru konkretnego postępowania ma charakter indywidualny. W grupie chorych niekwalifikujących się do leczenia intensywnego (grupa „unfit”) stosuje się leczenie hypometylujące oraz niskie dawki cytarabiny.

interpretować z ostrożnością, gdyż uzyskana w ramach badania wielkość efektów zdrowotnych w ramieniu DA 3+7 wydaje się być suboptymalna, ze względu na niższy niż dotychczas raportowany odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie wynoszący jedynie 56% oraz krótką przeżywalność ogółem (mediana 14 miesięcy) [22].

Podobne badanie przeprowadzono dla analogicznej populacji chorych starszych (wiek: ≥ 60 lat), jednakże nie wykazano, aby dodanie kladrybiny do DA 3 + 7 w porównaniu z samym DA 3 + 7 przyniosło dodatkową korzyść w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji ogółem, w subpopulacji chorych, określonych jako grupa niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego AML oraz w populacji z wtórną AML⁵ [43, Pluta 2017].

Podsumowując, wstępna analiza dostępności dowodów naukowych dla Vyxeos® przeprowadzona w oparciu o informacje zawarte w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych, wytycznych praktyki klinicznej oraz opracowaniach wtórnych, wskazuje, iż Vyxeos® może być porównany w sposób bezpośredni jedynie z DA 3+7 w oparciu o wyniki poprawnie zaprojektowanego i wiarygodnego randomizowanego badania klinicznego – *Study 301*.

Dowody naukowe dostępne dla drugiego rozważanego komparatora – DAC nie wskazują, aby dodanie kladrybiny do DA wpływało na poprawę wyników leczenia, w szczególności na wydłużenie przeżycia całkowitego w populacji pacjentów określonych jako grupa *high risk AML*.

Ponadto biorąc pod uwagę, że próby kliniczne *Pluta 2017* oraz *Hołowiecki 2012*, przeprowadzone zostały dla populacji pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową ogółem przytoczone powyżej wnioskowanie opiera się na wynikach analizy w podgrupach (oddzielnie dla subpopulacji wtórnej AML, pacjentów z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego (*Pluta 2017*), pacjenci z *high risk AML*, pacjenci z historią MDS (*Hołowiecki 2012*), bez stratyfikacji na etapie losowego przydziału do ramion badania, tak więc ich wiarygodność jest ograniczona. Ponadto, przeprowadzenie porównania pośredniego jest niemożliwe ze względu na fakt, iż zaprezentowane w badaniach dla porównania DAC vs DA wyniki dotyczą wybranych subpopulacji z podgrup t-AML lub AML-MRC, często inaczej zdefiniowanych (patrz definicja wtórnej AML oraz *high risk AML*), dla których brak jest wyników w badaniu – *Study 301*.

Ostatecznie, uznano, iż komparator dla Vyxeos® stanowić będzie schemat DA 3+7, gdyż tylko dla tego porównania możliwe jest wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

4.2. Charakterystyka wybranego komparatora – DA 3+7

Zgodnie z zapisami Polskiej Grupy Leczenia Białaczek pacjentom z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową w wieku poniżej 60 roku życia, kwalifikujący się do intensywnej terapii podaje się najczęściej schemat DA-90 opisany według schematu daunorubicyna w dawce 90 mg/m² podawana w dniach 1-3 jako 30-60 minut w infuzji dożylniej oraz cytarabina w dawce 100 mg/m² podawana w dniach 1-7 jako 24 h dożylna infuzja – schemat DA-90. Ponadto w niedużym odsetku stosowany jest schemat zawierający mniejszą dawkę daunorubicyny wynoszącą 60 mg/m² (DA-60) [17, 40].

W populacji chorych w wieku co najmniej 60 w ramach leczenia intensywnego podczas indukcji podaje się schemat DA 3+7 (DA 60) w składzie: daunorubicyna w dawce 60 mg/m² w dniach 1-3 w 30-60 minut we wlewie dożylnym oraz cytarabina w dawce 100 mg/m² w dniach 1-7 w infuzji ciągłej trwającej 24 h [18, 40].

⁵ AML wtórna: zdefiniowana jako t-AML lub AML po MDS/MPD

4.2.1. Cytarabina, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Alexan®

Tabela 24. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Alexan [44]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Alexan, roztwór do wstrzykiwań
Nazwa substancji czynnej	Cytarabina (<i>cytarabinum</i>)
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest klarowny i bezbarwny
Mechanizm działania	Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, 5'-cytarabiny trifosforan (ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. Cytarabina działa cytotoksycznie na szereg proliferujących komórek ssaków.
Wskazanie do stosowania	<p>Cytarabina może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ostrych białaczek szpikowych, - ostrych białaczek limfoblastycznych, - nacieków białczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym, - złośliwych chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma). <p><u>Leczenie dużymi dawkami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma), - opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych, - opornych na leczenie ostrych białaczek limfoblastycznych, - przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wskazaniu	<p>Leczenie indukujące remisję</p> <p>Zazwyczaj stosowaną dawką cytarabiny w leczeniu indukującym remisję jest 100 do 200 mg/m² pc. na dobę, w większości przypadków w ciągłej infuzji dożylniej lub w szybkiej infuzji podawanej przez 5 do 10 dni. Czas trwania leczenia zależy od wyników badań klinicznych i morfologicznych (badań szpiku kostnego). Leczenie może trwać do 7 dni, po czym następuje 7-9 dniowa przerwa, aż do uzyskania remisji w szpiku kostnym; następnie cykle terapii (których liczba jest często ograniczona) mogą trwać do uzyskania remisji lub do wystąpienia działań toksycznych. Alternatywą jest kontynuacja leczenia aż do wystąpienia hipoplazji szpiku, co należy uznać za próg tolerancji. Przed powtórzeniem cykli terapii (których liczba jest często ograniczona), należy zapewnić przerwę w leczeniu trwającą 14 dni, a najlepiej do chwili uzyskania normalizacji obrazu szpiku kostnego.</p> <p>Leczenie podtrzymujące remisję</p> <p>Dawka cytarabiny podtrzymująca remisję wynosi zwykle 70 do 200 mg/m² pc. na dobę w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym podawanym przez 5 dni co 4 tygodnie lub raz na tydzień.</p>

Dane	Informacje
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, inne produkty lecznicze zawierające platynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w CHPL.</p> <p>Niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość o etiologii innej niż nowotworowa (np. aplazja szpiku kostnego), chyba że w opinii lekarza klinicysty terapia ma istotne znaczenie dla pacjenta.</p>
Działania niepożądane	<p>Działania niepożądane cytarabiny są zależne od dawki. Do najczęstszych należą objawy ze strony przewodu pokarmowego, cytarabina wywiera także toksyczne działanie na szpik kostny (mielosupresja) oraz powoduje zaburzenia hematologiczne.</p> <p><u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u></p> <p>Stosowanie cytarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w dawkach wpływających na odporność komórkową lub humoralną, może wiązać się z rozwojem zakażeń wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych lub saprofitycznych w obrębie każdej części organizmu, o nasileniu od lekkiego do ciężkiego i niekiedy prowadzących do zgonu.</p> <p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u></p> <p>Cytarabina hamuje czynność szpiku kostnego, dlatego może powodować niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, megaloblastozę i zmniejszenie liczby retykulocytów. Nasilenie tych reakcji zależy od zastosowanej dawki i schematu leczenia. Możliwe są również zmiany w gęstości komórek szpiku i krwi obwodowej.</p> <p><u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u></p> <p>Opisano zespół cytarabinowy (Ara-C), który charakteryzuje się takimi objawami, jak: gorączka, bóle mięśniowe, ból kości, incydentalne bóle w klatce piersiowej, wysypka, zapalenie spojówek oraz złe samopoczucie. Zespół występuje zwykle w ciągu 6 do 12 godzin od podania produktu leczniczego. Wykazano korzystne działanie profilaktyczne i lecznicze kortykosteroidów. Jeśli ze względu na nasilenie objawów zespołu konieczne jest leczenie, należy rozważyć podawanie kortykosteroidów, a także przerwanie leczenia cytarabiną.</p> <p><u>Zaburzenia układu nerwowego</u></p> <p>Ryzyko toksycznych działań na OUN wzrasta, jeśli cytarabinę podaje się dokonałowo, dokonałowe leczenie cytarabiną jest połączone z innymi rodzajami terapii o toksycznym działaniu na OUN, takimi jak radioterapia, leczenie dużymi dawkami innych leków lub dokonałowe podanie metotreksatu, cytarabinę podaje się dokonałowo z zachowaniem niewielkich przerw lub w dawkach większych niż 30 mg/m² pc.</p> <p><u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u></p> <p>Bardzo często: posocznica, zapalenie płuc, zakażenie Częstość nieznana: zapalenie tkanki łącznej w miejscu podania, ropień wątroby Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Niezbyt często: zmiana soczewicowata</p> <p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u></p> <p>Bardzo często: niewydolność szpiku, małopłytkowość, niedokrwistość, niedokrwistość megaloblastyczna, leukopenia, zmniejszenie liczby retykulocytów.</p> <p><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u></p> <p>Często: jadłowstręt, hiperurykemia.</p> <p><u>Zaburzenia układu nerwowego</u></p>

Dane	Informacje
	<p>Niezbyt często: neuropatia obwodowa. Częstość nieznana: neurotoksyczność, zapalenie nerwów, zawroty głowy, ból głowy</p> <p><u>Zaburzenia oka</u></p> <p>Często: odwracalne krwotoczne zapalenie spojówek (światłowstręt, odczucie pieczenia, zaburzenia widzenia, wzmożone łzawienie), zapalenie rogówki.</p> <p><u>Zaburzenia serca</u></p> <p>Niezbyt często: zapalenie osierdzia, ból w klatce piersiowej. Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca.</p> <p><u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u></p> <p>Niezbyt często: zapalenie płuc, duszność, ból gardła, zespół nagłych zaburzeń oddechowych prowadzących do odmy płuc.</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u></p> <p>Często: zaburzenia połykania, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie lub owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) odbytu, zapalenie błon śluzowych.</p> <p>Niezbyt często: zapalenie przełyku, owrzodzenia przełyku, odma pęcherzykowa jelit, martwicze zapalenie okrężnicy, zapalenie otrzewnej, perforacja w obrębie przewodu pokarmowego.</p> <p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u></p> <p>Bardzo często: nieprawidłowa czynność wątroby. Częstość nieznana: żółtaczka.</p> <p><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u></p> <p>Często: odwracalne działania niepożądane na skórę, takie jak rumień, zmiany pęcherzowe, pokrzywka, zapalenie naczyń, łysienie. Niezbyt często: piegi, owrzodzenia skóry, świąd, piekący ból dłoni i podeszew stóp. Bardzo rzadko: neutrofilowe zapalenie ekrynowych gruczołów potowych. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Niezbyt często: ból mięśni, ból stawów.</p> <p><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u></p> <p>Często: zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie moczu. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: gorączka, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania. Niezbyt często: gorączka po podaniu dokanałowym.</p> <p><u>Działania niepożądane związane ze stosowaniem dużych dawek cytarabiny, różne od działań obserwowanych podczas stosowania dawek konwencjonalnych</u></p> <p><u>Toksyczność hematologiczna</u></p> <p>Znacząca pancytopenia, która może utrzymywać się przez 15-25 dni, z cięższą aplazją szpiku kostnego niż obserwowana po zastosowaniu konwencjonalnych dawek.</p> <p><u>Zaburzenia układu nerwowego</u></p> <p>Duże dawki cytarabiny wywoływały u 3-37% pacjentów zaburzenia czynności mózgu lub mózdzku, obejmujące zmiany osobowości, zaburzenia uwagi, dyzartrię, ataksję, drżenie, oczopląs, ból głowy, splątanie, senność, zawroty głowy, śpiączkę, drgawki itd. Częstość takich działań u pacjentów w podeszłym wieku (>55 lat) może być większa. Innymi sprzyjającymi czynnikami są zaburzenia czynności wątroby i nerek, wcześniejsze leczenie wpływające na czynność OUN (np. radioterapia) i nadużywanie alkoholu. Zaburzenia czynności OUN są w większości przypadków odwracalne. Ryzyko toksycznego działania na OUN zwiększa się, jeśli</p>

Dane	Informacje
	<p>dożylnie podawanie cytarabiny w dużej dawce skojarzone jest z innym leczeniem toksycznym dla OUN, tj. radioterapia.</p> <p><u>Działanie toksyczne na rogówkę i spojówki</u></p> <p>Opisywano odwracalne uszkodzenie rogówki i krwotoczne zapalenie spojówek. Można im zapobiec lub złagodzić przebieg podając krople do oczu z glikokortykosteroidami.</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u></p> <p>Poza opisanymi wyżej działaniami możliwe jest wystąpienie cięższych reakcji, zwłaszcza po zastosowaniu cytarabiny w dużych dawkach. Opisywano perforację lub martwicę z niedrożnością jelit i zapaleniem otrzewnej. Po zastosowaniu dużych dawek cytarabiny notowano ropnie wątroby, zespół Budda-Chiari’ego (zakrzepica żył wątrobowych) i zapalenie trzustki.</p> <p><u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u></p> <p>Mogą rozwinąć się kliniczne objawy obrzęku płuc i (lub) ostrej niewydolności oddechowej (zwłaszcza po zastosowaniu dużych dawek), prawdopodobnie na skutek uszkodzenia błony pęcherzykowowłóknistej. Trudno ocenić częstość tego działania (wg danych literaturowych 10-26%), ponieważ pacjenci zwykle byli w nawrocie choroby, gdzie inne czynniki mogły przyczynić się do wystąpienia tej reakcji.</p> <p><u>Inne</u></p> <p>Po zastosowaniu cytarabiny notowano kardiomiopatię i rabdomiolizę. Opisano jeden przypadek anafilaksji, która wystąpiła bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny i spowodowała zatrzymanie czynności serca i płuc wymagające zastosowania resuscytacji. Zdarzenie to miało miejsce bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny.</p> <p>Żołądkowo-jelitowe działania niepożądane można zmniejszyć, podając cytarabinę w infuzji. W profilaktyce krwotocznego zapalenia spojówek zaleca się miejscowe podanie glikokortykosteroidów.</p> <p>Brak miesiączki i brak plemników.</p> <p>Po podaniu dokanałowym zgłaszano następujące działania niepożądane: zahamowanie czynności szpiku kostnego, nudności, wymioty, sporadycznie ciężkie działanie toksyczne na rdzeń kręgowy, prowadzące nawet do porażenia czterokończynowego i paraliżu, encefalopatia prowadząca do martwicy, utrata wzroku i inne pojedyncze objawy neurotoksyczności.</p>
Kod ATC	L01BC01
Podmiot odpowiedzialny	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Nr i data pierwszego/przedłużonego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	R/6640 12.04.2001 r/12.04.2013 r.
Status refundacyjny	Refundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C92 – katalog chemioterapii [39]

4.2.1. Daunorubicyna, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Daunorubicin®

Tabela 25. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Daunorubicin [45]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Daunorubicin 20mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nazwa substancji czynnej	Daunorubicyna (<i>daunorubicin</i>)
Postać farmaceutyczna	Liofilizowany, czerwony proszek do przygotowywania roztworu do wstrzykiwań
Mechanizm działania	Daunorubicyna jest antybiotykiem glikozydowym. Wykazuje silne działanie przeciwbiałaczkowe. Ma również działanie immunosupresyjne. Dokładny mechanizm działania przeciwnowotworowego nie został do końca poznany.
Wskazanie do stosowania	<p>Daunorubicyna jest wskazana w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indukowanie remisji ostrej białaczki szpikowej i limfocytowych. - W leczeniu ostrej białaczki limfocytowej i ostrej białaczki myloidowej u dzieci, jako część schematu leczenia skojarzonego.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wskazaniu	<p>Dorośli: 40–60 mg / m² co drugi dzień w cyklu do trzech wstrzyknięć w celu indukcji remisji.</p> <p><u>Ostra białaczka szpikowa:</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 45 mg / m²</p> <p>Starsi</p> <p>Daunorubicynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewystarczającymi rezerwami szpiku kostnego ze względu na podeszły wiek. Zaleca się zmniejszenie dawki nawet o 50%. Liczba wymaganych wstrzyknięć różni się znacznie w zależności od pacjenta i musi być każdorazowo określona w zależności od odpowiedzi i tolerancji. Dawkowanie należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Zaleca się zmniejszenie o 25% u pacjentów ze stężeniem bilirubiny w surowicy wynoszącym 20–50 μmol / l lub kreatyniną 105–265 μmol / l. Zaleca się zmniejszenie o 50% w przypadkach, gdy stężenie bilirubiny w surowicy wynosi powyżej 50 μmol / l lub kreatyniny powyżej 265 μmol / l.</p> <p>Daunorubicyna jest wyjątkowo drażniąca dla tkanek i może być podawana dożylnie po rozcieńczeniu. Daunorubicynę należy podawać przez dużą żyłę, a infuzję należy utrzymywać w stanie płynnym. W przypadku podania drugiego lub kolejnych zastrzyków dawki i odstępów czasu zależą od efektu poprzednich dawek i muszą być przedmiotem starannego rozważenia, badania krwi obwodowej i, w niektórych okolicznościach, szpiku kostnego.</p> <p>Wpływ Daunorubicyny na proces chorobowy i na normalne prekursorzy krwi nie może być dokładnie przewidziany w żadnym konkretnym przypadku. Różnica między niepełnym leczeniem, zadowalającą remisją i przedawkowaniem z możliwą nieodwracalną aplazją szpiku kostnego zależy od właściwego wyboru dawki, odstępów czasowych i całkowitej liczby dawek.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, jakiegokolwiek antracykliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w CHPL.</p> <p>Daunorubicyny nie należy stosować u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ostatnio narażony na ospę wietrzną lub półpasiec lub z nią występuje. ▪ z uporczywą supresją szpiku kostnego

Dane	Informacje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ z ciężką infekcją ▪ z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek ▪ z niewydolnością mięśnia sercowego ▪ po niedawnym zawałe mięśnia sercowego ▪ z ciężkimi zaburzeniami rytmu <p>Nie podawać domięśniowo.</p> <p>Nie należy stosować chlorowodoru daunorubicyny, jeśli skumulowana najwyższa dawka chlorowodoru daunorubicyny (500-600 mg / m² u dorosłych, 300 mg / m² u dzieci w wieku 2 lat i starszych, 10 mg / kg masy ciała u dzieci poniżej 2 lat) lub innego kardiotoksycznego antracyklina była już wcześniej podawana, ponieważ w przeciwnym razie znacznie wzrasta ryzyko zagrażającego życiu uszkodzenia serca.</p> <p>W trakcie leczenia nie należy karmić piersią.</p>
Działania niepożądane	<p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u></p> <p>Niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, niedokrwistość, granulocytopenia (neutropenia), trombocytopenia</p> <p><u>Infekcje i infestacje</u></p> <p>Poważne infekcje (w tym posocznica, wstrząs septyczny i zapalenie płuc), które czasami mogą być śmiertelne</p> <p><u>Zaburzenia układu immunologicznego</u></p> <p>Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne</p> <p><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u></p> <p>Odwodnienie, zespół rozpadu guza, ostra hiperurykemia</p> <p><u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u></p> <p>Wtórna białaczka była zgłaszana w związku z daunorubicyną, gdy była stosowana w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi</p> <p><u>Zaburzenia serca</u></p> <p>Kardiomiopatia (objaw kliniczny: duszność, sinica, obrzęk zależny [obwodowy, sercowy], powiększenie wątroby, puchlina brzuszna, wysięk opłucnowy i jawna zastoinowa niewydolność serca), zwłóknienie mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego (dusznicza bolesna) i zawał mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia / zapalenie mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze nadkomorowe jak tachykardia zatokowa, przedwczesne skurcze komorowe, blok serca)</p> <p><u>Zaburzenia naczyniowe</u></p> <p>Wstrząs, krwotok, uderzenia gorąca</p> <p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</p> <p>Niedotlenienie tkanek</p> <p><u>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</u></p> <p>Zapalenie śluzówki / zapalenie jamy ustnej (ból lub pieczenie, rumień, nadżerki-owrzodzenia, krwawienie, infekcje), zapalenie przełyku, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie jelita grubego, w tym neutropeniczne zapalenie jelit (tyflit), zapalenie jelit</p> <p><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u></p>

Dane	Informacje
	<p>Łysienie (odwracalne), kontaktowe zapalenie skóry, rumień, nadwrażliwość na napromieniowaną skórę („reakcja przypominająca promieniowanie”), świąd, wysypka skórna, przebarwienia skóry i paznokci, pokrzywka</p> <p><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u></p> <p>Zespół nerczycowy, nefropatia kwasu moczowego, czerwony kolor moczu przez 1 do 2 dni po podaniu</p> <p><u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u></p> <p>Brak miesiączki, azoospermia</p> <p><u>Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia</u></p> <p>Aplasia</p> <p><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u></p> <p>Śmierć, piorunująca nadmierna gorączka, wynaczynienie okołozapalne (natychmiastowe miejscowe odczuwanie bólu / pieczenia, ciężkie zapalenie tkanki łącznej, bolesne owrzodzenie i martwica tkanek), stwardnienie żyłne / flebosklerozę, zakrzepowe zapalenie żył, miejscowe zapalenie żył, ból, gorączka, dreszcze</p> <p><u>Zaburzenia wybranych parametrów laboratoryjnych/ badań</u></p> <p>Nieprawidłowości w EKG, przemijające podwyższenie poziomu bilirubiny stężenia bilirubiny w surowicy oraz ASPAT, stężenia fosfatazy alkalicznej.</p>
kod ATC	L01BC01
Podmiot odpowiedzialny	Zentiva Pharma UK Limited
Nr i data pierwszego/przedłużonego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Nie dotyczy – produkt niedopuszczony do obrotu na terytorium RP
Status refundacyjny	Finansowany w ramach rozporządzenia prezesa NFZ załącznik 3 1tA– Katalog refundowanych substancji czynnych zawierających substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP [40]

5. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [2], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA i *European LeukemiaNet* [7]. Według wytycznych jednym z głównych kryteriów, określających efektywność leczenia AML jest całkowita remisja (CR), definiowana jako: odsetek blastów w szpiku < 5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia > $1,0 \times 10^9/l$, płytki > $100 \times 10^9/l$; brak wskazań do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych.

Ponieważ stan zdrowia jest najważniejszym czynnikiem warunkującym jakość życia, jej ocena powinna być częścią pełnej oceny klinicznej.

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- 1) Skuteczność kliniczna:
 - a. Remisja choroby ogółem;
 - b. Całkowita remisja choroby;
 - c. Całkowita remisja z niepełną regeneracją neutrofilii lub płytek krwi;
 - d. Czas trwania remisji choroby;
 - e. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
 - f. Przeżycie całkowite (OS);
 - g. Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych;
- 2) Jakość życia
- 3) Bezpieczeństwo:
 - a. Zgony;
 - b. Utrata z badania/przerwanie leczenia;
 - c. Zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, których metodyka pozwala na ocenę efektywności eksperymentalnej ocenianej technologii. W przypadku braku takich badań włączone zostaną badania o niższej wiarygodności (badania bez randomizacji, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej).

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Vyxeos®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351), zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, przedstawiono w tabeli poniżej.


Tabela 26. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg. schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dorośli z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. <i>therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML</i>) lub nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC</i>) kwalifikujący się do leczenia intensywnego
Interwencja	Vyxeos® (CPX-351) (monoterapia) podawany zgodnie z zapisami CHPL Vyxeos®
Komparatory	Schemat dwulekowy składający się z daunorubicyny oraz cytarabiny (DA 3+7)
Wyniki	<p style="text-align: center;">Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); • Remisja choroby ogółem (CR + CRi); • Czas trwania remisji choroby; • Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych; <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Utrata z badania/przerwanie leczenia; • Zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne
Inne	Badania opublikowane wyłącznie w postaci pełnego tekstu, w języku polskim lub angielskim

8. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Vyxeos®
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. health technology assesment)
3. 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
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>
4. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 10;36(26):2684-2692.
5. Dumas PY, Bertoli S, Berard E, et al. Azacitidine or intensive chemotherapy for older patients with secondary or therapy-related acute myeloid leukemia. *Oncotarget.* 2017;8(45):79126-79136.
6. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, Weiss T, Maciejewski K, Kohlmann A, Klein HU, Dugas M, Kern W, Schnittger S, Haferlach T. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC). *Blood.* 2010 Oct 14;116(15):2742-51.
7. Tom, II., Krzakowski, M., Warzocha, K., Dziadziuszko, R., Fijuth, J., Herman, K., Kornafel, J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Ostra białaczka szpikowa.
8. Budziszewska, B. K., Więckowska, B., Lech-Marańda, E., Mikołajczyk, T., Dągiel, J., Jędrzejczak, W. W. (2017). Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych—baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. *Hematologia*, 8(2), 89-104.
9. Seferyńska, I., Warzocha, K. (2014). Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia*, 5(2), 162-172.
10. <http://onkologia.org.pl/bialaczka-szpikowa-c92/>
11. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor
12. Redaelli, A., Stephens, J. M., Brandt, S., Botteman, M. F., Pashos, C. L. (2004). Short-and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer treatment reviews*, 30(1), 103-117.
13. Grosicki, S. (2014). Zależna od terapii ostra białaczka szpikowa—czynniki ryzyka i leczenie. *Hematologia*, 5(2), 136-144.
14. Hasserjian, R. P. Acute myeloid leukemia: advances in diagnosis and classification. *International journal of laboratory hematology*, 2013, 35(3), 358-366.
15. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, blood-2016.
16. <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
17. [REDACTED]
18. [REDACTED]
19. National Cancer Institute Guidelines 2019 <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatment-pdq#section/53>

20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Acute Myeloid Leukemia – Version 2.2019 – March 8, 2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
 21. Fey, M. F., & Buske, C. (2013). Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 24,vi138-vi143.
 22. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):53-61. doi: 10.1182/blood-2015-08-604520. Epub 2015 Dec 10.
 23. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447.
 24. Hulegårdh, E., Nilsson, C., Lazarevic, V., Garelius, H., Antunovic, P., Rangert Derolf, Å., Höglund, M. (2015). Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *American journal of hematology*, 90(3), 208-214.
 25. Roman, E., Smith, A., Appleton, S., Crouch, S., Kelly, R., Kinsey, S., Patmore, R. (2016). Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004–15. *Cancer epidemiology*, 42, 186-198.
 26. Granfeldt Østgård, L. S., Medeiros, B. C., Sengeløv, H., Nørgaard, M., Andersen, M. K., Dufva, I. H., Severinsen, M. (2015). Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 33(31), 3641-3649.
 27. Bertoli, S., Sterin, A., Tavitian, S., Oberic, L., Ysebaert, L., Bouabdallah, R. Laurent, G. (2016). Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment of lymphoid malignancies. *Oncotarget*, 7(52), 85937.
 28. Kayser, S., Döhner, K., Krauter, J., Köhne, C. H., Horst, H. A., Held, G., Rummel, M. (2011). The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*, 117(7), 2137-2145.
-
30. Boddu, P., Kantarjian, H. M., Garcia-Manero, G., Ravandi, F., Verstovsek, S., Jabbour, E., DiNardo, C. D. (2017). Treated secondary acute myeloid leukemia: a distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis. *Blood advances*, 1(17), 1312-1323.
 31. Finke, J., Schmoor, C., Bertz, H., Marks, R., Wäsch, R., Zeiser, R. Hackanson, B. (2016). Long-term follow-up of therapy-related myelodysplasia and AML patients treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 51(6), 771.
 32. Tolcher, A. W., Mayer, L. D. (2018). Improving combination cancer therapy: the CombiPlex® development platform. *Future Oncology*, (0).
 33. Feldman, E. J., Lancet, J. E., Kolitz, J. E., Ritchie, E. K., Roboz, G. J., List, A. F., ... & Louie, A. C. (2011). First-in-man study of CPX-351: a liposomal carrier containing cytarabine and daunorubicin in a fixed 5: 1 molar ratio for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 29(8), 979.
 34. Brunetti, C., Anelli, L., Zagaria, A., Specchia, G., & Albano, F. (2017). CPX-351 in acute myeloid leukemia: can a new formulation maximize the efficacy of old compounds?. *Expert review of hematology*, 10(10), 853-862.
 35. <http://vyxeos.eu/dosing-template/administration-schedule-infusion/>
 36. <https://drug-dev.com/nanoscale-complexes-a-novel-nanotechnology-based-platform-to-optimize-combination-cancer-therapies-rational-development-improved-delivery-using-combiplex/>
 37. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209401Orig1s000TOC.cfm
 38. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/summaries-opinion/vyxeos>
 39. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
 40. Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali [<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>] (ostatni dostęp 01.07.2019)

- 
42. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10;30(20):2441-8.
 43. Pluta A, Robak T, Wrzesien-Kus A, et al. Addition of cladribine to the standard induction treatment improves outcomes in a subset of elderly acute myeloid leukemia patients. Results of a randomized Polish Adult Leukemia Group (PALG) phase II trial. *Am J Hematol.* 2017 Apr;92(4):359-366.
 44. Charakterystyka produktu leczniczego Alexan
 45. Summary of Medical Product Characteristics Daunorubicin 20 mg Powder for Injection, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4004/smcp>
 46. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209401Orig1s000MultidisciplineR.pdf
 47. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyxeos-epar-public-assessment-report_en.pdf
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta552/chapter/1-Recommendations>
 48. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/liposomal-formulation-of-daunorubicin-cytarabine-vyxeos-fullsubmission-smc2130/>
 49. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2910492/fr/vyxeos
 50. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3716/2019-03-22_AM-RL-XII_Daunorubicin-Cytarabin_D-382.pdf
 51. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/396/>
 52. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-g-anbefalinger/daunorubicincytarabine-vyxeos>
 53. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/06/18/19A03832/SG>

9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem zależnej od leczenia ostrej białaczki szpikowej [13]	10
Tabela 2. Chemioterapeutyki predysponujące do rozwoju zależnej od terapii ostrej białaczki szpikowej (t-AML)	11
Tabela 3. Wykaz badań niezbędnych do diagnostyki ostrej białaczki szpikowej według ustaleń <i>European LeukemiaNet</i> [7] .	13
Tabela 4. Nieprawidłowości cytogenetyczne wystarczające do zdiagnozowania AML z cechami zależnymi od mielodysplazji, w przypadku $\geq 20\%$ blastów w PB lub BM oraz gdy uprzednia terapia została wykluczona [10, 11]	14
Tabela 5. Klasyfikacja cytogenetyczno-molekularna ostrych białaczek szpikowych zaproponowana przez <i>European LeukemiaNet</i>	15
Tabela 6. Struktura zapadalności rejestrowanej na ostre białaczki szpikowe według grupy wiekowej [8]	18
Tabela 7. Szacowane 3- i 5-letnie przeżycia całkowite (OS) chorych sprawozdawanych, jako pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej w zależności od grupy wiekowej [8]	18
Tabela 8. Zachorowania i zgony – białaczka szpikowa (ICD-92), mężczyźni i kobiety [11]	19
Tabela 9. Liczba zachorowań na białaczki szpikowe (ICD-92) w Polsce w latach 2009-2015, według wieku w populacji mężczyzn [11]	20
Tabela 10. Liczba zachorowań na białaczki szpikowe (ICD-92) w Polsce w latach 2009-2015, według wieku w populacji kobiet [11]	20
Tabela 11. Częstość występowania t-AML oraz AML-MRC, wśród chorych z AML ogółem – dane literaturowe	21
Tabela 12. Średnia roczna częstość zachorowań na AML, t-AML oraz AML-MRC u dorosłych w Polsce – wyniki badania ankietowego [40]	22
Tabela 13. Niezbędne badania dodatkowe przed rozpoczęciem leczenia chorych na ostre białaczki szpikowe [7]	23
Tabela 14. Chemioterapia indukująca u chorych na ostre białaczki szpikowe poniżej 60. roku życia- zalecenia postępowania terapeutycznego 2013 [7]	24
Tabela 15. Leczenie poremisyjne u chorych na ostre białaczki szpikowe poniżej 60. roku życia w zależności od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego według <i>European LeukemiaNet</i> (ELN) – zalecenia postępowania terapeutycznego z 2013 r [7]	25
Tabela 16. Leczenie chorych na ostre białaczki szpikowe powyżej 60. roku życia w zależności od ryzyka według <i>European LeukemiaNet</i> i stanu ogólnego [7]	29
Tabela 17. Stratyfikacja ryzyka wg zmodyfikowanej propozycji ELN/MDACC stosowana w badaniu PALG-AML2/2016 [18]..	30
Tabela 18. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, z wyszczególnieniem standardów leczenia t-AML i AML-MRC	32
Tabela 19. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Vyxeos® [1]	36
Tabela 20. Schemat dawkowania Vyxeos według ChPL [1]	38
Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vyxeos® w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną t-AML oraz AML-MRC (data ostatniego wyszukiwania: 10.09.2019 r.)	39
Tabela 22. Finansowanie produktu leczniczego Vyxeos® w innych krajach EU (dane nieupubliczne)	39
Tabela 23. Podsumowanie wyników badania ankietowego [40]	42
Tabela 24. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Alexan [44]	44
Tabela 25. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Daunorubicin [45]	48
Tabela 26. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg. schematu PICO(S)	53
Tabela 27. Substancje czynne wchodzące w skład schematu finansowane ze środków publicznych w Polsce [39] - cytarabinum	59

10. SPIS ZAŁĄCZNIKÓW

Załącznik 1. Kryteria odpowiedzi na leczenie w ostrej białaczce szpikowej według European LeukemiaNet [3].....	59
--	----

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Wykaz substancji czynnych wchodzących w skład schematu DA 3+7 finansowanych ze środków publicznych zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C.92 (ostra białaczka szpikowa)

Tabela 27. Substancje czynne wchodzące w skład schematu finansowane ze środków publicznych w Polsce [39] - cytarabinum

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją wg ICD	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	C.14.	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	C.14	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	C.14.	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	C.14.	bezpłatny	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	05909990314614	C.14.	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	05909990154715	C.14.	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515	C.14.	bezpłatny	0

11.2. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Po standardowym leczeniu indukującym ocenę odpowiedzi przeprowadza się zazwyczaj po 21–28 dniach lub później, jeśli istnieją objawy opóźnionej regeneracji. Kryteria odpowiedzi uściślone przez ekspertów ELN przedstawiono w [Załącznik 1]. Według zaleceń *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* wczesna biopsja szpiku, w 7–10 dobie po chemioterapii indukującej, umożliwi wyodrębnienie chorych opornych (>5–10% blastów), którzy mogą być kwalifikowani do wczesnej drugiej indukcji. Po uzyskaniu remisji zaleca się biopsję aspiracyjną szpiku co 3 miesiące w 2 pierwszych latach i co 6 miesięcy w następnych 2 latach. Poza protokołami badań klinicznych biopsja szpiku w okresie remisji nie jest niezbędna. Powinna jednak być wykonana, jeśli obraz krwi obwodowej staje się nieprawidłowy [7].

Załącznik 1. Kryteria odpowiedzi na leczenie w ostrej białaczce szpikowej według European LeukemiaNet [3]

Kryterium	Definicja
Całkowita remisja (CR)	Odsetek blastów w szpiku < 5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia > $1,0 \times 10^9/l$, płytki > $100 \times 10^9/l$; brak wskazań do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych
Całkowita remisja z niepełną regeneracją (CRi)	Wszystkie kryteria CR z przetrwałą neutropenią (< $1,0 \times 10^9/l$) lub małopłytkowością (< $100 \times 10^9/l$)
Stan morfologiczny wolny od białaczki	Odsetek blastów < 5%, brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów białaczki pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna
Częściowa remisja (PR)	Dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie blastów w szpiku do 5–25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o przynajmniej 50%
Cytogenetyczna całkowita remisja (CRc)	Powrót do prawidłowego kariotypu u chorych z CR lub CRi w przypadku anomalii cytogenetycznych stwierdzonych podczas rozpoznania na podstawie oceny 20 metafaz w szpiku kostnym
Choroba oporna (RD)	Brak CR, CRi lub PR u chorych przeżywających 7 dni lub dłużej od zakończenia terapii z cechami przetrwałej białaczki we krwi i/lub w szpiku
Zgon w aplazji	Zgon po 7 dniach lub później od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem bez przetrwałej białaczki
Zgon z nieustalonej przyczyny	Zgon przed zakończeniem indukcji lub < 7 dni od jej zakończenia, lub > 7 dni od zakończenia indukcji bez blastów we krwi, lecz bez badania szpiku
Wznowa choroby	Odsetek blastów w szpiku > 5% lub ponowne pojawienie się blastów we krwi, lub rozwój białaczki pozaszpikowej