



IGNORANTIA NOCET

Xospata[®] (gilterytynib) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 28.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

28 kwietnia 2021 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.11.2021.AZ.2 z dnia 8 kwietnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 30 października 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Wybór populacji docelowej.....	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogenezę	16
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	21
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	21
3.5.2. Rokowanie i powikłania	23
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	25
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	28
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	31
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	31
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	75
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba leczenia	76
4. Interwencja – gilterytynib.....	78
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania gilterytynibu	81

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	81
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	86
5. Komparatory	107
5.1. Opis komparatorów	108
6. Efekty zdrowotne.....	119
7. Rodzaj i jakość dowodów	123
8. Kierunki analiz	124
8.1. Analiza kliniczna.....	124
8.2. Analiza ekonomiczna	128
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	129
9. Załączniki	130
9.1. Wyniki badania ankietowego	130
9.1.1. Ekspert 1	130
9.1.2. Ekspert 2	138
9.1.3. Ekspert 3	144
9.1.4. Ekspert 4	151
9.1.5. Ekspert 5	158
9.1.6. Ekspert 6	165
10. Spis tabel	173
11. Bibliografia.....	174

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
aGvHD	ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AIAT	aminotransferaza alaninowa
allo-HCT/HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation / hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych / krwiotwórczych komórek macierzystych
ALL	ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> – ostra białaczka limfoblastyczna
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AML-MRC	ang. <i>acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes</i> – ostra białaczka szpikowa ze zmianami związanymi z mielodysplazją
AML-NOS	ang. <i>acute myeloid leukemia not otherwise specified</i> – ostra białaczka szpikowa o nieokreślonej specyfikacji cytogenetycznej
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APL/APML	ang. <i>acute promyelocytic leukemia</i> – ostra białaczka promielocytowa
AraC	Cytarabina
Ara-CTP	trifosforan 5'-cytarabiny
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
auto-HCT/HSCT	ang. <i>autologous hematopoietic cell transplantation / hematopoietic stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych / krwiotwórczych komórek macierzystych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCSH	ang. <i>British Committee for the Standards in Haematology</i> – Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii
BMAT	ang. <i>bone marrow aspirate and trephine biopsy</i> – biopsja aspiracyjna szpiku kostnego i trepanobiopsja
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CALGB	ang. <i>Cancer and Leukemia Group B</i> – grupa ds. nowotworów i białaczek
CBF	ang. <i>core binding factor</i> – czynnik wiążący rdzeń
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CD	ang. <i>clusters of differentiation</i> – antygeny różnicowania

Skrót	Rozwinięcie
cGvHD	przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLA	ang. <i>cladribine</i> – kladrybina
CLAG-IDA	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu kladrybiny, cytarabiny, G-CSF oraz idarubicyny
CLAG-M	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu kladrybiny, cytarabiny, filgrastimu i mitoksantronu
CLL	ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> – przewlekła białaczka limfocytowa
CMML	ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i> – przewlekła białaczka mielomonocytowa
CML	ang. <i>chronic myeloid leukemia</i> – przewlekła białaczka szpikowa
cMPO	ang. <i>cytoplasmic myeloperoxidase</i> – cytoplazmatyczna mieloperoksydaza
CMV	ang. <i>cytomegalovirus</i> – cytomegalowirus
CR	ang. <i>complete remission</i> – całkowita remisja
CRi	ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną
CR MRD-	ang. <i>complete remission without minimal residual disease</i> – całkowita remisja bez wykrywalnej choroby resztkowej
CRp	ang. <i>complete remission with incomplete platelet recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi
CTH	Chemioterapia
DIC	ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i> – zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
DLI	ang. <i>donor lymphocyte infusion</i> - infuzja limfocytów dawcy
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DNR	Daunorubicyna
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń
EKG	Elektrokardiografia
ELN	ang. <i>European LeukemiaNet</i> – Europejska Sieć Białaczkowa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i> – kwestionariusz jakości życia Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Nowotworów
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FAB	ang. <i>French-American-British</i> – klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska ostrej białaczki szpikowej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja Żywności i Leków
FDP	ang. <i>fibrinogen degradation product</i> – produkt degradacji fibrynogenu
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>

Skrót	Rozwinięcie
FLAG-IDA	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu fludarabiny, dużych dawek cytarabiny, czynników wzrostu kolonii granulocytów oraz idarubicyny
FLAG-M	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu fludarabiny, cytarabiny, G-CSF i mitoksantronu
FLT3	ang. <i>FMS-like tyrosine kinase 3</i> – FMS-podobna kinaza tyrozynowa 3
G-CSF	ang. <i>granulocyte-colony stimulating factors</i> – czynniki wzrostu kolonii granulocytów
GGN	górna granica normy
GIL	Gilterytynib
GM-CSF	ang. <i>granulocyte-macrophage-colony stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów-makrofagów
GO	gemtuzumab ozogamycyny
GVHD	ang. <i>graft-versus-host disease</i> – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCT	ang. <i>hematopoietic cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek krwiotwórczych
HCT-CI	ang. <i>Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index</i> – indeks chorób dodatkowych stosowany m.in. w transplantologii
HiDAC/HDAC	ang. <i>high-dose cytarabine</i> – duże dawki cytarabiny
HLA	ang. <i>human leukocyte antigens</i> – ludzkie antygeny leukocytarne
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – zależna od zdrowia jakości życia
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDA	Idarubicyna
IDAC	ang. <i>intermediate dose cytarabine</i> – średnie dawki cytarabiny
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina klasy G
ITD	ang. <i>internal tandem duplication</i> – wewnątrztandemowa duplikacja genu
i.v.	łac. <i>in venam</i> – dożylnie
JACIE	ang. <i>Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT</i> – Wspólny Komitet Akredytacyjny – ISCT i EBMT
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LoDAC/LDAC	ang. <i>low-dose ara-c</i> – niskie dawki cytarabiny
MACE	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu cytarabiny, amsakryny i etopozydu
MidAC	ang. <i>mitoxantrone, intermediate dose cytarabine</i> – schemat terapeutyczny oparty o mitoksantron i średnie dawki cytarabiny
MIDO	Midostauryna
MDS	ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> – zespół mielodysplastyczny
MEC	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu mitoksantronu, etopozydu i cytarabiny
MFC	ang. <i>multiparameter flow cytometry</i> – wieloparametrowa cytometria przepływowa

Skrót	Rozwinięcie
MLFS	ang. <i>morphologic leukemia-free state</i> – stan morfologiczny wolny od białaczki
mOS	ang. <i>median overall survival</i> – mediana czasu całkowitego przeżycia
MPN	ang. <i>myeloproliferative neoplasm</i> – nowotwór mieloproliferacyjny
MRC	ang. <i>Medical Research Council</i> – Rada Badań Medycznych
MRD	ang. <i>minimal/measurable residual disease</i> – minimalna/mierzalna choroba resztkowa
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOVE	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu mitoksantronu i etopozydu
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.c.	powierzchnia ciała
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PR	ang. <i>partial remission</i> – częściowa remisja
PS	ang. <i>performance status</i> – stan ogólnej sprawności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
qPCR	ang. <i>real-time quantitative polymerase chain reaction</i> – łańcuchowa reakcja polimerazy z analizą ilościową w czasie rzeczywistym
QTc	ang. <i>Corrected QT Interval</i> – skorygowany odstęp QT
RIC	ang. <i>reduced intensity conditioning</i> – kondycjonowanie o zredukowanej intensywności
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RT-PCR	ang. <i>reverse-transcription polymerase chain reaction</i> – reakcja odwrotnej transkrypcji łańcucha polimerazy
s-AML	ang. <i>secondary acute myeloid leukaemia</i> – wtórna ostra białaczka szpikowa
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórze
SCN	ang. <i>severe congenital neutropenia</i> – ciężka wrodzona neutropenia
SD	ang. <i>stable disease</i> – choroba stabilna
SWOG	ang. <i>South-West Oncology Group</i> – Południowo-Zachodnia Grupa Onkologiczna
t-AML	ang. <i>therapy-related acute myeloid leukaemia</i> – zależna od terapii ostra białaczka szpikowa
TKD	ang. <i>tyrosine kinase domain</i> – domena kinazy tyrozynowej

Skrót	Rozwinięcie
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	ang. <i>white blood cells</i> – liczba białych krwinek
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA ¹	<p>Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3.</p>
INTERWENCJA	<p>Gilterytytib stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xospata®</i>, tj. p.o. w dawce początkowej – 120mg (trzy tabletki po 40mg) raz na dobę stosowany przez 28 dni (pełny cykl leczenia). Leczenie należy kontynuować do czasu, gdy chory nie będzie już odnosić korzyści klinicznych lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>Gilterytytib (fumaran gilterytynibu) należy do grupy leków celowanych, który blokuje działanie enzymów, a w szczególności kinazy tyrozynowej FLT3. Mutacje kinazy tyrozynowej FLT3 stanowią niekorzystny czynnik rokujący u chorych z AML. Gilterytytib hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i proliferację w komórkach z egzogenną ekspresją zmutowanych FLT3, w tym FLT3-ITD, FLT3-D835Y i FLT3-ITD-D835Y, a także indukuje apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją FLT3-ITD. Oczekuje się, że poprzez zablokowanie receptora FLT3 gilterytytib zahamuje wzrost liczby białych krwinek i tym samym spowolni rozwój nowotworu.</p> <p>Produkt leczniczy Xospata® zgodnie z decyzją Europejskiej Agencji Leków ma status leku sierociego. Ponadto uznaje się, iż terapie hamujące aktywność FLT3 stanowią kluczową strategię terapeutyczną w rozpatrywanej populacji chorych.</p>
NIEZASPOKOJONA POTRZEBA	<p>Ostra białaczka szpikowa jest szybko postępującą chorobą, której obraz kliniczny zależy m.in. od profilu cytogenetycznego i wieku chorych. Wśród chorych na AML obserwuje się objawy powodujące ograniczenie ich sprawności i obniżenie jakości życia, takie jak zmęczenie, osłabienie, duszność, utratę pamięci, krwawienia i częste infekcje. Szczególnie złymi prognozami cechują się chorzy nie reagujący na leczenie lub u których obserwuje się początkową odpowiedź, a następnie nawrót AML. Terapia ostrej białaczki szpikowej związana jest z dużym obciążeniem chorego. Wymaga długotrwałej hospitalizacji, a stosowane leki często powodują ciężkie działania niepożądane. Wśród chorych z nawrotową/oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 obserwuje się mniejszy odsetek remisji, krótszy czas do kolejnego nawrotu oraz skrócenie OS w stosunku do chorych bez mutacji FLT3. Należy zauważyć, że obecnie w Polsce chorzy z mutacją FLT3 nie mają dostępu do żadnego leczenia celowanego molekularnie, a rokowanie w tej populacji chorych jest niekorzystne.</p>

¹ szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym *Programie Lekowym*

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">KOMPARATOR</p>	<p>Standardem postępowania w leczeniu AML w Polsce jest intensywna chemioterapia o ile chory ze względu na stan zdrowia kwalifikuje się do tego typu terapii. Celem stosowania intensywnej chemioterapii jest wyleczenie lub zapewnienie lepszej jakości życia chorych, a następnie przeprowadzenie przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3. Nie istnieje jeden uniwersalny standard chemioterapii w tej grupie chorych. W przypadku nawrotu/oporności choroby terapia uzależniona jest m.in. od stanu chorych, czasu wystąpienia nawrotu (poniżej lub powyżej 12 miesięcy), wcześniej stosowanego leczenia, możliwości wykonania allo-HSCT czy preferencji chorego.</p> <div style="background-color: black; height: 50px; width: 100%;"></div> <p style="text-align: right;">Jako komparatory w niniejszej analizie</p> <p>przyjęto</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG-IDA; • MEC; • LoDAC; • Azacytydyna; • CLAG-M.
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń, jakość życia związana ze zdrowiem, profil bezpieczeństwa.</p> <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe.² • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>

²do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD), analizę kliniczną, analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na system ochrony zdrowia i opcjonalnie analizę racjonalizacyjną. Celem APD dla leku Xospata® (GIL, gilterytynib) stosowanego w monoterapii nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

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

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
-

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Xospata® jest wskazany do stosowania w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej z mutacją FLT3 u dorosłych chorych [ChPL Xospata®]. Produkt Xospata jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów

Populacja docelowa obejmuje dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3.

Szczegółowy opis populacji docelowej doprecyzowano zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się w tym określonym w *ChPL Xospata®*.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Białaczki szpikowe obejmują heterogenną grupę chorób, które charakteryzują się zajęciem krwi, szpiku oraz innych tkanek przez komórki nowotworowe wywodzące się z układu krwiotwórczego.

Do tej grupy chorób zaliczamy wiele nowotworów, zarówno te, które nieleczone postępują wolno, jak i te o nagłym i szybkim przebiegu prowadzące do śmierci. W oparciu o przebieg

kliniczny przypadków nieleczonych jak i szybkość postępowania choroby opracowano tradycyjny podział na białaczki ostre i przewlekłe [Wetzler 2009].

Ostra białaczka szpikowa (ostra białaczka mieloblastyczna; ICD-10³: C92.0) jest grupą (obecnie ponad 20) zbliżonych chorób stanowiących bezpośrednio zagrożenie życia chorego. AML to nowotwór złośliwy, proliferacyjny, klonalny, nieprawidłowo lub słabo zróżnicowanych komórek układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się występowaniem ewolucji klonalnej i heterogenicznością genetyczną. Wywodzi się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej (komórki wczesnych stadiów mielopozy). Komórka mieloidalna jest pierwszą potomną komórką powstałą z komórki macierzystej szpiku kostnego, efektem jej podziałów jest powstanie wszystkich rodzajów krwinek białych (z wyjątkiem limfocytów), a także krwinek czerwonych i płytek krwi. W wyniku nagromadzenia nieprawidłowości w materiale DNA komórka mieloidalna może ulec klonalnej proliferacji, a więc mnożyć się w sposób niekontrolowany. W warunkach patologicznych w szpiku kostnym oraz we krwi obwodowej kumulują się niedojrzałe morfologicznie i czynnościowo komórki blastyczne, które naciekają tkanki i narządy. Komórki te charakteryzują się znacznie dłuższym czasem przeżycia niż ich dojrzałe formy, są niewrażliwe na czynniki hamujące podziały i są zdolne do uwalniania się ze szpiku kostnego do krwi obwodowej. Konsekwencją naciekania szpiku kostnego przez komórki białaczkowe jest niewydolność prawidłowej hematopozy, a w związku z tym wystąpienie niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii [Jędrzejczak 2015, Krawczyk 2017, Daver 2019, PTOK 2020].

Ostra białaczka szpikowa związana jest z różnymi nieprawidłowościami genetycznymi. Odkrycie wewnętrznej duplikacji w genie *FLT3* było znaczącym krokiem w procesie zrozumienia genetycznego tła AML. Gen *FLT3* koduje receptor kinazy tyrozynowej krytyczny dla prawidłowej hematopozy. Zmutowany gen ma konstytutywnie aktywną kinazę tyrozynową, promując w ten sposób proliferację i hamując apoptozę w komórkach białaczkowych. W około 20% do 30% przypadków AML stwierdzono mutację *FLT3*-ITD, natomiast w od 8% do 12% przypadków mutację *FLT3*-D835. U chorych z mutacją *FLT3*-ITD występują gorsze wyniki kliniczne, podczas gdy znaczenie mutacji *FLT3*-D835 nadal nie jest jasne. Na złe rokowanie chorych, obok obecności mutacji *FLT3*-ITD wpływ ma także rozmiar

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

powielonego fragmentu oraz liczba powielonych kopii. Niektóre badania wykazały również, że chorzy z AML bez mutacji *FLT3*-ITD, ale z nadekspresją genu *FLT3*, mieli również niekorzystne rokowania [Mały 2010].

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych

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

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

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

Mutacje genowe, które odpowiadają za proces leukemogenezy, można podzielić na: aktywujące proliferację, wpływające na transkrypcję oraz oddziałujące na cykl komórkowy oraz apoptozę komórek białaczkowych. Mutacje genu *FLT3* zaliczyć można do pierwszej grupy. Ze względu na wystąpienie tej mutacji dodatkowo można wyróżnić następujące rodzaje AML *FLT3*:

- *FLT3*-ITD⁴ – o charakterze wewnętrznej tandemowej duplikacji, występuje u około 25-30% dorosłych chorych na AML;
- *FLT3*-TKD⁵ – o charakterze duplikacji domeny dla kinazy tyrozynowej, występuje u około 5-10% dorosłych chorych na AML.

Stosowany przez wiele lat podział ostrej białaczki szpikowej według klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (FAB, ang. *French-American-British*) uwzględniał głównie morfologię

⁴ ang. *FLT3 internal tandem duplication*

⁵ ang. *FLT3 tyrosine kinase domain*

komórek białaczkowych. Później został wzbogacony o badania cytochemiczne, które pozwoliły na bardziej precyzyjne określenie podtypu białaczki.

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) łączy w sobie elementy klasyfikacji FAB oraz wyodrębnia różne pod względem biologicznym podtypy, które zostały sklasyfikowane w oparciu o cechy morfologiczne oraz zmiany cytogenetyczne i molekularne. Według tej klasyfikacji (najnowsza aktualizacja z 2016 r.), wyróżnia się sześć podtypów AML i pokrewnych nowotworów:

- AML z powtarzalnymi zmianami genetycznymi;
- AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją (AML-MRC, ang. *acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes*);
- nowotwory mieloidalne związane z wcześniejszym leczeniem;
- AML o nieokreślonej specyfikacji cytogenetycznej (AML-NOS, ang. *acute myeloid leukemia not otherwise specified*);
- mięsak mieloidalny;
- proliferacje mieloidalne związane z zespołem Downa [Zmorzyński 2011, Martignoles 2018].

3.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyną choroby jest kumulacja zaburzeń genetycznych w wyniku ekspozycji na wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe tj. promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne (np. benzen), leki (np. fenylobutazon i cytostatyki w tym leki alkilujące czy inhibitory topoizomerazy II), oraz palenie tytoniu. Wyróżnia się tutaj również ważną rolę czynników genetycznych (np. zespół Downa, zespół Blooma, niedokrwiłość Fanconiego i in), które charakteryzują się niestabilnością DNA lub upośledzeniem mechanizmów naprawy DNA [PTOK 2020].

Poprawa wyników wśród osób młodych wynika przede wszystkim z możliwości zastosowania bardziej agresywnej chemioterapii. W grupie tej prawdopodobieństwo zgonu z powodu powikłań po chemioterapii indukującej remisję nie przekracza 5–10%, z kolei u chorych >60. r.ż. ryzyko powikłań prowadzących do zgonu wzrasta do 30%. Główną przyczyną zgonu są ciężkie infekcje w okresie głębokiej aplazji po chemioterapii. Dodatkowo współwystępowanie chorób tj. cukrzyca, niewydolność serca, upośledzenie funkcji nerek znacząco pogarsza

przebieg powikłań infekcyjnych. Jednakże AML z mutacją w genie *FLT3* jest częściej obserwowana u osób <60 r.ż. [Wierzbowska 2013].

Rozwój AML jest powodowany przez skumulowanie się na przestrzeni lat nabytych zaburzeń genetycznych, które upośledzają fizjologiczną hematopoezę. Na podstawie badań (modele zwierzęce) wysunięto hipotezę „dwóch uderzeń” (ang. *two-hit model of leukemogenesis*), dotyczącą ilości aberracji genetycznych występujących w loci genów kontrolujących kluczowe dla komórki procesy, które są wymagane do rozwoju ostrej białaczki [Gołos 2011].

Gen *FLT3* koduje białko, które należy do III klasy receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej, zlokalizowany jest na chromosomie 13 i składa się z 24 eksonów. Fizjologiczna ekspresja genu *FLT3* jest obserwowana w prawidłowych hematopoetycznych komórkach macierzystych i progenitorowych, natomiast zanika w komórkach ulegających dalszemu różnicowaniu. W momencie wystąpienia mutacji aktywacja receptora *FLT3* wywołuje jego autofosforylację (jak również pośrednio lub bezpośrednio wielu innych białek). Dodatkowo autonomiczna aktywacja *FLT3* zwiększa lub zmniejsza ekspresje genów tj. CEBPA, EVI2.

Mutacje *FLT3* najczęściej odnoszą się do domeny okołobłonowej oraz domeny kinazy tyrozynowej (kodon 835 - mutacje punktowe lub 836 - delecje). Długość i miejsce zduplikowanego fragmentu DNA jest różne w poszczególnych przypadkach i może dotyczyć od 3 do 400 nukleotydów w egzonie 14-15, który koresponduje z domeną okołobłonową białka *FLT3* [Piątkowska-Jakubas 2010].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie AML dokonuje się na podstawie cytomorfologicznej oceny treści szpikowej pobranej za pomocą biopsji aspiracyjnej. Trepanobiopsja szpiku (pobranie fragmentu kości) jest wykonywana opcjonalnie, zaleca się jej przeprowadzenie w momencie, kiedy brak jest możliwości uzyskania adekwatnego materiału do badania w biopsji aspiracyjnej oraz w AML powstałej na tle MDS. Szpik kostny i krew obwodowa są poddawane ocenie morfologicznej, cytochemicznej, immunofenotypowej i genetycznej [Kata 2011, PTOK 2020].

Innym sposobem rozpoznawania AML jest wykonanie podstawowego badania krwi obwodowej, przy czym biopsję szpiku kostnego zazwyczaj wykonuje się dodatkowo w celu potwierdzenia rozpoznania. Preparaty uzyskane ze szpiku oraz krwi obwodowej poddawane są analizie po zastosowaniu barwienia metodą Maya-Grünwalda-Giemsy lub Wrighta-Giemsy.

Zaleca się, aby w ocenie morfologicznej wykonać analizę co najmniej 200 leukocytów w rozmazie krwi obwodowej oraz co najmniej 500 krwinek jądrowych w preparatach szpiku kostnego w obrębie rozmazów jego grudek. Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych (mieloblastów i ich ekwiwalentów: monoblastów, promonocytów i megakarioblastów) w badaniu cytologicznym i immunofenotypowym szpiku lub krwi obwodowej. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8; 21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17) lub obecność mięsaka mieloidalnego, których stwierdzenie jest wystarczające do rozpoznania AML, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi. Rozpoznanie szczegółowe, potrzebne do wyboru leczenia, opiera się na badaniach cytogenetycznych i molekularnych [Kata 2011, PTOK 2020, ELN 2017, Hołowiecki 2018, UW Health 2019].

Badania immunofenotypowe

Analiza ekspresji szerokiego panelu antygenów jest konieczna zarówno do potwierdzenia podejrzenia AML, jak i do prawidłowego rozróżnienia danego typu nowotworu. Za obecność danego antygeny w AML przyjmuje się ekspresję na co najmniej 20% komórek białaczkowych (z wyjątkiem markerów: CD3cyt, MPO, TdT, CD34, CD117, dla których co najmniej 10% ekspresji komórek białaczkowych jest wystarczający do diagnozy). Minimalny panel badań markerów cytoplazmatycznych i powierzchniowych niezbędnych do diagnostyki AML obejmuje:

- markery prekursorowe: CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR (ang. *human leukocyte antigens* – ludzkie antygeny leukocytarne; HLA-DR zaliczany jest do HLA klasy II), opcjonalnie: CD38, CD123, CD133 (pomocne do identyfikacji białaczkowych komórek macierzystych);
- markery granulocytarne: CD65, cMPO (ang. *cytoplasmic myeloperoxidase* – cytoplazmatyczna mieloperoksydaza), opcjonalnie: CD15, CD11b;
- markery monocytowe: CD14, CD64, CD36;
- markery megakariocytowe: CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIIa), CD42(gp1b);
- markery erytroidalne: CD235a (GfA), CD36 [Kata 2011, PTOK 2020].

Prognostyczne markery genetyczne są kluczowe dla wyboru racjonalnego postępowania terapeutycznego w AML, włączając w to kwalifikację do leczenia celowanego, np. inhibitorami kinazy tyrozynowej *FLT3* przy obecnej mutacji *FLT3*, jak również dla podjęcia decyzji o

konsolidacji remisji z zastosowaniem allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [Kata 2011].

Badania cytogenetyczne

W ostatnich latach cytometria przepływowa jest coraz częściej wykorzystywana także do oceny minimalnej/mierzalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal/measurable residual disease*) [PTOK 2020].

Ocena anomalii genetycznych klonu białaczkowego za pomocą klasycznej cytogenetyki, analizy metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub metod molekularnych jest bardzo ważnym elementem diagnostyki AML. Zarówno szpik kostny, jak i krew obwodowa powinny być zabezpieczone do badań molekularnych metodą odwrotnej transkryptazy z reakcją łańcuchowej polimerazy (RT-PCR, ang. *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*). W konwencjonalnej analizie cytogenetycznej tak zwaną metodą prążkową aberracje chromosomalne stwierdza się u około 55% chorych. Technikę FISH coraz częściej wykorzystuje się jako metodę uzupełniającą, klasyczną cytogenetykę, metodą prążkową. Pozwala ona na identyfikację chromosomów markerowych, translokacji złożonych lub ukrytych oraz aberracji liczbowych. Ponadto umożliwia wykrycie powtarzalnych aberracji genetycznych (*AML1-ETO*; *CBF-MYH11*, *MLL* i *EVI1*) lub delecji chromosomu 5q, 7q i 17p lub identyfikacji partnerskich genów fuzyjnych w translokacjach 11q23. 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 [Kata 2011, PTOK 2020].

Badania laboratoryjne

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

granulocytów we krwi jest znacznie zmniejszona (neutropenia) i często nie przekracza 0,5 G/l (ciężka neutropenia) [PTOK 2020].

W celu diagnostyki osoczowych zaburzeń krzepnięcia mogących towarzyszyć białaczce (np. DIC, ang. *disseminated intravascular coagulation* – zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego) wskazane jest oznaczenie w każdym przypadku stężenia fibrynogenu, czasu kaolinowo-kefalinowego, czasu i wskaźnika protrombinowego oraz D-dimerów i/lub produktów degradacji fibrynogenu (FDP, ang. *fibrinogen degradation product*). Ocenie powinna również zostać poddana wydolność wątroby i nerek, a także należy oznaczyć stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. W ostrych białaczkach przebiegających z wysoką leukocytozą często obserwuje się podwyższone stężenie kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny, a także zaburzenia elektrolitowe (hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia) mogące świadczyć o tak zwanym zespole lizy guza [PTOK 2020].

Badania pomocnicze

W ramach diagnostyki AML, odpowiednie przeprowadzenie badań podmiotowych (wywiad lekarski) i przedmiotowych (badań fizykalnych) może umożliwić identyfikację specyficznych objawów AML (zostały one opisane w rozdziale 3.4), czy określenie predyspozycji chorego do wystąpienia nowotworu (choroba nowotworowa w wywiadzie rodzinnym, ekspozycja na czynniki ryzyka rozwoju AML). Ponadto, u wybranych chorych może być także konieczne wykonanie badań obrazowych, takich jak rentgenografia klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej, czy echokardiografia u chorych z podejrzeniem lub czynnikami ryzyka choroby serca. Ponadto, w razie podejrzenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) koniecznym może być wykonanie nakłucia lędźwiowego [Wetzler 2009, Hołowiecki 2018].

Szczegółowy opis objawów i czynników rokowniczych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Objawy i czynniki rokownicze zidentyfikowane w wyniku badań podmiotowych i przedmiotowych podczas diagnostyki AML

Objawy i czynniki rokownicze AML	
Badanie podmiotowe	Badanie przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • narastające uczucie zmęczenia, zmniejszona tolerancja wysiłku; • wydłużone krwawienie lub krwawienie z nietypowych miejsc (DIC, małopłytkowość); • gorączka lub nawracające infekcje (granulocytopenia); 	<ul style="list-style-type: none"> • stan ogólny chorego (czynnik prognostyczny); • wybroczyny (DIC, prawdopodobieństwo APL); • gorączka i tachykardia (cechy infekcji);

Objawy i czynniki rokownicze AML	
Badanie podmiotowe	Badanie przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • ból głowy, zaburzenia widzenia, nieogniskowe zmiany neurologiczne (białaczka OUN lub krwawienie); • brak apetytu (splenomegalia); • AML w wywiadzie rodzinnym (zespoły: Fanconiego, Blooma, Kostmanna, ataksja-teleangiektazja); • choroba nowotworowa w wywiadzie (ekspozycja na leki alkilujące, promieniowanie jonizujące, inhibitory topoizomerazy II); • narażenie zawodowe (promieniowanie jonizujące, benzen, produkty ropy naftowej, farby, nikotyna, pestycydy). 	<ul style="list-style-type: none"> • obrzęk brodawki, nacieki siatkówki, uszkodzenie nerwów czaszkowych (białaczka OUN); • słabe uzębienie, ropnie okołozębowe; • przerost dziąseł (nacieki białaczkowe, najczęściej w białaczkę monocytowej); • nacieki skórne lub guzki (nacieki białaczkowe, najczęściej w białaczkę monocytowej); • limfadenopatia, splenomegalia, hepatomegalia; • ból pleców, osłabienie kończyn dolnych (mięsak granulocytowy kręgosłupa, najbardziej prawdopodobna t(8;21)).

Źródło: opracowanie własne na podstawie Wetzler 2009 [Wetzler 2009]

Różnicowanie

W rozpoznaniu różnicowym u chorych z AML należy uwzględnić: inne nowotwory przebiegające z zajęciem szpiku i krwi obwodowej (w tym ostrą białaczkę limfoblastyczną), MDS, nowotwory mieloproliferacyjne, przerzuty nowotworowe do szpiku przebiegające z obecnością mieloblastów i erytroblastów we krwi obwodowej, anemię aplastyczną, odczyny białaczkowe w przebiegu zakażeń (w tym zwłaszcza w gruźlicy przebiegającej z wysoką leukocytozą i odmłodzeniem obrazu krwinek białych), choroby infekcyjne (w tym wrzodziejące zapalenie gardła i migdałków, anginę Plaut-Vincenta, ostrą agranulocytozę, mononukleozę zakaźną), regeneracje hematopoezy, szczególnie po chemioterapii, po leczeniu G-CSF i u osób z leczonym niedoborem witaminy B₁₂ [Hołowiecki 2018, PTOK 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Do najczęstszych objawów klinicznych AML zalicza się niespecyficzne objawy, które pojawiają się stopniowo lub nagle, a których przyczyną jest niedokrwistość, podwyższona leukocytoza, leukopenia lub dysfunkcja leukocytów oraz małopłytkowość. U ponad połowy chorych objawy występują do 3 miesięcy przed rozpoznaniem choroby [Wetzler 2009].

Do niespecyficznych objawów AML zliczamy m.in. zmęczenie, osłabienie, brak apetytu, spadek masy ciała, gorączkę towarzyszącą infekcji (występuje u 10% chorych), cechy

nieprawidłowej hemostazy jak krwawienie czy łatwe siniaczenie (występuje u 5%). Czasami występują również bóle kości, limfadenopatia, niespecyficzny kaszel, ból głowy i nadmierne pocenie się. Objawy skazy krwotocznej mogące wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do OUN. Objawy te mogą również wystąpić w przebiegu DIC. Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej [Wetzler 2009, PTOK 2020].

Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych, które wynikają z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy czy objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych [PTOK 2020].

Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych występują rzadko. Najczęściej mogą wystąpić w postaci nacieków skórnych (płaskich lub drobnoguzkowych), przerostu dziąseł, nacieków w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia), białaczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (łac. *meningitis leucaemica*) lub neurologicznych objawów ogniskowych w OUN lub w innych tkankach [PTOK 2020].

Przebieg naturalny AML jest ciężki i ostatecznie prowadzi do zgonu chorego w ciągu 2-3 miesięcy. W przypadku braku terapii, choroba może prowadzić do powikłań, głównie infekcyjnych i krwotocznych, a także powstałych wskutek naciekania narządów, które mogą rozwinąć się w ciągu roku od rozpoznania AML. U osób starszych stosuje się standardową CTH indukującą „3 + 7”, z zastosowaniem dawek leków jak w populacji osób młodszych. Leczenie to pozwala uzyskać CR (ang. *complete remission* – *całkowita remisja*) u 40–50% chorych. W okresie leczenia indukującego oporność na CTH obserwuje się u 15–40% chorych, natomiast do zgonów dochodzi do 22–54% chorych. [Kumar 2011, Hołowiecki 2018, PTOK 2020].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Najlepiej udokumentowany wpływ na wyniki leczenia mają:

- zmiany cytogenetyczne i molekularne;
- cechy biologiczne chorego (wiek, współistniejące choroby);
- inne cechy takie jak np. obecność genów oporności wielolekowej [Hołowiecki 2009].

Analiza materiału klinicznego dużych grup kooperacyjnych (SWOG⁶/ECOG⁷, MRC⁸, CALGB⁹) pozwoliła na zaproponowanie podziału chorych na AML na trzy grupy ryzyka cytogenetycznego w zależności od znaczenia prognostycznego stwierdzanych zmian chromosomalnych (odział ten dotyczy chorych poniżej 60. r.ż.). Ponadto, do oceny ryzyka w praktyce klinicznej wykorzystuje się także klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ekspertów ELN¹⁰. Ta klasyfikacja to najczęściej stosowane kryterium do oceny ryzyka AML [Kata 2011, ELN 2017, PTOK 2020].

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

Rokowanie	Zaburzenia genetyczne		
	Klasyfikacja SWOG/ECOG	Klasyfikacja MRC	Klasyfikacja ELN 2017
Korzystne	t(15;17) – z jakąkolwiek inną aberracją; inv(16)/t(16;16)/del(16q) – z jakąkolwiek inną aberracją; t(8;21) - bez del(9q) lub złożonego kariotypu.	analogiczne jak SWOG/ECOG z wyjątkiem: t(8;21) – z jakąkolwiek inną aberracją.	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> ; inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> ; kariotyp prawidłowy z mutacją <i>NPM1</i> bez <i>FLT3-ITD</i> lub z niskim <i>FLT3-ITD</i> ; kariotyp prawidłowy z bialleliczną mutacją <i>CEBPA</i> .
Pośrednie	+8, -Y, +6, del(12p); normalny kariotyp;	analogiczne jak SWOG/ECOG z wyjątkiem: zmiany w 11q23;	kariotyp prawidłowy z mutacją <i>NPM1</i> z <i>FLT3-ITD</i> ^{wysoki*} , dziki typ <i>NPM1</i> bez <i>FLT3-ITD</i> lub z <i>FLT3-ITD</i> ^{niski*} (bez zaburzeń

⁶ ang. *South-West Oncology Group* – Południowo-Zachodnia Grupa Onkologiczna

⁷ ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – grupa badawcza zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

⁸ ang. *Medical Research Council* – Rada Badań Medycznych

⁹ ang. *Cancer and Leukemia Group B* – grupa ds. nowotworów i białaczek

¹⁰ ang. *European LeukemiaNet* – Europejska Sieć Białaczkowa

Rokowanie	Zaburzenia genetyczne		
	Klasyfikacja SWOG/ECOG	Klasyfikacja MRC	Klasyfikacja ELN 2017
		del(9q), del(7q) – bez innych zmian; złożony kariotyp (≥3 zmiany, ale <5 zmian); wszystkie zmiany o nieokreślonym znaczeniu prognostycznym.	genetycznych zaklasyfikowanych jako niekorzystne);t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ;
Niekorzystne	-5/del(5q), -7/del(7q); t(8;21) z del(9q) lub złożonym kariotypem; inv(3q), zmiany 11q23, 20q; 21q, del(9q), t(6;9); t(9;22), zmiany 17p; złożony kariotyp (≥3 zmiany).	analogiczne jak SWOG/ECOG z wyjątkiem: złożony kariotyp (≥5 zmian).	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> ; t(v;11q23.3); rearanżacje <i>KMT2A</i> ; t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> ; inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> ; -5 lub del(5q); -7; -17/abn(17p); złożony kariotyp**, kariotyp monosomalny***; dziki typ <i>NPM1</i> i <i>FLT3-ITD</i> ^{wysoki*} ; mutacja <i>RUNX1</i> [^] ; mutacja <i>ASXL1</i> [^] ; mutacja <i>TP53</i> [^] .
Nieznane	Wszystkie inne klonalne aberracje chromosomalne z nieprawidłowościami <3	Brak	brak

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

**≥3 niezależne aberracje cytogenetyczne, bez 1 z nawracających translokacji lub inwersji wskazanych przez WHO (t (8; 21), inv (16) lub t (16; 16), t (9; 11), t (v; 11) (v; q23.3), t (6; 9), inv (3) lub t (3; 3); *AML* z *BCR-ABL1*)

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

[^]markerów tych nie należy uważać za niekorzystne markery prognostyczne, jeśli występują z podtypami *AML* o korzystnym ryzyku

[^]mutacje P53 są istotnie związane z *AML* z kariotypem złożonym i monosomalnym

Źródło: opracowanie własne na podstawie ELN 2017, AHS 2018 [*ELN 2017, AHS 2018*]

Dodatkowo w grupie tzw. „korzystnego ryzyka” stwierdzenie mutacji genów receptora *c-KIT* ma niekorzystny wpływ na rokowanie, chociaż nie jest to jeszcze powszechnie uznane. Występuje ona u 23% chorych z t(8:21) i stosunkowo często kojarzy się z mutacją *FLT3* [*Hołowiecki 2009*].

W grupie ryzyka pośredniego rosnące znaczenie ma badanie *FLT3*. U 30% chorych z grupy pośredniego ryzyka występuje mutacja *FLT3-ITD*, co niekorzystnie wpływa na rokowanie, ponieważ występują częste nawroty. U pozostałych 70% osób z pośredniej grupy ryzyka bez

mutacji *FLT3-ITD* korzystniejsze rokowanie mają ci u których występuje mutacja *NMP1* i *CEBPA* [Hołowiecki 2009].

Zmiany w *FLT3* należy traktować jako pomocnicze wskaźniki ryzyka przy planowaniu leczenia chorych z grup ryzyka pośredniego i korzystnego określonego cytogenetycznie [Hołowiecki 2009].

Dodatkowo czynniki rokownicze można podzielić następująco:

- czynniki zależne od chorego:
 - stan ogólny chorego – określany np. na podstawie skali ECOG, nazywanej też skalą Zubroda, czy skalą WHO;
 - wiek (≤ 60 lat vs. > 60 lat) – wiek w momencie rozpoznania należy do najważniejszych czynników prognostycznych. Zaawansowany wiek związany jest z gorszą prognozą, głównie w odniesieniu do przeżycia przez chorych terapii indukcyjnej. Wiek może także wpływać na wynik leczenia z tego powodu, że AML u ludzi starszych charakteryzuje się odmienną biologią. Co istotne, wiek jest jednym z, ale nie najważniejszym kryterium brany pod uwagę przy wyborze terapii AML i nie powinien być jedynym czynnikiem decydującym o niej;
 - choroby współistniejące – oceniane według zaadaptowanego z transplantologii indeksu chorób dodatkowych HCT-CI (ang. *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index*);
- czynniki zależne od klonu białaczkowego:
 - anomalie cytogenetyczne – określone według SWOG;
 - anomalie molekularne [Wetzler 2009, ELN 2017, PTOK 2020].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

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

Kryteria odpowiedzi na leczenie

U chorych poddanych standardowej terapii indukującej, ocenę odpowiedzi przeprowadza się zazwyczaj po 21-28 dniach lub później, jeśli istnieją objawy opóźnionej regeneracji. Według zaleceń NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) wczesna biopsja szpiku (w 7.-10. dobie po chemioterapii indukującej) umożliwia wyodrębnienie chorych opornych (>5-10% blastów), którzy mogą być kwalifikowani do wczesnej drugiej indukcji. Do kryteriów odpowiedzi wg ELN zaliczono również całkowitą remisję bez MDR [PTOK 2020].

Kryteria odpowiedzi na leczenie uściślone przez ekspertów ELN przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie ELN 2017 i PTOK 2020 [ELN 2017, PTOK 2020]

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie, kluczowymi do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji będą:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu; EFS, ang. *event-free survival*);
- odpowiedź na leczenie (m.in. remisja, nawrót choroby, obecność choroby resztkowej);
- jakość życia związana ze zdrowiem;
- profil bezpieczeństwa.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zgodnie z danymi zawartymi w dokumencie EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) z 2018 roku, AML dotyka około jednej na 10 000 osób, zachorowalność tego rzędu znajduje się poniżej granicy według której chorobę uznaje się rzadką, tj. schorzenie występujące u nie więcej niż 5 na 10 000 osób [EMA 2018].

AML może wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej występuje u chorych w wieku podeszłym [AHS 2019]. Dodatkowo częściej diagnozowana jest w krajach rozwiniętych oraz u ludzi rasy białej [Seiter 2019].

80% wszystkich przypadków ostrych białaczek u dorosłych stanowią ostre białaczki szpikowe. Zapadalność u osób rasy białej wynosi 3,7/100 000 mieszkańców/rok i znacząco zwiększa się wraz z wiekiem (dla osób >60 r.ż. wynosi 10/100 000/rok, a u osób >80 r.ż. jest to już

25/100 000/rok). Mediana wieku wynosi 67 lat. Kobiety chorują rzadziej niż mężczyźni (3,0 vs. 4,56/100 000/rok) [EMA EPAR 2019, PTOK 2020].

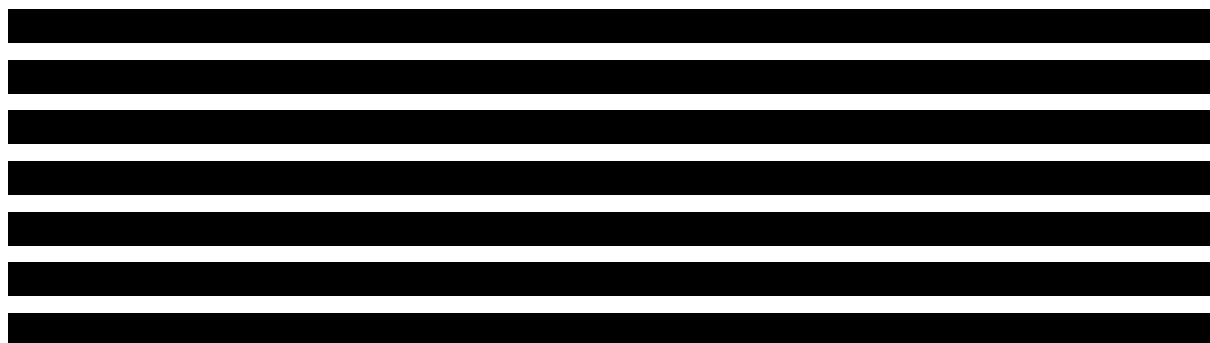
W momencie rozpoznania AML średni wiek chorych wynosi 68 lat. Przeżycie oraz prawdopodobieństwo wyleczenia, zmniejsza się wraz z wiekiem (u ok. 40% chorych <60 r.ż. choroba ulega wyleczeniu, i tylko u 10% chorych >60 r.ż.). Chorzy >70 r.ż. mają bardzo złe rokowania, a mediana przeżycia po zdiagnozowaniu to <6 miesięcy. Również chorzy z chorobą hematologiczną w wywiadzie (białaczka poprzedzona nowotworem mieloproliferacyjnym lub zespołem mielodysplastycznym) lub AML związaną z leczeniem mają mniej korzystne rokowania niż chorzy z AML *de novo* [BMT 2020]

Około 30% dorosłych chorych z AML wykazuje oporność na leczenie indukujące. Dodatkowo u około 75% chorych, którzy osiągnęli CR wystąpi nawrót choroby. 5-letnie przeżycie po pierwszym nawrocie stanowi około 10%. Chorzy, w drugim nawrocie lub oporni na pierwszą

linię leczenia mają bardzo złe rokowania, a ich przeżycie szacuje się w tygodniach [EMA EPAR 2019].

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

Mutacje *FLT3* występują u ok. 30% nowo zdiagnozowanych przypadków AML, z czego około 25% to mutacje *FLT3-ITD*, a mutacje *FLT-TKD* 7-10% [Daver 2019].



Obciążenie chorobą

AML powoduje znaczne obciążenie zdrowotne, społeczne i ekonomiczne chorego, wynikające z uciążliwych objawów choroby, z których wynikają wysokie koszty terapii i opieki nad chorymi. Wynika to częściowo z heterogenicznego charakteru choroby, tj. zróżnicowanej prezentacji AML w zależności od wieku chorych, nieprawidłowości cytogenetycznych i molekularnych, co jest związane z potrzebą długotrwałej hospitalizacji, częstymi powikłaniami (głównie infekcji), a czasami nawet potrzebą wykonania przeszczepu komórek macierzystych [Wiese 2018].

Wstępna ocena AML *de novo* powinna bazować na możliwościach przydzielenia choremu standardowej terapii indukcyjnej. Niestety, terapia ta jest bardzo obciążająca, dlatego przed jej zastosowaniem trzeba zwrócić uwagę na stan ogólny chorego, a w szczególności wziąć pod uwagę współistniejące choroby serca, nerek, płuc lub wątroby, ale i choroby psychiczne,

ocenę stanu ogólnego wg ECOG (≥ 3) i wiek podeszły [ESMO 2020]. Jednakże, ponieważ nie ustalono standardu opieki nad chorymi opornymi na leczenie i/lub z nawrotem choroby w przypadku AML z mutacją *FLT3*, terapia eksperymentalna w postaci dostępnych badań klinicznych powinna być traktowana priorytetowo [EMA EPAR 2019].

Mimo istniejących terapii, istnieje ciągła potrzeba wprowadzania bardziej skutecznych, mniej toksycznych metod leczenia spowodowana wieloma ograniczeniami dostępnej terapii indukcyjnej. AML charakteryzuje się występowaniem oporności na leczenie oraz wysokim odsetkiem nawrotów, dlatego tak ważne jest wprowadzenie terapii, które zredukują ich liczbę. W grupie starszych chorych stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące anomalie cytogenetyczne oraz fenotyp komórek białaczkowych wskazujący na oporność wielolekową, co często ogranicza zastosowanie intensywnej chemioterapii ze względu na niepewny stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem [Krug 2011, PTOK 2013, Sacks 2018, Wiese 2018].

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

Występujące objawy oraz działania niepożądane chemioterapii powodują znaczny wpływ na jakość życia chorych. U chorych na AML obserwuje się zmęczenie, niezdolność do ciężkiej pracy, lęk i stres związane głównie z możliwością niepowodzenia terapii i zgonu. Chorym i ich opiekunom rzadko jest zapewnione wystarczające wsparcie psychospołeczne, co ma szczególnie istotne znaczenie zważając, że AML ma zwykle nagły początek i wymaga natychmiastowego leczenia. Chorzy, często osoby starsze, czują niepokój i bezradność, mają problemy z przetwarzaniem dużej ilości informacji dotyczących ich choroby i potencjalnych opcji leczenia. Dodatkowo zauważono obciążenie psychiczne również w grupie młodszych chorych, gdzie najczęściej objawiały się one depresją oraz lękiem. W związku z powyższym, istotnym jest zapewnienie chorym właściwej opieki farmakologicznej jak i psychologicznej,

które mogą wpłynąć nie tylko na poprawę jakości życia chorych, ale i przebieg samej terapii [Wiese 2018].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na AML przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.1.1), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono wiele dokumentów odnoszących się do schematów terapii chorych na AML. W celu zachowania przejrzystości opracowanie zaleceń ograniczono do dokumentów, które: wydane zostały po 2015 roku oraz w których w ramach jednego dokumentu zalecenia odnosiły się zarówno do chorych nowo zdiagnozowanych, jak i chorych z opornością lub nawrotem choroby (mając na uwadze analizowane wskazanie).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje spełniające kryteria włączenia oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na AML.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹¹	Rok wydania	Cel
---------------------------	-------------	-----

¹¹ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; NHS, ang. *National Health Service* – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia; NCCN, ang. *National*

ESMO	2020	Leczenie chorych na AML
NHS	2020	
NCCN	2020	
AHS	2018	
ELN	2017	
CCO	2016*	

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

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTOK ¹²	2020	Leczenie chorych na AML

Po ustaleniu dokładnego rozpoznania, leczenie AML powinno być dostosowane indywidualnie w oparciu o grupę ryzyka cytogenetycznego oraz cechy chorego, takie jak wiek czy obecność chorób współistniejących. Standardowo, leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową obejmuje leczenie indukcyjne (mające na celu indukcję remisji) i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne, konsolidacyjne).

Leczenie indukcyjne

Leczenie indukcyjne w AML ma na celu zredukowanie masy komórek białaczkowych i przywrócenie prawidłowej hematopoezy, tzn. doprowadzenie do remisji laboratoryjnej i klinicznej. W przypadku analizowanej populacji chorych wytyczne zalecają zastosowanie schematu terapeutycznego AraC + DNR + midostauryna, zarówno u chorych <60 lat, jak i ≥60 lat.

U chorych niebędących kandydatami do intensywnej terapii z mutacją FLT3 w dokumencie wydanym przez NCCN wskazano na stosowanie terapii niskodawkowej (decytabina/azacytydyna) + sorafenib, jednakże chorzy na AML po zespole

Comprehensive Cancer Network – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; AHS, ang. *Alberta Health Service* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; ELN, ang. *European LeukemiaNet* – Europejska Sieć Białaczkowa; CCO, ang. *Cancer Care Ontario* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario

¹² Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

mielodysplastycznym po znacznej ekspozycji na leki hipometylujące mogą odnosić mniejsze korzyści z kontynuacji terapii lekami hipometylującymi niż chorzy wcześniej nimi nieleczeni.

Poniżej wymieniono pozostałe schematy, które pojawiają się w zaleceniach.

Chorzy w wieku <60 lat:

- schemat 7 + 3, tj. cytarabina (AraC) stosowana przez 7 dni w skojarzeniu z antybiotykiem antracyklinowym (idarubicyną (IDA) lub daunorubicyną (DNR)) stosowanym przez 3 dni. Niektóre dokumenty wskazują, że zamiast IDA i DNR można zastosować mitoksantron;
- schemat 7 + 3 + kladrybina stosowana przez 5 dni. W przypadku chorych z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego wytyczne ESMO 2020 wskazują, że opcjonalnie można zastosować kladrybinę lub fludarabinę;
- u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC + DNR + gemtuzumab ozogamycyny (GO) – schemat zalecany przez ESMO i NCCN u chorych z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego;
- HiDAC (ang. *high-dose cytarabine* – wysokie dawki cytarabiny) + IDA/DNR – schemat zalecany przez NCCN u chorych z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego;
- FLAG-IDA (fludarabina + HiDAC + G-CSF (ang. *granulocyte-colony stimulating factors* – czynniki wzrostu kolonii granulocytów) + IDA) – schemat zalecany u chorych z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego według NCCN, natomiast AHS rekomenduje schemat FLAG u chorych ze znaczną dysfunkcją lewej komory serca;
- NOVE (mitoksantron + etopozyd) – AHS rekomenduje rozważenie tego schematu u chorych ze znaczną dysfunkcją lewej komory serca.

Chorzy w wieku ≥60 lat:

- schemat 7 + 3 (przy czym możliwe jest zastosowanie mitoksantronu zamiast DNR/IDA);
- u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC + DNR + GO (u chorych będących kandydatami do intensywnej terapii) lub GO w monoterapii (niebędący kandydatami do intensywnej terapii);
- terapia niskodawkowa (AraC, decytabina, azacytydyna);

- CPX-351 (Vyxeos®), tj. cytarabina i daunorubicyna zamknięte w liposomach – leczenie zalecane przez ESMO 2020 u chorych na wtórną ostrą białaczkę szpikową (s-AML, ang. *secondary acute myeloid leukemia*), AML zależną od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukaemia*) lub AML z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related cytogenetic changes*);
- wenetoklaks + decytabina/azacytydyna/niskie dawki AraC – według NCCN schemat ten zaleca się chorym z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego będącymi kandydatami do intensywnej terapii lub chorzy niebędący kandydatami do intensywnej terapii. ESMO 2020 również zaleca schemat wenetoklaks + leki hipometylujące/niskie dawki AraC u chorych, którzy nie mogą być leczeni standardową chemioterapią;
- u chorych, u których zespół mielodysplastyczny leczono środkiem hipometylującym: niskie dawki AraC (LDAC) lub 6-merkaptopuryna lub melfalan lub hydroksymocznik – według ESMO 2020;
- glasdegib + niskie dawki AraC – według NCCN leczenie to jest zalecane u chorych nowozdiagnozowanych, w wieku ≥ 75 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi;
- leki hipometylujące;
- udział w badaniu klinicznym;
- BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające);
- u chorych z mutacją IDH1: iwosidenib – zalecany przez NCCN;
- u chorych z mutacją IDH2: enasidenib – zalecany przez NCCN.

Leczenie poremisyjne

Celem leczenia poremisyjnego jest likwidacja resztkowych komórek białaczkowych, a dzięki temu zapobieganie potencjalnym wczesnym nawrotom. Nie ma jednego powszechnie przyjętego standardu leczenia w ramach terapii konsolidacyjnej.

Wytyczne ESMO 2020 zalecają zastosowanie u chorych z mutacją FLT3 średnich dawek cytarabiny i midostaurynę (IDAC (ang. *intermediate-dose cytarabine*) + midostauryna)) w obu przedziałach wiekowych [ESMO 2020]. Według NCCN natomiast, u chorych < 60 lat z mutacją FLT3 należy zastosować wysokie dawki cytarabiny i midostaurynę (HiDAC + midostauryna), a średnie dawki cytarabiny w skojarzeniu z midostauryną u chorych ≥ 60 lat stosujących wcześniej intensywną chemioterapię. Chorzy z mutacją FLT3-ITD, którzy stosowali wcześniej leczenie indukcyjne o niskiej intensywności powinni kontynuować stosowanie azacytydyny/decytabiny w skojarzeniu z sorafenibem [NCCN 2020]. Dodatkowo niektóre

dokumenty w analizowanej populacji chorych wymieniają możliwość zastosowania midostauryny w monoterapii jako terapii podtrzymującej. Leczenie uzależniane jest od rokowania chorego.

Pozostałe zalecane schematy wymieniono poniżej.

Chorzy w wieku <60 lat:

- HiDAC w 2-4 cyklach (niezalecane u chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym);
- auto-HCT¹³ (ang. *autologous hematopoietic cell transplantation* – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych);
- średnie dawki cytarabiny (IDAC) +/- GO w przypadku ekspresji antygenu CD33;
- u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC + DNR + GO – zalecane według NCCN;
- CPX-351 u chorych na s-AML, t-AML lub MRC-AML;
- udział w badaniu klinicznym;
- allo-HCT (ang. *allogeneic hematopoietic cell transplantation* – allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych) od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego.

Chorzy w wieku ≥60 lat:

- AraC w średnich dawkach w 1-2 cyklach (wytyczne *PTOK 2020* zalecają 2-3 cykle u chorych z grupy korzystnego ryzyka);
- AraC + IDA/DNR;
- u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC + DNR + GO (u chorych, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali intensywne leczenie) lub GO w monoterapii

¹³w niniejszym opisie wytycznych klinicznych, terminy HCT (ang. *hematopoietic cell transplantation* – przeszczepienie komórek krwiotwórczych) i HSCT (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych) zastosowano zamiennie, mając jednak na uwadze, że autorzy wytycznych klinicznych rozróżniają te dwa terminy (jak wskazano w Tabeli 5). Zgodnie z publikacją *Czechowicz 2010*, określenie HCT odnosi się do przeszczepienia szpiku, w skład którego wchodzi zróżnicowane typy komórek hematopoetycznych (komórki macierzyste, progenitorowe i dojrzałe krwinki), natomiast termin HSCT dotyczy przeszczepienia wysokooczyszczonych krwiotwórczych komórek macierzystych uzyskanych ze szpiku kostnego dawcy

(chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali leczenie o niskiej intensywności, w przypadku uzyskania CR) – zalecane według NCCN;

- allo-HCT;
- azacytydyna/decytabina;
- wenetoklaks + decytabina/azacytydyna/niskie dawki AraC lub glasdegib + niskie dawki AraC lub enasidenib (chorzy z mutacją IDH2) lub iwosidenib (chorzy z mutacją IDH1) – zalecane przez NCCN u chorych wcześniej stosujących ww. schematy;
- u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego: średnie dawki cytarabiny (IDAC), jeśli wykonanie zabiegu allo-HCT jest opóźnione. Jeśli wykonanie allo-HCT nie jest możliwe należy rozważyć MACE (amsakryna, cytarabina, etopozyd)/MidAC (mitoksantron, średnie dawki cytarabiny);
- obserwacja/najlepsze leczenie wspomagające.

Wznowa (nawrót)/oporność choroby

Nie ma jednego uniwersalnego standardu chemioterapii w tej grupie chorych. W przypadku wznowy (nawrotu)/oporności choroby terapia uzależniona jest m.in. od wieku chorych, czasu wystąpienia nawrotu (poniżej lub powyżej 12 miesięcy), wcześniej stosowanego leczenia, możliwości wykonania allo-HSCT, preferencji.

Leczenie chorych z nawrotem lub opornych (II-ga linia leczenia) obejmuje:

- terapię celowaną:
 - u chorych z mutacją FLT3-ITD:
 - gilterytynib;
 - leki hipometylujące (azacytydyna lub decytabina) + sorafenib;
 - u chorych z mutacją FLT3-TKD: gilterytynib;
 - u chorych z mutacją IDH1: iwosidenib;
 - u chorych z mutacją IDH2: enasidenib;
 - u chorych z ekspresją antygenu CD33: gemtuzumab ozogamycyny;
- agresywną terapię dla odpowiednich chorych:
 - CLA + AraC + G-CSF +/- mitoksantron lub IDA;
 - HiDAC (jeśli nie był otrzymywany wcześniej) +/- (IDA lub DNR lub mitoksantron);
 - fludarabina + cytarabina + G-CSF +/- idarubicyna;

- etopozyd + cytarabina +/- mitoksantron;
- klofarabina +/- cytarabina + G-CSF +/- idarubicyna;
- mniej agresywną terapię:
 - leki hipometylujące (azacytydyna lub decytabina);
 - niskie dawki cytarabiny (LoDAC);
 - wenetoklaks + leki hipometylujące/LDAC [NCCN 2020].

Ogólnie rekomenduje się terapię ratunkową opartą o wysokie lub umiarkowane dawki cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną lub opcjonalnie z analogami puryn (np. FLAG-IDA). Chorzy z późnym nawrotem choroby (≥ 12 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszej linii) mogą również odnieść korzyści z ponownej terapii wcześniej stosowanym z powodzeniem schematem leczenia indukcyjnego [ESMO 2020]. W dokumencie *NHS 2020* wskazano, że zastosowanie 1-2 cykli schematu FLAG-IDA w celu uzyskania całkowitej remisji przed potencjalnym wykonaniem allo-HSCT jest najczęściej stosowanym podejściem [NHS 2020]. Według ELN 2017 w schemacie FLAG-IDA, idarubicynę można zastąpić mitoksantronem – wówczas jest to tzw. schemat FLAG-MITO. Allo-HCT powinno być rozważone w przypadku wszystkich odpowiednich kandydatów do przeszczepienia, u których rozpoczął się okres drugiej całkowitej remisji.

Według ESMO nawrót choroby w przypadku AML z mutacją FLT3 po allo-HCT ma słabe rokowania, natomiast **raportowane są obiecujące wyniki leczenia gilterytynibem albo quizartinibem¹⁴ stosowanymi w monoterapii.**

W przypadku wykrycia u chorego mutacji FLT3 zalecane jest leczenie gilterytynibem, dla którego uzyskano korzystniejsze wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz poprawy ogólnego przeżycia niż dla chemioterapii (odpowiednio mediana czasu całkowitego przeżycia (mOS, ang. *median overall survival*) 9,3 vs 5,6 mies.)) [I, A] [ESMO 2020]. W dokumencie *NHS 2020* również wskazano na możliwość zastosowania terapii inhibitorami FLT3 u chorych z opornością choroby oraz z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. **Wytyczne NCCN 2020 u chorych z mutacją FLT3-ITD i FLT3-TKD rekomendują zastosowanie gilterytynibu.** U chorych z mutacją FLT3-ITD dodatkową opcją są leki

¹⁴ produkt leczniczy Vanflyta® (quizartinib) nie jest obecnie zarejestrowany przez EMA

hipometylujące w skojarzeniu z sorafenibem. Ponadto wszystkie wytyczne zalecają udział chorych w badaniach klinicznych o ile to możliwe.

Gilterytytib stanowi nową opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu. Należy zauważyć, że najnowsze dokumenty (*ESMO 2020, NCCN 2020, NHS 2020*) uwzględniają w schematach terapeutycznych zastosowanie gilterytytibu/inhibitorów FLT3 u chorych z mutacją FLT3 wskazując na korzystne wyniki uzyskane w badaniach klinicznych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych¹⁵.

¹⁵ biorąc pod uwagę, iż niniejszy raport dotyczy dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, uwzględniono jedynie zalecenia ogólne oraz dotyczące tej populacji chorych, nie opisując rekomendacji dla innych typów AML, np. APL

Tabela 5.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AML

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
Leczenie indukcyjne (chorzy nowo zdiagnozowani/wcześniej nieleczeni)	
PTOK 2020*	<p>Leczenie indukcyjne (1. cykl): Chorzy w wieku <60-65 lat</p> <p>Antybiotyki antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z cytarabiną stosowanym przez 7 dni (tzw. terapia „3 + 7”). Najczęściej stosowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cytarabina (AraC) w standardowej dawce 100-200 mg/m²/dobę w ciągłym wlewie w dniach 1.-7. + idarubicyna (IDA) 10-12 mg/m²/dobę w dniach 1.-3. lub daunorubicyna (DNR) 60-90 mg/m²/dobę w dniach 1.-3. lub; • AraC w standardowej dawce 200 mg/m²/dobę w ciągłym (20-godzinnym) wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m²/dobę w dniach 1.-3. + kladrybina (CLA) 5 mg/m²/dobę w 2-godzinnej infuzji przed AraC w dniach 1.-5. <p>Chemioterapię w schemacie 3+7 w skojarzeniu z 3. lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR (60 mg/m²/dobę w dniach 1.-3.) + AraC (100-200 mg/m²/dobę w ciągłej infuzji dożylniej w dniach 1.-7.) + CLA (5 mg/m²/dobę w 2-godz. infuzji przed AraC w dniach 1.-5.); • <u>U chorych z mutacją FLT3:</u> DNR (60 mg/m²/dobę w dniach 1.-3.) + AraC (200 mg/m²/dobę w ciągłej infuzji dożylniej w dniach 1.-7.) + midostauryna (50 mg doustnie 2 razy/dobę, w dniach 8.-22.). <p>Inne antracykliny lub mitoksantron w równoważnych dawkach nie mają przewagi nad daunorubicyną lub idarubicyną. Stosowanie wysokich dawek cytarabiny nie ma przewagi nad dawkami standardowymi. Dołączenie kolejnego leku (np. etopozydu, 6-tioguaniny, topotekanu lub fludarabiny) nie zwiększa skuteczności leczenia indukcyjnego i nie jest zalecane.</p> <p>Chorzy w wieku >60-65 lat</p> <p>Dotychczasowe wyniki leczenia chorych powyżej 60. roku życia nie są zadowalające, dlatego powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Chorzy w dobrym stanie ogólnym bez chorób współistniejących powinni być kwalifikowani do leczenia standardową chemioterapią indukcyjną. Chorzy z niekorzystnego ryzyka wg ELN powinni w pierwszej kolejności być leczeni w ramach badań klinicznych.</p>

¹⁶wszystkie opisane wytyczne (PTOK 2020, ESMO 2020, NHS 2020, NCCN 2020, AHS 2018 i ELN 2017) zgodnie zalecają udział chorych w badaniach klinicznych, jeśli jest to możliwe

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • DNR (60-90 mg/m²/dobę w dniach 1.-3.) + AraC (100-200 mg/m²/dobę w ciągłej infuzji dożylniej w dniach 1.-7.) [IA]; • IDA (10-12 mg/m²/dobę w dniach 1.-3.) + AraC (100-200 mg/m²/dobę w ciągłym wlewie w dniach 1.-7.) [IA]; • DNR (45 mg/m²/dobę w dniach 1.-3.) + AraC (100 mg/m²/dobę w ciągłym wlewie w dniach 1.-7.) + CLA (5 mg/m²/dobę w 2-godz. infuzji przed AraC w dniach 1.-5). [IB]. <p>Chorzy w wieku ≥60 lat zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia</p> <p>Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej chemioterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • azacytydyna 75 mg/m²/dobę s.c. w dniach 1.-7. co 4 tygodnie do progresji [IA]; • decytamina 20 mg/m²/d., dni 1.-5. co 4 tygodnie do progresji [IA]; • LDAC 20 mg co 12 godzin s.c./dobę, dni 1.-10. co 4 tygodnie do progresji [IB] – niskie dawki AraC nie są rekomendowane u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka wg ELN; • BSC (hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna) [IC] – tylko u chorych, którzy nie mogą tolerować żadnej innej terapii przeciwbiałaczkowej lub nie wyrażają zgody na inne leczenie. <p>Leczenie indukcyjne (2. cykl):</p> <p>Mimo istotnego postępu w leczeniu AML 20-40% chorych nie uzyskuje remisji po 1 cyklu standardowej chemioterapii indukującej. U chorych w PR¹⁷ (ang. <i>partial remission</i> – częściowa remisja) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej chemioterapii ratunkowej, zawierającej wysokie (2-3 g/m²) lub średnie (1-1,5 g/m²) dawki AraC (opisane poniżej: Wznowa (nawrót)/oporność choroby).</p>
ESMO 2020*	<p style="text-align: center;">Chorzy, którzy mogą być leczeni standardową chemioterapią i allo-HCT</p> <p>Jeżeli nie ma możliwości uczestnictwa w badaniu klinicznym:</p> <p>Chorzy na CBF-AML</p> <p>Leczenie indukcyjne (1-2 cykle): 7 dni leczenia cytarabiną + 3 dni leczenia daunorubicyną (+ gemtuzumab ozogamycyny u chorych z mutacją CD33) [II, A]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. cykl: cytarabina 200 mg/m²/dobę i.v. w dniach 1.-7. + daunorubicyna 60 mg/m² i.v. w dniach 1.-3.

¹⁷dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR (odsetek blastów w szpiku <5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia >1,0 x 10⁹/l, płytki >100 x 10⁹/l; brak wskazań do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych), zmniejszenie blastów w szpiku do 5-25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o przynajmniej 50%

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Gdy u chorych stwierdzono ekspresję CD33: gemtuzumab ozogamycyny 3 mg/m² (max. 5 mg) i.v. w dniu 1. (ew. opóźnić do dnia 4. jeśli liczba białych krwinek wynosi $\geq 30 \times 10^9/L$) lub gemtuzumab ozogamycyny 3 mg/m² (max. 5 mg) i.v. w dniach 1., 4. i 7.</p> <ul style="list-style-type: none"> 2. cykl (tylko jeśli pozostało 5-25% komórek blastycznych w szpiku kostnym i liczba komórek blastycznych jest zredukowana o >50%, niezależnie od regeneracji hematologicznej) cytarabina 200 mg/m²/dobę i.v. w dniach 1.-7. + daunorubicyna 60 mg/m² i.v. w dniach 1.-3., bez gemtuzumabu ozogamycyny <p>Chorzy na s-AML lub t-AML lub MRC-AML w wieku ≥ 60 lat Leczenie indukcyjne (1-2 cykle): CPX-351 [I, A]</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. cykl: CPX-351 100 U/m²/dobę i.v. w dniach 1., 3. i 5. 2. cykl (tylko jeśli pozostało 5-25% komórek blastycznych w szpiku kostnym i liczba komórek blastycznych jest zredukowana o >50%, niezależnie od regeneracji hematologicznej) CPX-351 100 U/m²/dobę i.v. w dniach 1. i 3. <p>Chorzy z mutacją FLT3-ITD lub FLT3-TKD Leczenie indukcyjne (1-2 cykle): 7 dni leczenia cytarabiną + 3 dni leczenia daunorubicyną + midostauryną [I, A]</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. cykl (wszystkie grupy wiekowe bez dostosowania dawki do wieku): cytarabina 200 mg/m²/dobę i.v. w dniach 1.-7. + daunorubicyna 60 mg/m² i.v. w dniach 1.-3. + midostauryna 50 mg/2 razy dziennie doustnie w dniach 8.-21. 2. cykl (tylko jeśli pozostało 5-25% komórek blastycznych w szpiku kostnym i liczba komórek blastycznych jest zredukowana o >50%, niezależnie od regeneracji hematologicznej; wszystkie grupy wiekowe bez dostosowania dawki względem wieku): cytarabina 200 mg/m²/dobę i.v. w dniach 1.-7. + daunorubicyna 60 mg/m² i.v. w dniach 1.-3. + midostauryna 50 mg/2 razy dziennie doustnie w dniach 8.-21. <p>Chorzy z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego Leczenie indukcyjne (1-2 cykle): 7 dni leczenia cytarabiną + 3 dni leczenia daunorubicyną [II, A]; opcjonalnie 7 dni leczenia cytarabiną + 3 dni leczenia daunorubicyną + gemtuzumab ozogamycyny u chorych z ekspresją CD33 [II, C]</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. cykl (wszystkie grupy wiekowe bez dostosowania dawki do wieku): cytarabina 200 mg/m²/dobę i.v. w dniach 1.-7. + daunorubicyna 60 mg/m² i.v. w dniach 1.-3. <p>Gdy u chorych stwierdzono ekspresję CD33: gemtuzumab ozogamycyny 3 mg/m² (max. 5 mg) i.v. w dniu 1. (ew. opóźnić do dnia 4. jeśli liczba białych krwinek wynosi $\geq 30 \times 10^9/L$) lub gemtuzumab ozogamycyny 3 mg/m² (max. 5 mg) i.v. w dniach 1., 4. i 7.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> 2. cykl (tylko jeśli pozostało 5-25% komórek blastycznych w szpiku kostnym i liczba komórek blastycznych jest zredukowana o >50%, niezależnie od regeneracji hematologicznej; wszystkie grupy wiekowe bez dostosowania dawki względem wieku): cytarabina 200 mg/m²/dobę i.v. w dniach 1.-7. + daunorubicyna 60 mg/m² i.v. w dniach 1.-3., bez gentuzumabu ozogamycyny <p>Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <p>Leczenie indukcyjne (1-2 cykle): 7 dni leczenia cytarabiną + 3 dni leczenia daunorubicyną [II, A]; opcjonalnie 7 dni leczenia cytarabiną + 3 dni leczenia daunorubicyną + kladrybiną lub fludarabiną [II, C]</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. cykl cytarabina 200 mg/m²/dobę i.v. w dniach 1.-7. + daunorubicyna 60 mg/m² w dniach 1.-3. Opcjonalnie u chorych ≤60 lat kladrybina 5 mg/m² i.v. w dniach 1.-5. lub fludarabina 25 mg/m² i.v. w dniach 1.-5. Fludarabinę lub kladrybinę należy podawać 4 godz. przed infuzją cytarabiny w celu zwiększenia akumulacji cytarabiny w komórkach białaczkowych. 2. cykl (tylko jeśli pozostało 5-25% komórek blastycznych w szpiku kostnym i liczba komórek blastycznych jest zredukowana o >50%, niezależnie od regeneracji hematologicznej) cytarabina 200 mg/m²/dobę i.v. w dniach 1.-7. + daunorubicyna 60 mg/m² w dniach 1.-3. Opcjonalnie u chorych ≤60 lat kladrybina 5 mg/m² i.v. w dniach 1.-5. lub fludarabina 25 mg/m² i.v. w dniach 1.-5. Fludarabinę lub kladrybinę należy podawać 4 godz. przed infuzją cytarabiny w celu zwiększenia akumulacji cytarabiny w komórkach białaczkowych. <p>Chorzy, którzy nie mogą być leczeni standardową chemioterapią</p> <p>Jeżeli nie ma możliwości uczestnictwa w badaniu klinicznym:</p> <p>Chorzy, u których zespół mielodysplastyczny leczono środkiem hipometylującym</p> <p>Leczenie indukcyjne (4 cykle):</p> <ul style="list-style-type: none"> leki hipometylujące + wenetoklaks, jeśli jest dostępny [III, B]; <i>Jeden cykl dawkowania leków hipometylujących jest następujący (powtórzony w dniu 29. do chwili progresji choroby lub nietolerancji):</i> azacytydyna 75 mg/m² s.c. w dniach 1.-7. lub 1.-5. oraz 8.-9. decytabina 20 mg/m² i.v. w dniach 1.-5. [II, B] niskie dawki cytarabiny (LDAC) lub 6-merkaptopuryna lub melfalan lub hydroksykarbamid [III, C]; <i>Jeden cykl LDAC jest następujący (powtórzony w dniu 29. do chwili progresji choroby lub nietolerancji):</i> cytarabina 20 mg (dawka bezwzględna) dwa razy dziennie w dniach 1.-10. <i>Leczenie merkaptopuryną powinno być ciągłe:</i> dawka początkowa merkaptopuryny wynosi 75 mg/m² doustnie <i>Leczenie melfalanem powinno być ciągłe:</i> dawka początkowa melfalanu wynosi 2 mg (dawka bezwzględna) doustnie

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Pozostali chorzy</p> <p>Leczenie indukcyjne (4 cykle):</p> <ul style="list-style-type: none"> leki hipometylujące lub LDAC [II, B] + wenetoklaks, jeśli jest dostępny [III, A]; <i>Jeden cykl dawkowania leków hipometylujących jest następujący (powtórzony w dniu 29. do chwili progresji choroby lub nietolerancji):</i> azacytydyna 75 mg/m² s.c. w dniach 1.-7. lub 1.-5. oraz 8.-9. decytabina 20 mg/m² i.v. w dniach 1.-5. <i>Jeden cykl LDAC jest następujący (powtórzony w dniu 29. do chwili progresji choroby lub nietolerancji):</i> cytarabina 20 mg (dawka bezwzględna) dwa razy dziennie w dniach 1.-10.
NHS 2020	<p>W przypadku podejrzenia lub ostatecznego zdiagnozowania AML, należy natychmiast przenieść chorego na leczenie do jednostki hematologicznej przynajmniej poziomu 2 wg BCSH (poziom 2b-3 dla osób poddawanych intensywnemu leczeniu). Należy upewnić się, że przeniesienie zostanie podjęte, gdy tylko podejrzewa się AML, aby chory mógł otrzymać odpowiednią opiekę pielęgniarską i opiekę podtrzymującą na poziomie 2-3, a także rozważyć odpowiednie badania kliniczne i zapisać chorego na rekrutację/leczenie w odpowiednim czasie. W idealnym przypadku BMAT należy wykonać na oddziale białaczki po przeniesieniu, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</p> <p>Wszystkim chorym należy zaproponować udział w odpowiednich państwowych badaniach klinicznych, jeśli są dostępne.</p> <p>Jeżeli nie ma możliwości udziału w badaniu klinicznym:</p> <p>Leczenie indukcyjne (2 cykle; I linia leczenia):</p> <p>Chorzy kwalifikujący się do intensywnej terapii</p> <p>Podstawą leczenia indukcyjnego u chorych z AML uznanych za kwalifikujących się do intensywnej terapii jest schemat oparty na daunorubicynie i cytarabinie (z wyłączeniem chorych na APML). Chorzy poniżej 60 roku życia (lub starsi chorzy, którzy według klinicysty mogą być poddani intensywnej terapii) powinni przejść obecnie standardową terapię indukcyjną składającą się z daunorubicyny i cytarabiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. cykl: 3 dni leczenia daunorubicyną (zalecana dawka wynosi 60 mg/m²) + 10 dni leczenia cytarabiną; Jeżeli chory jest młody oraz obarczony wysokim ryzykiem można rozważyć schemat FLAG-Ida (fludarabina, cytarabina). 2. cykl: 3 dni leczenia daunorubicyną + 8 dni leczenia cytarabiną Jeżeli chory jest młody oraz obarczony wysokim ryzykiem można rozważyć schemat FLAG-Ida. <p>Chorzy z ekspresją CD33 oraz korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym</p> <p>Chorzy z ekspresją CD33 oraz korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym lub w przypadku, gdy wyniki cytogenetyczne są niedostępne w momencie rozpoczęcia leczenia, mogą otrzymywać gemtuzumab ozogamycyny dodatkowo do daunorubicyny i cytarabiny. W przypadkach, w których podawanie gemtuzumabu ozogamycyny zostało rozpoczęte przed poznaniem wyników cytogenetycznych, nie należy go kontynuować, jeśli kolejne wyniki wskazują na kariotyp o niekorzystnym rokowaniu.</p> <p>Chorzy z t-AML lub MRC-AML</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Chorzy z zależną od terapii AML lub AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją (MRC-AML zdefiniowano na podstawie wystąpienia wcześniej zespołu MDS lub MDS/MPN, nieprawidłowości cytogenetyczne zgodne z przypuszczalną diagnozą wcześniejszego wystąpienia zespołu MDS (ELN) lub dysplazji w co najmniej 50% komórek w co najmniej 2 liniach (WHO)) mogą otrzymywać cytarabinę i daunorubicynę zamknięte w liposomach (L-DA, Vyxeos).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. cykl: daunorubicyna 44 mg/m² + cytarabina 100 mg/m² w dniach 1., 3. i 5. • 2. cykl (jeśli jest potrzeba): daunorubicyna 44 mg/m² + cytarabina 100 mg/m² w dniach 1. i 3. <p>Chorzy z mutacją FLT3-ITD lub FLT-TKD</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia + midostauryna Terapię midostauryną rozpoczyna się 24 godziny po ostatniej dawce chemioterapii i kontynuuje przez 14 dni w leczeniu indukcyjnym. <p>Chorzy niekwalifikujący się do intensywnej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • z odsetkiem blastów wynoszącym 20-30% <ul style="list-style-type: none"> • leczenie wspomagające + leczenie o niskiej intensywności, np. azacytydyna, cytarabina s.c., quizartinib/inny inhibitor FLT3, etopozyd + idarubicyna, hydroksymocznik • z odsetkiem blastów wynoszącym >30% <ul style="list-style-type: none"> • leczenie wspomagające +/- chemioterapia cytoredukcyjna: hydroksymocznik, etopozyd, mitoksantron lub • cytarabina s.c. lub • cytarabina w ciągłych infuzjach lub • quizartinib/inny inhibitor FLT3 lub • etopozyd + idarubicyna. <p><u>Postępowanie w przypadku starszych chorych na AML:</u></p> <p>Rezultaty leczenia starszych chorych z AML są gorsze niż młodszych. Nawet u chorych uznanych za kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, pomimo, że początkowa częstość występowania CR wynosi do 50%, nawroty choroby są częste, a ogólne przeżycie jest złe. Nie ma „standardowej” terapii poremisyjnej. Przypadki chorych w podeszłym wieku z AML, u których możliwe jest zastosowanie intensywnej terapii i potencjalnego allogenicznego HSCT z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC, ang. <i>reduced intensity conditioning</i>) powinny zostać omówione z zespołem transplantacyjnym w ośrodku akredytowanym przez JACIE. Ostatnie doniesienia sugerują, że sam wiek (przynajmniej do 70 lat), nie zmienia wyniku zabiegu przeszczepienia RIC.</p> <p>Zastosowanie azacytydyny może być korzystne i może indukować remisję nawet u chorych w grupie niekorzystnego ryzykiem, podanie jej należy rozważyć u chorych z liczbą blastów wynoszącą 20-30% (gdy brak jest odpowiedniego badania klinicznego lub nie jest ono preferowane).</p> <p>W przypadku starszych chorych bez chorób współistniejących i wynikiem ogólnej sprawności <2 należy rozważyć standardową chemioterapię indukcyjną. Badania cytogenetyczne i molekularne należy przeprowadzać jak u młodszych chorych. Osoby ze standardowymi lub korzystnymi wynikami cytogenetycznego ryzyka kwalifikują się do otrzymania cytarabiny + daunorubicyny + gemtuzumabu, a u chorych z mutacją FLT3 należy rozważyć schemat cytarabina + daunorubicyna + midostauryna. W przypadku osób z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego należy rozważyć zastosowanie badanych produktów leczniczych. Należy wziąć pod uwagę RIC HSCT.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>W przypadku osób, które nie zostaną uznane za odpowiednie do intensywnej terapii, należy rozważyć: badane produkty lecznicze (szczególnie w przypadku niekorzystnej cytogenetyki), azacytydynę, gdy są spełnione kryteria NICE (szczególnie przy niekorzystnych wynikach cytogenetycznych i 20–30% blastów), niskie dawki AraC s.c. lub w infuzji ciągłej, BSC.</p>
NCCN 2020	<p><i>Chorzy w wieku <60 lat</i> <u>Leczenie indukcyjne (1. cykl):</u></p> <p>Chorzy z podwyższoną liczbą blastów są narażeni na wystąpienie lizy guza i dysfunkcji narządów wtórne do leukostazy. Terapie służące szybkiemu zmniejszeniu WBC to afereza, hydroksymocznik i/lub zastosowanie pojedynczej dawki AraC (1-2 g). Niezbędne jest natychmiastowe wdrożenie definitywnej terapii.</p> <p>Zły stan sprawności i współwystępujące schorzenia, oprócz wieku, są czynnikami wpływającymi na zdolność chorego do tolerowania standardowej terapii indukcyjnej.</p> <p>Chorzy na AML i z nieprawidłowościami CBF mogą odnieść korzyść z dodania do terapii gemtuzumabu ozogamycyny (GO). Należy rozważyć skrining za pomocą FISH, aby zidentyfikować nieprawidłowości CBF.</p> <p><i>Chorzy z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60-90 mg/m² przez 3 dni (u chorych z zaburzeniami czynności serca można rozważyć inne schematy oparte na AraC, w monoterapii lub z innymi lekami) [I] lub; <p><i>Chorzy na AML z ekspresją antygenu CD33:</i> AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + pojedyncza dawka gemtuzumabu ozogamycyny 3 mg/m² (maksymalnie zawartość jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniu 1. lub 2. lub 3. lub 4. Opcjonalnie, trzy całkowite dawki mogą być podane w dniach 1., 4. oraz 7. [2A].</p> <p><i>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego</i> <i>Chorzy na AML z ekspresją antygenu CD33:</i> AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + pojedyncza dawka gemtuzumabu ozogamycyny 3 mg/m² (maksymalnie zawartość jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniu 1. lub 2. lub 3. lub 4. Opcjonalnie, trzy całkowite dawki mogą być podane w dniach 1., 4. oraz 7. [2A].</p> <p><i>Chorzy na AML z mutacją FLT3-ITD i FLT3-TKD:</i> AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + midostauryna doustnie 50 mg co 12 godzin w dniach 8.-21. [2A].</p> <p><i>Chorzy z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60-90 mg/m² przez 3 dni (u chorych z zaburzeniami czynności serca można rozważyć inne schematy oparte na AraC, w monoterapii lub z innymi lekami) [I] lub; AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + CLA 5 mg/m² przez 5 dni [2A] lub;

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • HiDAC 2 g/m² co 12 godzin przez 6 dni lub 3 g/m² przez 12 godzin przez 4 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60 mg/m² przez 3 dni, tj. 1 cykl (u chorych z zaburzeniami czynności serca można rozważyć inne schematy oparte na AraC, w monoterapii lub z innymi lekami) [I dla chorych ≤45 lat; 2B dla pozostałych grup wiekowych]. Stosowanie HiDAC w ramach indukcji poza badaniami klinicznymi nadal budzi kontrowersje lub; • fludarabina 30 mg/m² dożylnie w dniach 2.-6. + HiDAC 2 g/m² przez 4 godziny, rozpoczynając 4 godziny po podaniu fludarabiny w dniach 2.-6. + IDA 8 mg/m² dożylnie w dniach 4.-6. + G-CSF podskórnie, codziennie w dniach 1.-7. [2B] <p>Chorzy na t-AML lub AML-MRC</p> <ul style="list-style-type: none"> • AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60-90 mg/m² przez 3 dni (u chorych z zaburzeniami czynności serca można rozważyć inne schematy oparte na AraC, w monoterapii lub z innymi lekami) [I] lub; • daunorubicyna 44 mg/m² i cytarabina 100 mg/m² i.v. zamknięte w liposomach w dniach 1., 3. i 5., tj. 1 cykl [2B]. <p><u>Leczenie indukcyjne (2. cykl):</u></p> <p>Chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali standardowe dawki AraC</p> <p>U chorych z określonymi nieprawidłowościami molekularnymi należy rozważyć udział w badaniu klinicznym.</p> <p>Ocenę odpowiedzi na leczenia na podstawie analizy szpiku kostnego przeprowadza się po 14-21 dniach od rozpoczęcia terapii.</p> <p>Znaczna choroba resztkowa bez obecności szpiku ubogokomórkowego**</p> <ul style="list-style-type: none"> • AraC 1,5-3 g/m² co 12 godzin przez 6 dni [2A] lub; • AraC w standardowej dawce + IDA/DNR (w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron; w przypadku chorych z obecnością przetrwałych blastów po indukcji z zastosowaniem standardowej dawki AraC + DNR + CLA, można zastosować drugi cykl tego samego schematu indukcji, jeśli uzyskano >50% cytoredukcji; jeżeli w czasie indukcji stosowano DNR 90 mg/m², zalecana dawka DNR w przypadku ponownej indukcji (przed uzyskaniem regeneracji hematologicznej) wynosi 45 mg/m² dla nie więcej niż 2 dawek. Analogicznie, jeśli w ramach indukcji stosowano IDA 12 mg/m², wczesną dawkę w drugim cyklu leczenia indukującego należy ograniczyć do 10 mg/m² dla 1 lub 2 dawek) [2A] lub; <p>Chorzy z mutacją FLT3-ITD i FLT3-TKD:</p> <p>AraC w standardowej dawce + DNR + midostauryna (biopsja szpiku w dniu 21.; w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron) [2A] lub;</p> <p>Chorzy na t-AML lub AML-MRC</p> <ul style="list-style-type: none"> • daunorubicyna 44 mg/m² i cytarabina 100 mg/m² i.v. zamknięte w liposomach w dniach 1., 3., tj. 1 cykl (preferowane tylko jeśli były podawane w leczeniu indukcyjnym) [I]; • leczenie po niepowodzeniu indukcji (patrz poniżej: Wznowa (nawrót)/oporność choroby: W przypadku niepowodzenia drugiego cyklu leczenia indukującego u chorych stosujących standardowe dawki AraC w ramach pierwszego cyklu indukcyjnego) [2A]. <p>Znaczna cytoredukcja z niskim odsetkiem przetrwałych blastów**</p> <ul style="list-style-type: none"> • AraC w standardowej dawce + IDA/DNR (w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron; w przypadku chorych z obecnością przetrwałych

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>blastów po indukcji z zastosowaniem standardowej dawki AraC + DNR + CLA, można zastosować drugi cykl tego samego schematu indukcji, jeśli uzyskano >50% cytoredukcji) [2A] lub;</p> <p><u>Chorzy z mutacją FLT3-ITD i FLT3-TKD:</u></p> <p>AraC w standardowej dawce + DNR + midostauryna (biopsja szpiku w dniu 21.; w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron) [2A].</p> <p>Hipoplazja**</p> <p>Zaleca się oczekiwanie na regenerację [2A].</p> <p>Następnie zaleca się badanie szpiku w celu oceny regeneracji hematologicznej, w tym przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych, w zależności, które badanie jest konieczne. Ocena MRD może mieć znaczenie prognostyczne.</p> <p><u>Chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali HiDAC</u></p> <p>U chorych z określonymi nieprawidłowościami molekularnymi należy rozważyć udział w badaniu klinicznym.</p> <p>Ocenę odpowiedzi na leczenia na podstawie analizy szpiku kostnego przeprowadza się po 21-28 dniach od rozpoczęcia terapii.</p> <p><u>Znaczna choroba resztkowa bez obecności szpiku ubogokomórkowego**</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia stosowana w ramach wznowy/choroby opornej (jak wyżej) [2A] lub; • najlepsze leczenie wspomagające [2A]. <p><u>Znaczna cytoredukcja z niskim odsetkiem przetrwałych blastów**</u></p> <p>Zaleca się oczekiwanie na regenerację [2A].</p> <p>Hipoplazja**</p> <p>Zaleca się oczekiwanie na regenerację [2A].</p> <p>Następnie zaleca się badanie szpiku w celu oceny regeneracji hematologicznej, w tym przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych, w zależności, które badanie jest konieczne. Ocena MRD może mieć znaczenie prognostyczne.</p> <p><u>Chorzy w wieku ≥60 lat</u></p> <p><u>Leczenie indukcyjne (1. cykl):</u></p> <p>Chorzy z podwyższoną liczbą blastów są narażeni na wystąpienie lizy guza i dysfunkcji narządów wtórne do leukostazy. Terapie służące szybkiemu zmniejszeniu WBC to afereza, hydroksymocznik i/lub zastosowanie pojedynczej dawki AraC (1-2 g). Niezbędne jest natychmiastowe wdrożenie definitywnej terapii.</p> <p><u>Kandydaci do intensywnej terapii</u></p> <p><u>Chorzy z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego</u></p> <p><u>Chorzy na AML z ekspresją antygenu CD33:</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + GO 3 mg/m² (maksymalnie zawartość jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniach 1. lub 2. lub 3. lub 4.; opcjonalnie w dniach 1., 4. i 7. [2A] lub; AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60-90 mg/m² przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m² przez 3 dni (u chorych, którzy przekroczyli dawkę antracykliny lub mają problemy z sercem, ale nadal mogą stosować agresywną terapię, można rozważyć alternatywne schematy nie zawierające antracyclin (np. FLAG, schematy oparte na klofarabinie [3]) [2A]. <p>Chorzy z mutacją FLT3 (ITD i TKD): AraC w standardowej dawce 200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + DNR 60 mg/m² przez 3 dni + midostauryna doustnie 50 mg co 12 godzin w dniach 8.-21. [2A].</p> <p>Chorzy na t-AML lub AML-MRC</p> <ul style="list-style-type: none"> daunorubicyna 44 mg/m² i cytarabina 100 mg/m² i.v. zamknięte w liposomach w dniach 1., 3., tj. 1 cykl (preferowane tylko jeśli były podawane w leczeniu indukcyjnym) [I]; <p>Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego (z wyłączeniem AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją)</p> <ul style="list-style-type: none"> wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3. itd.) + decytabina 20 mg/m² dożylnie w dniach 1.-5. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR¹⁸/CRI¹⁹), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3. itd.) + azacytydyna 75 mg/m² podskórnie lub dożylnie w dniach 1.-7. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRI), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3., 600 mg w dniu 4. itd.) + niskie dawki AraC 20 mg/m²/dobę podskórnie w dniach 1.-10. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRI), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; terapia o niskiej intensywności (azacytydyna/decytabina) [2A] lub; <p>Chorzy z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + IDA 12 mg/m² lub DNR 60-90 mg/m² przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m² przez 3 dni (czynnikami decydującymi o rozpoczęciu chemioterapii indukcyjnej są wiek, stan sprawności, stan funkcjonalny i współwystępujące schorzenia) [2A]. <p>Chorzy niebędący kandydatami do intensywnej terapii</p>

¹⁸ morfologiczna CR: ANC >1 000/μl, blasty <5%, płytki krwi ≥100 000/μl, brak objawów choroby pozaszpikowej

¹⁹ blasty w szpiku kostnym <5%, ANC <1 000/μl lub płytki krwi <100 000/μl, niezależność od transfuzji, zwykle występująca małopłytkowość

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Chorzy bez mutacji związanych z rozwojem i progresją nowotworu (ang. actionable mutations)</p> <ul style="list-style-type: none"> wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3. itd.) + decytabina 20 mg/m² dożylnie w dniach 1.-5. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A, preferowane postępowanie] lub; wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3. itd.) + azacytydyna 75 mg/m² podskórnie lub dożylnie w dniach 1.-7. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A, preferowane postępowanie] lub; wenetoklaks raz dziennie (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3., 600 mg w dniu 4. itd.) + niskie dawki AraC 20 mg/m²/dobę podskórnie w dniach 1.-10. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A, preferowane postępowanie] lub; terapia o niskiej intensywności (azacytydyna/decytabina) [2A] lub; nowozdiagnozowani chorzy na AML, ≥75 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi (poważną chorobą sercową, ECOG ≥2, początkowe stężenie kreatyniny >1,3 mg/dl): glasdegib 100 mg dziennie, doustnie w dniach 1.-28. + niskie dawki AraC 20 mg (LDAC) podskórnie co 12 godzin w dniach 1.-10. każdego 28-dniowego cyklu [2A] lub; niskie dawki AraC [3] lub; <p>Chorzy na AML z ekspresją antygenu CD33: gemtuzumab ozogamycyny 6 mg/m² w dniu 1. i 3 mg/m² w dniu 8. [2B] lub;</p> <ul style="list-style-type: none"> najlepsze leczenie wspomagające (hydroksymocznik, transfuzja) [2A]. <p>Chorzy z mutacją IDH1</p> <ul style="list-style-type: none"> iwosidenib (podczas stosowania leku należy uważnie monitorować stan chorych pod kątem wystąpienia zespołu różnicowania i rozpocząć leczenie w razie konieczności, należy zwrócić uwagę, że zespół różnicowania może wystąpić później (do kilku miesięcy po indukcji)) [2A] lub; terapia niskodawkowa (decytabina/azacytydyna) [2A]; schematy oparte o wenetoklaks jak opisano powyżej. <p>Chorzy z mutacją IDH2</p> <ul style="list-style-type: none"> enasidenib (podczas stosowania leku należy uważnie monitorować stan chorych pod kątem wystąpienia zespołu różnicowania i rozpocząć leczenie w razie konieczności, należy zwrócić uwagę, że zespół różnicowania może wystąpić później (do kilku miesięcy po indukcji)) [2A] lub; terapia niskodawkowa (decytabina/azacytydyna) [2A]; schematy oparte o wenetoklaks jak opisano powyżej. <p>Chorzy z mutacją FLT3-ITD</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia niskodawkowa (decytabina/azacytydyna) + sorafenib [2A] (chorzy na AML po zespole mielodysplastycznym po znacznej ekspozycji na leki hipometylujące mogą odnosić mniejsze korzyści z kontynuacji terapii lekami hipometylującymi niż chorzy wcześniej nimi nieleczeni); schematy oparte o wenetoklaks jak opisano powyżej. <p>Leczenie indukcyjne (2. cykl):</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p><i>Chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali standardowe dawki AraC</i></p> <p>Ocenę odpowiedzi na leczenie na podstawie analizy szpiku kostnego przeprowadza się po 14-21 dniach od rozpoczęcia terapii.</p> <p><i>Choroba resztkowa**</i></p> <ul style="list-style-type: none"> AraC w standardowej dawce + antracyklina (IDA/DNR) lub mitoksantron (w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardi toksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron; jeżeli w czasie indukcji stosowano DNR 90 mg/m², zalecana dawka DNR w przypadku ponownej indukcji (przed uzyskaniem regeneracji hematologicznej) wynosi 45 mg/m² dla nie więcej niż 2 dawek. Analogicznie, jeśli w ramach indukcji stosowano IDA 12 mg/m², wczesną dawkę w drugim cyklu leczenia indukującego należy ograniczyć do 10 mg/m² dla 1 lub 2 dawek) [2A] lub; <p><i>Chorzy z mutacją FLT3 (ITD i TKD):</i></p> <p>AraC w standardowej dawce + DNR + midostauryna (w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardi toksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron) [2A] lub;</p> <ul style="list-style-type: none"> schematy obejmujące stosowanie AraC w średnich dawkach (1 do <2 mg/m²) [2A] lub; allo-HCT ze zredukowaną intensywnością (jest to rozsądna opcja u chorych ze zidentyfikowanymi dostępnymi dawkami do rozpoczęcia kondycjonowania w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia terapii indukcyjnej. Chorzy bez zidentyfikowanego dawcy najprawdopodobniej potrzebują dodatkowej terapii jako pomostu do przeszczepu) [2A] lub; oczekiwanie na regenerację [2A] lub; najlepsze leczenie wspomagające [2A]. <p><i>Hipoplazja**</i></p> <p>Zaleca się oczekiwanie na regenerację [2A].</p>
AHS 2018 ²⁰	<p><i>Leczenie indukcyjne (1. cykl):</i></p> <p><i>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku <60 lat)</i></p> <p>Chemioterapia powinna obejmować AraC w standardowej dawce 200 mg/m²/dobę w ciągłym wlewie przez 7 dni (u chorych ≥60 lat należy rozważyć dawkę 100 mg/m²/dobę) + antracyklinę (IDA 12 mg/m²/dobę lub DNR 60 mg/m²/dobę przez 3 dni), tzw. schemat 7 + 3.</p> <p>Badania nad wyższymi dawkami AraC w indukcji nie wykazały zwiększonej częstości występowania CR, ale wykazały zwiększoną śmiertelność związaną z leczeniem.</p>

²⁰ryzyko cytogenetyczne określano na podstawie zaleceń ELN 2017; kryteria odpowiedzi na leczenie określono analogicznie jak w wytycznych NCCN 2019

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Po uzyskaniu regeneracji hematologicznej lub około 28-35 dni od rozpoczęcia chemioterapii należy wykonać biopsję aspiracyjną szpiku kostnego w celu określenia stanu remisji. Prawdopodobieństwo uzyskania CR po 1 cyklu chemioterapii indukcyjnej różni się między grupami prognostycznymi, ale ogólnie wynosi 60-70%. Należy rozważyć powtórzenie analizy cytogenetycznej, jeśli początkowo uzyskano nieprawidłowe wyniki.</p> <p>Inne schematy, takie jak FLAG (fludarabina 30 mg/m²/dobę przez 5 dni+ HiDAC 2 g/m²/dobę przez 5 dni + G-CSF 300 µg podskórnie począwszy od dnia 7.) lub NOVE (mitoksantron 10 mg/m²/dobę przez 5 dni + etopozyd 100 mg/m²/dobę przez 5 dni) mogą wymagać rozważenia w przypadku znacznej dysfunkcji lewej komory serca.</p> <p><u>Chorzy z mutacją FLT3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne lub; • standardowa chemioterapia + midostauryna dodana od dnia 8. <p><i>Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia (chorzy w wieku ≥60 lat)</i></p> <p>U chorych z prawidłowym kariotypem odsetek remisji u starszych osób wynosi 50-60% w przypadku schematu AraC + IDA/DNR/mitoksantron. U osób z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym szansa uzyskania remisji wynosi około 25%, przy medianie czasu przeżycia całkowitego około 6 miesięcy. Próby modyfikacji przez dostosowanie schematów chemioterapii, dodanie czynników wzrostu lub regulatorów białkowych oporności wielolekowej nie powiodły się. Ze względu na niekorzystne wyniki w tej grupie chorych, badania kliniczne są szczególnie ważne. Jednakże, jeśli nie są one dostępne, azacytydyną stanowi odpowiednią terapię u starszych chorych z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego, którzy nie są kandydatami do allo-HSCT. U innych osób w podeszłym wieku, które także nie mogą zastosować standardowego leczenia, odpowiednim jest również zastosowanie małych dawek AraC.</p> <p>U chorych ze stanem sprawności wg ECOG ≤2 i bez istotnych współistniejących schorzeń, odpowiednia do zastosowania jest standardowa chemioterapia indukcyjna w schemacie 7 + 3, szczególnie u chorych na CBF-AML. Jeżeli rozważy się terapię konsolidującą lub ponowną indukcyjną w przypadku pierwotnego niepowodzenia indukcji, należy wykonać biopsję aspiracyjną szpiku kostnego w celu dokumentacji remisji. Jeśli nie zaplanowano dalszej terapii, można to pominąć.</p> <p><u>Leczenie indukcyjne (2. cykl):</u></p> <p><i>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepienia (chorzy w wieku <60 lat)</i></p> <p>Jeśli CR nie zostanie osiągnięty po 1 cyklu chemioterapii indukcyjnej, właściwe jest zastosowanie kolejnego cyklu. Może ona polegać na powtórzeniu schematu 7 + 3 lub zastosowaniu alternatywnych terapii, tj. NOVE, NOVE-HiDAC (NOVE + AraC 1,5 g/m² (1,0 g/m² dla chorych w wieku ≥60 lat) co 12 godzin w dniach 6.-7.), FLAG-IDA (FLAG + IDA 10 mg/m²/dobę przez 3 dni) lub HiDAC (AraC 3 g/m² co 12 godzin w dniach 1., 3. i 5.).</p> <p>Biopsję (w tym aspiracyjną) szpiku kostnego należy wykonać po uzyskaniu regeneracji hematologicznej lub w dniu 30.-35., aby udokumentować stan remisji. Prawdopodobieństwo powodzenia drugiego schematu indukcji jest rzędu 50%. Jeśli po 2 cyklach chemioterapii indukcyjnej nie osiągnie się remisji, może być konieczne zastosowanie leczenia paliatywnego.</p>
ELN 2017	<p><i>Chorzy kwalifikujący się do intensywnego leczenia</i></p> <p><i>Wszystkie grupy wiekowe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 + 3, tj. AraC 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 7 dni + antracyklina dożylnie (DNR ≥60 mg/m² lub IDA 12 mg/m² lub mitoksantron 12 mg/m² przez 3 dni.

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Chorzy w wieku 18-60 lat, z nowozdiagnozowanym AML i z mutacją FLT3</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodatkowa terapia z zastosowaniem midostauryny (podanej po chemioterapii). <p>Chorzy w wieku >65 lat i chorzy z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym Chorzy ci są mniej podatni na konwencjonalną terapię indukującą i można u nich zastosować leki o działaniu hipometylującym lub (co jest bardziej preferowane) terapię eksperymentalną.</p> <p>Chorzy niekwalifikujący się do intensywnego leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • azacytydyna 75 mg/m² podskórnie w dniach 1.-7., co 4 tyg. aż do wystąpienia progresji lub; • decytabina 20 mg/m² dożylnie w dniach 1.-5., co 4 tyg. aż do wystąpienia progresji lub; • AraC w niskich dawkach 20 mg co 12 godzin podskórnie w dniach 1.-10., co 4 tyg. aż do wystąpienia progresji (w niektórych krajach stosuje się dawkę 20 mg/m² podskórnie raz dziennie) – nie jest rekomendowana u chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, lub; • u chorych, którzy nie tolerują żadnej terapii przeciwbiałaczkowej lub którzy nie chcą stosować żadnej terapii: najlepsze leczenie wspomagające – hydroksymocznik.
CCO 2016*	<p>U chorych na AML wcześniej nieleczonych zaleca się następujące schematy terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AraC w standardowej dawce (100-200 mg/m² przez 7 dni) + antracyklina (IDA przez 3 dni/DNR 60 mg/m²/dobę przez 3 dni/mitoksantron w różnych schematach dawkowania) lub; • u młodszych chorych i chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym: HiDAC (1-3 g/m²/dobę) + antracyklina lub; • 7 + 3 + GO; • nie zaleca się rutynowego stosowania schematów terapeutycznych opartych na fludarabinie, kladrybinie i klofarabinie; • nie zaleca się dodania etopozydu do schematu AraC + DNR; • nie zaleca się stosowania terapii adjuwantowej opartej na G-CSF, GM-CSF (ang. <i>granulocyte-macrophage-colony stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów), interleukinie-11 lub modulatorach oporności wielolekowej.
Leczenie poremisyjne	
PTOK 2020	<p>Chorzy w wieku <60 lat</p> <p>Celem leczenia poremisyjnego jest eliminacja choroby resztkowej i zapobieganie wczesnym nawrotom. Podstawą jest chemioterapia konsolidująca z zastosowaniem dużych dawek AraC. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1-4 cykli AraC w wysokich dawkach 2-3 g/m² co 12 godzin w 1., 3. i 5. dniu. Przewlekłe stosowanie chemioterapii o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące, po uzyskaniu remisji (tzw. leczenie podtrzymujące) ma na celu dalszą redukcję liczby komórek białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych, którzy otrzymali intensywne leczenie konsolidujące, znaczenie leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. Intensywność leczenia poremisyjnego zależy od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego i stanu ogólnego chorego. Algorytm leczenia poremisyjnego przedstawiono poniżej. Nie wykazano przewagi skojarzonego leczenia konsolidacyjnego nad monoterapią HiDAC, ani przewagi HiDAC nad dawkami pośrednimi cytarabiny (IDAC) u chorych z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego.</p> <p>Korzystne ryzyko (CBF-AML, NK-AML NPM1 (+), FLT3-ITD (-), NK-AML CEBPmut (+/+))</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • HiDAC (AraC 2-3 g/m² co 12 godzin w dniach 1., 3., 5.) w 2-4 cyklach [IA] lub; • IDAC (AraC 1-1,5 g/m² co 12 godzin i.v./3 dni w dniach 1., 3. i 5. lub AraC 1-1,5 g/m²/dobę/5-6 dni) w 2-4 cyklach [IA] lub; • auto-HSCT [IB]. <p>Pośrednie ryzyko (kariotyp intermediate-risk, NK-AML CEBPmut (+/-))</p> <ul style="list-style-type: none"> • allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego [IA] lub zgodnego dawcy niespokrewnionego [IIA]; • IDAC (AraC 1-1,5 g/m² co 12 godzin i.v./3 dni w dniach 1., 3. i 5. lub AraC 1-1,5 g/m²/dobę/5-6 dni) w 2-4 cyklach [IA] lub; • HiDAC (AraC 2-3 g/m² co 12 godzin w dniach 1., 3., 5.) w 2-4 cyklach [IA] lub; • auto-HSCT [IB]. <p>Wysokie ryzyko (kariotyp high-risk wg SWOG, FLT3-ITD (+), brak CR po 1. cyklu, s-AML lub po MDS/MPN)</p> <ul style="list-style-type: none"> • allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego [IA] lub zgodnego dawcy niespokrewnionego [IIA]; • badania kliniczne/nowe leki. <p>Chorzy z mutacją FLT3 mogą odnieść korzyść z dołączenia midostauryny po każdym cyklu chemioterapii konsolidującej.</p> <p>Auto-HSCT jest alternatywną opcją leczenia poremisyjnego u chorych z grupy korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Jest mało skuteczne u chorych z niekorzystnym kariotypem. Dla chorych na AML z grupy wysokiego i niekorzystnego ryzyka allo-HSCT pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Podstawowymi problemami ograniczającymi możliwość zastosowania tej procedury są brak zgodnego dawcy oraz wysoka śmiertelność wczesna w wyniku toksyczności narządowej, infekcji lub choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”. Właściwa selekcja chorych i wczesne wykonanie przeszczepu mają istotny wpływ na wyniki leczenia. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie posiadają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie antygenów układu HLA, rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli haploidentycznego, lub przeszczepienie komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej.</p> <p>Chorzy w wieku ≥60 lat</p> <p>U chorych, którzy po standardowej chemioterapii indukującej uzyskali CR, należy stosować leczenie konsolidujące za pomocą 1-2 cykli średnich dawek AraC oraz rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (u chorych w CR z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka z dobrą tolerancją dotychczasowej chemioterapii).</p> <p>Korzystne ryzyko (2-3 cykle konsolidujące z IDAC [IIIB]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AraC 0,5-1 g/m² co 12 godz. i.v./3 dni lub; • AraC 1-1,5 g/m²/dobę/5-6 dni. <p>Pośrednie ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych z HCT-CI <3: allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego [IIA]; • 1-2 cykle konsolidujące IDAC (AraC 0,5-1 g/m² co 12 godz. i.v./3 dni lub AraC 1-1,5 g/m²/dobę/5-6 dni) [IIIC]. <p>Wysokie ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych z HCT-CI <3: allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego [IIA];

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
ESMO 2020 ²¹	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 cykle konsolidujące IDAC (AraC 0,5-1 g/m² co 12 godz. i.v./3 dni lub AraC 1-1,5 g/m²/dobę/5-6 dni) [IIIC]. <p style="text-align: center;">Chorzy, którzy mogą być leczeni standardową chemioterapią i allo-HCT</p> <p>Jeżeli nie ma możliwości uczestnictwa w badaniu klinicznym:</p> <p>Chorzy na CBF-AML</p> <p>Leczenie konsolidacyjne (3 cykle): IDAC +/- gemtuzumab ozogamycyny</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. cykl <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku <60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1500 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. Opcjonalnie, gdy u chorych stwierdzono dodatkowo ekspresję antygenu CD33: gemtuzumab ozogamycyny 3 mg/m² (max. 5 mg) i.v. w dniu 1. chorzy w wieku ≥60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. 2. cykl <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku <60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1500 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. Opcjonalnie, gdy u chorych stwierdzono dodatkowo ekspresję CD33: gemtuzumab ozogamycyny 3 mg/m² (max. 5 mg) i.v. w dniu 1. chorzy w wieku ≥60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. 3. cykl <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku <60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1500 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. chorzy w wieku ≥60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. <p>Leczenie ratunkowe w przypadku wykrywalnej choroby resztkowej (molekularna progresja/molekularny nawrót): allo-HCT</p> <p>Chorzy na s-AML lub t-AML lub MRC-AML w wieku ≥60 lat</p> <p>Leczenie konsolidacyjne (2 cykle):</p>

²¹ryzyko cytogenetyczne określano na podstawie zaleceń ELN 2017

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>CPX-351 65 U/m²/dobę i.v. w dniach 1. i 3.</p> <p>Leczenie ratunkowe w przypadku wykrywalnej choroby resztkowej (molekularna progresja/molekularny nawrót): allo-HCT</p> <p><u>Chorzy z mutacją FLT3-ITD lub FLT3-TKD</u></p> <p>Leczenie konsolidacyjne (3 cykle): IDAC + midostauryna</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku <60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1500 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3., midostauryna 50 mg/2 razy dziennie doustnie w dniach 8.-21. chorzy w wieku ≥60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3., midostauryna 50 mg/2 razy dziennie doustnie w dniach 8.-21. <p>Leczenie podtrzymujące: opcjonalnie midostauryna midostauryna 50 mg/2 razy dziennie doustnie w dniach 1.-336. (odpowiada 12 cyklom trwającym 28 dni lub 11 mies.)</p> <p>Leczenie ratunkowe w przypadku wykrywalnej choroby resztkowej (molekularna progresja/molekularny nawrót): allo-HCT.</p> <p><u>Chorzy z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego</u></p> <p>Leczenie konsolidacyjne (3 cykle):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. cykl <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku <60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1500 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. <p>Opcjonalnie, gdy u chorych stwierdzono dodatkowo ekspresję CD33: gemtuzumab ozogamycyny 3 mg/m² (max. 5 mg) i.v. w dniu 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. <p>Ponadto należy rozważyć allo-HCT.</p> 2. cykl <p><u>Chorzy z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku <60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1500 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. <p>Opcjonalnie, gdy u chorych stwierdzono dodatkowo mutację CD33: gemtuzumab ozogamycyny 3 mg/m² (max. 5 mg) i.v. w dniu 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. <p>Można alternatywnie zastosować auto-HCT.</p> <p><u>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego:</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>U chorych z grupy pośredniego ryzyka należy wykonać allo-HCT. Jeśli wykonanie allo-HCT nie jest możliwe należy wykonać auto-HCT lub podać IDAC (ang. <i>intermediate-dose cytarabine</i> – średnie dawki cytarabiny).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3. cykl <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku <60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1500 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. • chorzy w wieku ≥60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę i.v. w dniach 1.-3. <p>U chorych z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego należy podać IDAC, jeśli nie jest możliwe wykonanie allo-HCT.</p> <p>Leczenie ratunkowe w przypadku wykrywalnej choroby resztkowej (molekularna progresja/molekularny nawrót): allo-HCT.</p> <p>Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</p> <p>Leczenie konsolidacyjne (3 cykle): 1-2 razy schemat IDAC (przedstawiony poniżej) jeśli wykonanie allo-HCT jest opóźnione. Jeśli wykonanie allo-HCT nie jest możliwe należy rozważyć MACE/MidAC (przedstawiono poniżej).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. cykl <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku <60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1500 mg/m²/2 razy na dobę (co 12 godzin) i.v. w dniach 1.-3. • chorzy w wieku ≥60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę (co 12 godzin) i.v. w dniach 1.-3. <i>Alternatywnie należy rozważyć MACE:</i> amsakryna 100 mg/m² i.v. w dniach 1.-5. + cytarabina 200 mg/m² w dniach 1.-5. + etopozyd 100 mg/m² i.v. w dniach 1.-5. • 2. cykl <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku <60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1500 mg/m²/2 razy na dobę (co 12 godzin) i.v. w dniach 1.-3. • chorzy w wieku ≥60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę (co 12 godzin) i.v. w dniach 1.-3. <i>Alternatywnie należy rozważyć MidAC:</i> mitoksantron 10 mg/m² i.v. w dniach 1.-5. + cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę (co 12 godzin) w dniach 1.-3. • 3. cykl (tylko jeśli chorzy nie są poddani allo-HCT i nie otrzymują MACE/MidAC w cyklu 2. i 3.): IDAC, jeśli nie zostało wykonane allo-HCT <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku <60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1500 mg/m²/2 razy na dobę (co 12 godzin) i.v. w dniach 1.-3. • chorzy w wieku ≥60-65 lat (należy uwzględnić wiek biologiczny): cytarabina 1000 mg/m²/2 razy na dobę (co 12 godzin) i.v. w dniach 1.-3. <p>Leczenie ratunkowe w przypadku wykrywalnej choroby resztkowej (molekularna progresja/molekularny nawrót): allo-HCT.</p> <p style="text-align: center;">Chorzy, którzy nie mogą być leczeni standardową chemioterapią</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Jeżeli nie ma możliwości uczestnictwa w badaniu klinicznym:</p> <p>Chorzy, u których zespół mielodysplastyczny leczono środkiem hipometylującym</p> <p>Leczenie konsolidacyjne (gdy choroba jest stabilna lub nastąpiło polepszenie):</p> <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia indukcyjnego; ponowna ocena, czy chory spełnia kryteria do wykonania allo-HCT <p>Pozostali chorzy</p> <p>Leczenie konsolidacyjne (gdy choroba jest stabilna lub nastąpiło polepszenie):</p> <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia indukcyjnego; <p>ponowna ocena, czy chory spełnia kryteria do wykonania allo-HCT</p>
NCCN 2020	<p>Chorzy w wieku <60 lat</p> <p>Cytogenetyczne translokacje CBF, bez mutacji KIT</p> <ul style="list-style-type: none"> HiDAC 3 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. [I] lub 1., 2., 3. w 3-4 cyklach [2A] lub; <ul style="list-style-type: none"> U chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC 1000 mg/m² co 12 godzin w dniach 1.-4. + DNR 60 mg/m² w dniu 1. (1. cykl) lub dniach 1.-2. (2. cykl) + GO 3 mg/m² (maksymalnie zawartości jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniu 1. w 2 cyklach [2A]. <p>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego i/lub z nieprawidłowościami molekularnymi</p> <ul style="list-style-type: none"> HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (należy rozpocząć poszukiwanie dawcy alternatywnego (haploidentyczny/zgodny dawca niespokrewniony/krew pępowinowa), jeśli nie jest dostępny odpowiedni zgodny dawca rodzinny, a chory jest kandydatem do allo-HCT; chorzy mogą wymagać podania HiDAC w co najmniej 1 cyklu w ramach leczenia konsolidującego podczas poszukiwania dawcy w celu utrzymania remisji. Chorzy mogą przejść bezpośrednio do terapii polegającej na przeszczepie po uzyskaniu remisji, jeśli dawca (spokrewniony lub alternatywny) jest dostępny) [2A] lub; HiDAC 1,5-3 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. lub 1., 2., 3. w 3-4 cyklach [2A] lub; <ul style="list-style-type: none"> U chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD): HiDAC 1,5-3 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. lub 1., 2., 3. + midostauryna 50 mg co 12 godzin doustnie w dniach 8.-21. w 4 cyklach [2A] lub; U chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC 1000 mg/m² co 12 godzin w dniach 1.-4. + DNR 60 mg/m² w dniu 1. (1. cykl) lub dniach 1.-2. (2. cykl) + GO 3 mg/m² (maksymalnie zawartości jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniu 1. w 2 cyklach (istnieje ryzyko wystąpienia choroby wenookluzyjnej u chorych z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego, poddanych przeszczepowi krótko po podaniu GO) [2A]. <p>Schorzenia związane z leczeniem inne niż CBF i/lub chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego i/lub z nieprawidłowościami molekularnymi</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (należy rozpocząć poszukiwanie dawcy alternatywnego (haploidentyczny/zgodny dawca niespokrewniony/krew pępowinowa), jeśli nie jest dostępny odpowiedni zgodny dawca rodzinny, a chory jest kandydatem do allo-HCT; chorzy mogą wymagać podania HiDAC w co najmniej 1 cyklu w ramach leczenia konsolidującego podczas poszukiwania dawcy w celu utrzymania remisji. Chorzy mogą przejść bezpośrednio do terapii polegającej na przeszczepie po uzyskaniu remisji, jeśli dawca (spokrewniony lub alternatywny) jest dostępny) [2A preferowane postępowanie] lub; HiDAC 1,5-3 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. lub 1., 2., 3. w 3-4 cyklach [2A] lub; <u>u chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD)</u>: HiDAC 1,5-3 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. lub 1., 2., 3. + midostauryna 50 mg co 12 godzin doustnie w dniach 8.-21. w 4 cyklach [2A]; <p>Chorzy na t-AML lub AML-MRC</p> <ul style="list-style-type: none"> daunorubicyna 29 mg/m² i cytarabina 65 mg/m² i.v. zamknięte w liposomach w dniach 1., 3.; 1-2 cykle (preferowane tylko jeśli były podawane w leczeniu indukcyjnym) [2A]. <p>Chorzy w wieku ≥60 lat</p> <p>Chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali intensywne leczenie</p> <p>Zaleca się badanie szpiku w celu oceny regeneracji hematologicznej (4-6 tyg.). Ocena MRD może mieć znaczenie prognostyczne. Zaleca się także analizę HLA, dla chorych będącymi kandydatami do przeszczepu allogenicznego.</p> <p>W przypadku uzyskania CR</p> <ul style="list-style-type: none"> allo-HCT (chorzy uznani za silnych kandydatów do HCT i posiadający dostępnego dawcę powinni zostać poddani przeszczepowi w pierwszej remisji) [2A] lub; AraC w standardowej dawce 100-200 mg/m²/dobę w 5.-7. dniu w 1-2 cyklach+/- antracyklina (IDA/DNR) (w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron) [2A] lub; u chorych z dobrym stanem sprawnościowym, prawidłowym funkcjonowaniem nerek, kariotypem normalnym lub lepszego-ryzyka z korzystnymi markerami molekularnymi: AraC w średnich dawkach (1-1,5 mg/m²/dobę w 4-6 dawkach przez 1-2 cykle) [2A] lub; <u>u chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD)</u>: AraC w średniej dawce 1-1,5 mg/m² przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1., 3., 5. + midostauryna 50 mg co 12 godzin doustnie w dniach 8.-21. [2A] lub; u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: AraC 1000 mg/m² co 12 godzin w dniach 1.-4. + DNR 60 mg/m² w dniu 1. (1. cykl) lub dniach 1.-2. (2. cykl) + GO 3 mg/m² (maksymalnie zawartości jednej fiołki, tj. 4,5 mg) w dniu 1. w 2 cyklach [2A] lub; u chorych, którzy uzyskali remisję stosując bardziej intensywne leczenie, jednak wykazano u nich toksyczność związaną z terapią, co uniemożliwiło im otrzymanie dalszej konwencjonalnej terapii konsolidacyjnej: terapia podtrzymująca z zastosowaniem leków o działaniu hipometylującym (azacytydyny/decytabiny) co 4-6 tyg. aż do wystąpienia progresji [2A] lub; obserwacja [2A]. <p>W przypadku niepowodzenia leczenia indukującego</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia o niskiej intensywności (azacytydyna/decytabina) [2A] lub;

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • allo-HCT najlepiej w ramach badań klinicznych [2A] lub; • najlepsze leczenie wspomagające [2A]. <p>Chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego stosowali leczenie o niskiej intensywności</p> <p>Zaleca się badanie szpiku w celu oceny regeneracji hematologicznej (nie wcześniej niż 8-12 tyg.). Ocena MRD może mieć znaczenie prognostyczne.</p> <p>W przypadku uzyskania CR</p> <ul style="list-style-type: none"> • allo-HCT (chorzy uznani za silnych kandydatów do HCT i posiadający dostępnego dawcę powinni zostać poddani przeszczepowi w pierwszej remisji) [2A] lub; • kontynuacja terapii lekami o działaniu hipometylującym (azacytydyna/decytabina) co 4-6 tyg. aż do wystąpienia progresji [2A] lub; • u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: gemtuzumab ozogamycyny 2 mg/m² w dniu 1. co 4 tyg. aż do 8 cykli [2A] lub; • u chorych z mutacją FLT3 (ITD): kontynuacja azacytydyna/decytabina + sorafenib [2A] lub; • u chorych z mutacją IDH1: kontynuacja iwosidenibu aż do wystąpienia progresji (lek ten zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu różnicowania wymagającego podania hydroksymocznika i steroidów) [2A] lub; • u chorych z mutacją IDH2: kontynuacja enasidenibu aż do wystąpienia progresji (lek ten zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu różnicowania wymagającego podania hydroksymocznika i steroidów) [2A] lub; • kontynuacja terapii wenetoklaksem raz dziennie + decytabina 20 mg/m² w dniach 1.-5. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; • kontynuacja terapii wenetoklaksem raz dziennie + azacytydyna 75 mg/m² podskórną lub dożylną w dniach 1.-7. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; • kontynuacja terapii wenetoklaksem raz dziennie + niskie dawki AraC 20 mg/m²/dobę podskórną w dniach 1.-10. każdego 28-dniowego cyklu (ten sposób postępowania może być kontynuowany u chorych wykazujących poprawę kliniczną (CR/CRi), z uwzględnieniem późniejszego przeszczepu, w określonych przypadkach) [2A] lub; • nowozdiagnozowani chorzy na AML ≥75 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi (poważną chorobą sercową, ECOG ≥2, początkowe stężenie kreatyniny >1,3 mg/dl): kontynuacja terapii glasdegibem 100 mg dziennie, doustnie w dniach 1-28. + niskie dawki AraC 20 mg podskórną co 12 godzin w dniach 1.-10. każdego 28-dniowego cyklu [2A]. <p>W przypadku nieuzyskania odpowiedzi lub w przypadku progresji</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia stosowana w ramach wznowy/choroby opornej (jak wyżej) [2A] lub; • najlepsze leczenie wspomagające [2A].
NHS 2020	<p>Leczenie konsolidacyjne (3+/-4 cykle):</p> <p>HiDAC stanowi obecnie standardowe leczenie – dawka 1,5 gm/m² nie jest mniej skuteczna od 3 gm/m² i może być preferowana, szczególnie u starszych chorych z powodu potencjalnej neurotoksyczności. W przypadku młodszych chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym zaleca się leczenie</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>konsolidacyjne z zastosowaniem MACE/MIDAC, jeśli występują opóźnienia w planowanym HSCT lub jeśli chory nie jest kandydatem do wykonania przeszczepienia allogenicznego.</p> <p>Chorzy, którzy otrzymywali gemtuzumab ozogamycyny podczas leczenia indukcyjnego</p> <ul style="list-style-type: none"> konwencjonalna chemioterapia + gemtuzumab ozogamycyny w dawce 3 mg/m² w maksymalnie 2 cyklach leczenia konsolidacyjnego (gemtuzumab ozogamycyny powinien zostać dodany do maksymalnie 3 kursów leczenia ogółem) <p>Chorzy z mutacją FLT3</p> <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dodawania do terapii midostauryny przez 14 dni w cyklach leczenia konsolidacyjnego. Należy zaprzestać podawania midostauryny na 48 godzin przed kondycjonowaniem do przeszczepienia. Leczenie midostauryną w monoterapii może być stosowane do 48 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego. <p>Chorzy leczeni cytarabiną i daunorubicyną zamkniętymi w liposomach w ramach leczenia indukcyjnego</p> <ul style="list-style-type: none"> daunorubicyna 29 mg/m² i cytarabina 65 mg/m² w dniach 1. i 3. przez maksymalnie 2 cykle leczenia konsolidacyjnego <p>Chorzy, którzy są kandydatami do allo-HSCT</p> <p>Procedurę należy rozpocząć, gdy tylko zostanie osiągnięta całkowita remisja, a dawca jest dostępny i przygotowany. Jeden lub dwa cykle leczenia konsolidacyjnego można podać jako „podtrzymanie” do czasu przeszczepienia, ale należy wziąć pod uwagę ryzyko toksyczności i przedłużającej się cytopenii.</p> <p>Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT): Wszyscy chorzy na AML z grupy wysokiego ryzyka i większość chorych z grupy średniego ryzyka otrzymujący chemioterapię z zamiarem wyleczenia powinni zostać wcześniej skierowani do zbadania opcji przeszczepienia. Zasadniczo nie ma wskazań na wykonywanie przeszczepienia komórek krwiotwórczych u chorych na AML z grupy korzystnego ryzyka w stanie pierwszej całkowitej remisji klinicznej (CR1). Allo-SCT należy, jeśli jest to wykonalne, przeprowadzać u osób z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego w stanie pierwszej całkowitej remisji klinicznej. Ta grupa chorych została zdefiniowana jako chorzy z niekorzystną cytogenetyką (na podstawie kryteriów MRC), z niekorzystną genetyką molekularną (chorzy z mutacją FLT3-ITD i NPM1 typu dzikiego), t-AML lub s-AML w CR1 oraz chorzy, którzy nie osiągają CR po standardowej terapii indukcyjnej.</p> <p>Chorzy z mutacją NPM, u których po drugim cyklu chemioterapii stwierdzono obecność choroby resztkowej powinni również zostać poddani przeszczepieniu.</p> <p>U chorych z grupy CBF monitorowanie choroby resztkowej za pomocą transkryptów genów fuzyjnych może umożliwić selekcję tych chorych, którzy są w grupie wysokiego ryzyka nawrotu, u których przeprowadzenie allo-SCT u chorych w początkowej fazie leczenia (postępowanie <i>up-front</i>) może być korzystne.</p> <p>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego to grupa bardzo heterogeniczna. Wynik „wysokiego ryzyka” wg AML17 może pomóc wskazać osoby, u których wykonanie allo-SCT może być korzystne. Decyzje dotyczące allo-SCT powinny być podejmowane indywidualnie dla każdego przypadku.</p> <p>Wszyscy chorzy, którzy osiągną drugą całkowitą remisję (CR2), powinni zostać skierowani do wykonania zabiegu allo-SCT. Wszyscy potencjalni kandydaci do przeszczepienia powinni mieć jak najszybciej wykonane określenie statusu CMV i określenie zgodności HLA klasy I i II.</p>
AHS 2018	Chorzy kwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku <60 lat)

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Jeśli uzyskano CR, konieczna jest dalsza terapia w celu potencjalnego wyleczenia. Charakter terapii konsolidującej musi być zindywidualizowany dla każdego chorego na podstawie analizy ryzyka wznowy AML w porównaniu do ryzyka związanego z proponowaną terapią konsolidującą. Ryzyko to zależy od cech prognostycznych białaczki, odpowiedzi na leczenie, stanu sprawności i rodzaju dawcy komórek macierzystych.</p> <p>HiDAC jest podstawą chemioterapii konsolidującej, ponieważ wykazano efekt leczenia związany z dawką AraC, co sugeruje, że HiDAC jest korzystny w indukcji lub konsolidacji. Zasadniczo chorym podaje się co najmniej jeden cykl chociażby w celu umożliwienia zaplanowania allo-HSCT, jednakże bezwzględna potrzeba zastosowania takiego postępowania jest kontrowersyjna.</p> <p><i>Chorzy z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego</i> U chorych na AML z mutacją t(8;21) lub inv16, dane sugerują, że pod warunkiem, że nie ma dodatkowych czynników ryzyka, zastosowanie wielokrotnych cykli HiDAC zapewnia dłuższy czas przeżycia całkowitego niż niższe dawki AraC lub przeszczep komórek macierzystych. AHS rekomenduje 3-4 cykle chemioterapii poindukcyjnej HiDAC. Ostatnie retrospektywne badanie z Edmonton i Vancouver wykazało podobne wyniki z zastosowaniem 2 cykli konsolidacyjnych w porównaniu z 3, jednak wymaga to potwierdzenia w badaniu prospektywnym. Istnieją również dowody na to, że dodanie GO może skutkować uzyskaniem lepszych wyników, gdy stosowany jest razem z chemioterapią, jednak ten lek nie został jeszcze zatwierdzony w Kanadzie.</p> <p><i>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego</i> Wykazano, że HiDAC jest korzystniejszy niż AraC stosowana w niższych dawkach, jednak nie ustalono jego przewagi nad przeszczepem komórek macierzystych. Ogólnie wiadomo, że allo-HSCT zapewnia zmniejszenie odsetek nawrotów choroby kosztem zwiększonej śmiertelności związanej z leczeniem w porównaniu z chemioterapią konsolidującą lub przeszczepem autologicznym. W ostatnich latach wykazano, że różnica w śmiertelności związanej z przeszczepem pomiędzy dobranymi spokrewnionymi i niespokrewnionymi dawcami została znacznie zmniejszona. Należy poszukiwać odpowiedniego dawcy komórek macierzystych. Jeśli zostanie znaleziony odpowiedni zgodny dawca rodzinny, przeszczep powinien odbyć się tak szybko, jak to możliwe, najlepiej po jednej dawce HiDAC. Jeśli nie ma odpowiednich dawców spokrewnionych, chory powinien przejść 3-4 cykle konsolidacji HiDAC, a w tym czasie należy poszukiwać zgodnego dawcy niespokrewnionego. Jeśli dawca zostanie odnaleziony przed trzecim cyklem chemioterapii konsolidacyjnej, należy rozważyć przeszczep od zgodnego dawcy niespokrewnionego.</p> <p><i>Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</i> Należy dołożyć wszelkich starań, aby znaleźć odpowiedniego dawcę – zgodnego dawcę rodzinnego lub zgodnego dawcę niespokrewnionego. W tym czasie chory powinien otrzymywać trwające cykle chemioterapii HiDAC (maksymalnie 4 cykle). Chory powinien być poddany allo-HSCT natychmiast po zidentyfikowaniu dawcy. Należy rozważyć przeszczepienie krwi pępowinowej od niespokrewnionego dawcy, jeśli dostępna jest odpowiednia jednostka krwi pępowinowej. Obecnie AHS prowadzi badanie kliniczne z zastosowaniem przeszczepu komórek macierzystych od dawcy haploidentycznego, dzięki czemu procedura ta może być dostępna dla wybranych chorych na czas trwania badania.</p> <p><u>U chorych z mutacją FLT3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne lub; • standardowa konsolidacja + midostauryna. <p><i>Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku ≥60 lat)</i> Chemioterapia konsolidująca w tej grupie chorych budzi kontrowersje. Istnieją dowody sugerujące, że leczenie oparte na stosowaniu małych dawek leku i przedłużonym leczeniu ambulatoryjnym powinny być bardziej preferowane niż intensywne chemioterapia, jednak można rozważyć podanie średniej dawki</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>AraC, jeśli chory zachowuje dobry stan sprawności, prawidłową czynność nerek i ma prawidłowy lub normalny kariotyp. Nie wykazano, aby konsolidacja przedłużała przeżycie u chorych z kariotypami wysokiego ryzyka. Istnieją ograniczone dane retrospektywne sugerujące, że azacytydyna może być odpowiednia w tej grupie chorych, chociaż wcześniejsze leczenie cytotoksyczne wiązało się ze zmniejszeniem odsetka odpowiedzi ze strony szpiku, leczenie azacytydyną nadal wydłużało czas przeżycia całkowitego. Można także rozważyć niskie dawki AraC (20/40 mg podskórnie w dni 1.-10. przez 4-5 tyg.) u chorych z CR, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do dalszej intensywnej chemioterapii.</p>
ELN 2017	<p><i>Chorzy kwalifikujący się do intensywnego leczenia</i> Przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę m.in. MRD.</p> <p><i>Chorzy w wieku 18-60/65 lat:</i> <i>Chorzy z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-4 cykle AraC w średniej dawce (1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny co 12 godzin przez 3 dni lub 1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny w dniach 1.-5. lub 6.). <p><i>Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub; • 2-4 cykle AraC w średniej dawce (1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny co 12 godzin przez 3 dni lub 1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny w dniach 1.-5. lub 6.) lub; • intensywna terapia + auto-HCT. <p><i>Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego. <p><i>Chorzy w wieku 18-60 lat, z nowozdiagnozowanym AML i z mutacją FLT3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dodatkowa terapia z zastosowaniem midostauryny (podanej po chemioterapii). <p><i>Chorzy w wieku >60/65 lat</i> <i>Chorzy z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-3 cykle AraC w średniej dawce (500-1000 mg/m² dożylnie przez 3 godziny co 12 godzin przez 3 dni lub 500-1000 mg/m² dożylnie przez 3 godziny w dniach 1.-5. lub 6.). <p><i>Chorzy z grupy pośredniego/niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie określono znaczenia intensywnej terapii konsolidującej; należy rozważyć allo-HCT u chorych z niskim wskaźnikiem HCT-CI lub terapię eksperymentalną.
CCO 2016	<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się stosowanie 2-3 cykl terapii konsolidacyjnej; • u chorych na CBF-AML stosujących konsolidację z zastosowaniem wyłącznie AraC, zaleca się terapię HiDAC (1-3 mg/m²); HiDAC można także rozważyć u pozostałych chorych; • chorzy na CBF-AML powinni dostać 3 cykle konsolidacyjne, w tym co najmniej 2 z zastosowaniem HiDAC;

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • HiDAC lub AraC w dawkach standardowych mogą być stosowane w ramach chemioterapii skojarzonej. Chemioterapia skojarzona z zastosowaniem standardowej dawki powinna być brana pod uwagę w przypadku chorych, którzy nie zostali uznani za kandydatów do konsolidacji z HiDAC; • nie ma wystarczających dowodów, aby sformułować zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii podtrzymującej u chorych, którzy otrzymali terapię konsolidacyjną; • stosowanie wyłącznie leczenia podtrzymującego nie jest rutyną, ale może być brane pod uwagę w przypadku osób, które nie tolerują konsolidacji.
Wznowa (nawrót)/oporność choroby	
PTOK 2020	<p>Czas trwania pierwszej remisji, grupa ryzyka cytogenetycznego w chwili rozpoznania, wiek oraz allo-HSCT w pierwszej remisji są najważniejszymi czynnikami rokowniczymi dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych. U chorych pierwotnie opornych na standardową chemioterapię oraz chorych z wczesnym nawrotem (<6 miesięcy) rokowanie jest znacznie gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Dotychczas nie opracowano standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, z tego powodu rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych.</p> <p>Najczęściej stosowane schematy leczenia ratunkowego przedstawiono poniżej (<i>u chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLAG-M (kładrybina + cytarabina + G-CSF +/- mitoksantron) [IIB]; • CLAG-IDA (kładrybina + cytarabina + G-CSF +/- idarubicyna) [IIB]; • MEC (etopozyd + cytarabina +/- mitoksantron) [IIB]; • u chorych opornych na leczenie, którzy nie uzyskali całkowitej remisji: FLAMSA-RIC (fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC allo-HSCT) [IIB]; • u chorych opornych na leczenie, którzy nie uzyskali całkowitej remisji: allo-HSCT [IIIB]. <p>Zasady postępowania w nawrocie choroby przedstawiono poniżej:</p> <p>Chorzy w wieku <60 lat</p> <p>Nawrót <12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub; • chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego. <p>Nawrót >12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub; • chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego lub; • chemioterapia indukująca pierwszej linii (można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję) + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego. <p>Chorzy w wieku >60 lat</p> <p>Nawrót <12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub; • najlepsze leczenie wspomagające lub;

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego (wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji, w pozostałych przypadkach procedura transplantacyjna w ramach badań klinicznych). <p>Nawrót >12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne lub; chemioterapia indukująca pierwszej linii (można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję) + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego lub dawcy alternatywnego (wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji, w pozostałych przypadkach przeszczep w ramach badań klinicznych) lub; najlepsze leczenie wspomagające.
ESMO 2020	<p style="text-align: center;">Chorzy, którzy mogą być leczeni standardową chemioterapią i allo-HCT</p> <p>Z powodu ograniczonych długoterminowych efektów, zalecany jest udział chorych w badaniach klinicznych [V, B]. Rekomenduje się terapię ratunkową opartą o wysokie lub umiarkowane dawki cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną lub opcjonalnie z analogami puryn (np. FLAG-IDA) [II, B]. Chorzy z późnym nawrotem choroby (≥12 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszej linii) mogą również odnieść korzyści z ponownej terapii wcześniej stosowanym z powodzeniem schematem leczenia indukcyjnego.</p> <p>Allo-HCT powinno być rozpatrzone w przypadku wszystkich odpowiednich kandydatów do przeszczepienia, u których rozpoczął się okres drugiej całkowitej remisji [III, B], ponieważ jest jedyną szansą na długotrwałe przeżycie chorych. Drugie allo-HCT lub DLI mogą indukować długotrwałe przeżycie u chorych z nawrotem AML po pierwszym allo-HCT, szczególnie u chorych, u których nawrót nastąpił później niż po 5 miesiącach [IV, C]. W badaniu retrospektywnym <i>CIBMTR</i> wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia po trzech latach wynosi 4%, 12%, 26% i 38% u chorych, u których wystąpił nawrót odpowiednio po 6 mies., 6-24 mies., 2-3 latach i >3 lat od wykonania allo-HCT. Intensywna chemoterapia może indukować całkowitą remisję u części chorych, którzy mają nawrót po allo-HCT, ale jest związana ze znaczną toksycznością.</p> <p>Leki hipometylujące, szczególnie azacytydyna stanowią ważną i mniej toksyczną alternatywę, zwłaszcza u chorych z nawrotem po >6 miesiącach od allo-HCT, co zostało dowiedzione w ostatnim dużym badaniu <i>EBMT</i>. Nawrót choroby w przypadku AML z mutacją FLT3 po allo-HCT ma słabe rokowania, natomiast raportowane są obiecujące wyniki leczenia gilterytynibem i quizartinibem w monoterapii.</p> <p>Chorzy pierwotnie oporni</p> <p>Leczenie ratunkowe: pierwsze allo-HCT lub drugie allo-HCT lub infuzja limfocytów dawcy.</p> <p>Rezultaty leczenia chorych z pierwotnie oporną AML są bardzo złe, bez realistycznych perspektyw na długoterminowe przeżycie po ChR, dlatego allo-HCT pozostaje najbardziej skuteczną terapią w tej populacji zapewniającą długoterminowe przeżycie u 20-30% chorych [III, B].</p> <p>Rezultaty leczenia mogą być lepsze przy zastosowaniu sekwencji leczenia kondycjonującego cytarabina/amsakryna → schemat RIC oparty o fludarabinę (FLAMSA-RIC) [III, C].</p> <p>Jeżeli dawca nie jest natychmiast osiągalny powinno się niezwłocznie przeprowadzić przeszczepienie haploidentycznych komórek lub allo-HCT z krwi pępowinowej dawcy.</p> <p>Chorzy z nawrotem choroby</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Leczenie ratunkowe: leczenie, w którym podstawą jest cytarabiną/antrakcyklina [III, B].</p> <p>Leczenie konsolidujące: pierwsze allo-HCT, drugie allo-HCT lub infuzja limfocytów dawcy [III, B].</p> <p style="text-align: center;"><i>Chorzy, którzy nie mogą być leczeni standardową chemioterapią</i></p> <p>Leczenie ratunkowe i konsolidujące:</p> <p>U tych chorych zalecane są leki hipometylujące (azacytydyna, decytabina) lub LDAC [IV, B] w połączeniu z wenetoklaksem, jeśli jest to możliwe.</p> <p>U chorych z mutacją FLT3 zalecane jest leczenie gilterytynibem, dla którego uzyskano korzystniejsze wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz poprawy ogólnego przeżycia niż dla chemioterapii (odpowiednio mediana czasu całkowitego przeżycia (mOS, ang. <i>median overall survival</i>) 9,3 vs 5,6 mies.) [I, A].</p> <p>U chorych z mutacją IDH1/2 zalecany jest iwosidenib lub enasidenib</p> <p>U starszych chorych ze szpikiem kostnym ubogokomórkowym korzystne może być podanie doustnych niskich dawek melfalanu [V, C].</p> <p>BSC z zastosowaniem leczenia cytoredukcyjnego (hydroksymocznik, 6-merkaptopuryna) powinno być oferowane chorym, którzy nie tolerują lub odmawiają stosowania innego leczenia [IV, B].</p>
NHS 2020	<p style="text-align: center;"><i>Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka, oporni na leczenie lub z nawrotem choroby (II linia leczenia)</i></p> <p><i>Chorzy pierwotnie oporni</i></p> <p>Brak odpowiedzi lub tylko częściowa odpowiedź na chemioterapię indukcyjną jest ogólnie związana ze złym rokowaniem. Ogólnym podejściem jest eskalacja do 1-2 cykli chemioterapii FLAG-(Ida) w celu uzyskania całkowitej remisji przed potencjalnym allo-HSCT (jeśli zostanie zidentyfikowany odpowiedni dawca). Należy rozważyć udział w badaniu klinicznym we wczesnej fazie lub dostęp do leczenia ostatniej szansy z zastosowaniem nowych leków.</p> <p><i>Chorzy z nawrotem choroby</i></p> <p>Postępowanie w przypadku nawrotów choroby jest złożone, a wynik często jest niezadowolający. Przy podejmowaniu decyzji o najbardziej odpowiedniej terapii ratunkowej należy wziąć pod uwagę wiele czynników takich jak: zastosowane protokoły leczenia indukcyjnego, wiek, stan ogólny, wyniki badania cytogenetycznego, długość trwania uzyskanej początkowej CR, możliwość przeprowadzenia allogenicznego HSCT (lub drugiego HSCT i/lub DL1) i preferencje chorego. U młodszych i/lub bardziej odpowiednich chorych planuje się leczenie w celu wykonania HSCT.</p> <p>Najczęściej stosowanym schematem jest zastosowanie do 2. cykli FLAG-Ida w celu uzyskania drugiej CR przed wykonaniem HSCT. Należy określić łączną ekspozycję na antracykliny, aby upewnić się, że chory nie osiągnął maksymalnych dawek. Inne wybrane leczenie ratunkowe zależy od poprzednich linii terapii, stanu ogólnego i profilu ryzyka. Należy rozważyć udział w odpowiednim badaniu klinicznym wszystkich chorych z nawracającą AML lub oporną na chemioterapię opartą na FLAG.</p> <p>Ciągły wlew z cytarabiną w niskiej dawce (10 lub 20 mg/m²)/dobę przez 21 dni lub dostęp do programów leczenia ostatniej szansy, w których stosuje się nowe substancje można również rozważyć w celu podjęcia próby osiągnięcia remisji przed allogenicznym przeszczepieniem.</p> <p>Jeżeli zostanie osiągnięta ponowna remisja (CR2), allo-SCT jest preferowaną metodą konsolidacji. U tych chorych, którzy przechodzą dalszy nawrót po przeszczepieniu, przy braku aktywnej GVHD, immunosupresję należy przerwać i rozważyć infuzje limfocytów dawcy.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Należy rozważyć zastosowanie azacytydyny u wybranych chorych, a w szczególności u tych z niską liczbą blastów. U młodszych, bardziej sprawnych chorych, u których nawrót wystąpił po ponad 12 miesiącach od allo-SCT, należy wziąć pod uwagę drugi przeszczep allogeniczny po chemioterapii ratunkowej.</p> <p><i>Chorzy oporni oraz z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, gdy nie ma możliwości uczestnictwa w badaniu klinicznym</i></p> <p>Należy przeprowadzić określanie zgodności HLA wśród rodzeństwa oraz skonsultować się z centrum transplantacyjnym. Należy rozważyć przeszczepienie allogeniczne po drugim cyklu leczenia indukcyjnego lub po pierwszym cyklu leczenia konsolidacyjnego.</p> <p>W ramach leczenia reindukującego należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG +/- idarubicyna • cytarabinę w wysokiej dawce (HiDAC, ang. <i>high-dose cytarabine</i>) • kłofarabinę + idarubicynę + cytarabinę • daunorubicynę + kłofarabinę • CLAG +/- idarubicyna • MEC (mitoksantron, etopozyd, cytarabina) <p>W przypadku oporności chorego na leczenie wymienione powyżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie wspomagające +/- chemioterapia cytoredukcyjna: hydroksymocznik, etopozyd, mitoksantron lub • cytarabina s.c. lub • cytarabina w ciągłych infuzjach lub • quizartinib/inny inhibitor FLT3 lub • etopozyd + idarubicyna
NCCN 2020	<p><i>W przypadku niepowodzenia drugiego cyklu leczenia indukującego²² u chorych stosujących standardowe dawki AraC w ramach pierwszego cyklu indukcyjnego:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (należy rozpocząć poszukiwanie dawcy alternatywnego (haploidentyczny/zgodny dawca niespokrewniony/krew pępowinowa), jeśli nie jest dostępny odpowiedni zgodny dawca rodzinny, a chory jest kandydatem do allo-HCT) [2A] lub; • HiDAC (jeśli nie był wcześniej stosowany w ramach leczenia przetrwałej choroby w dniu 15.) +/- antracyklina (DNR/IDA; w przypadku schematów opartych na stosowaniu dużych dawek leków kardiotoksycznych należy rozważyć ponowny pomiar czynności serca przed każdym cyklem zawierającym antracyklinę/mitoksantron) jeśli nie ma dostępu do badania klinicznego w oczekiwaniu na identyfikację dawcy [2A] lub;

²² brak utrzymania CR po ekspozycji na co najmniej 2 cykle intensywnej terapii indukującej (2 cykle 7 + 3 lub jeden cykl 7 + 3 i jeden cykl HiDAC)

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • terapia stosowana w ramach wznowy/choroby opornej: <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym [2A]; • agresywna terapia dla wybranych chorych: CLA + AraC + G-CSF +/- mitoksantron/IDA lub HiDAC (jeśli wcześniej nie był stosowany) +/- IDA/DNR/mitoksantron lub fludarabina + AraC + G-CSF +/- IDA lub etopozyd + AraC +/- mitoksantron lub klofarabina +/- AraC + G-CSF +/- IDA [2A]; • mniej agresywna terapia: lek o działaniu hipometylującym (azacytydyna/decytabina) [2A] lub niskie dawki AraC [2B] lub wenetoklaks + lek o działaniu hipometylującym/LDAC [2A]; • u chorych z mutacją FLT3: gilterytynib [I] lub lek o działaniu hipometylującym (azacytydyna/decytabina) + sorafenib (w przypadku mutacji FLT3-ITD) [2A] lub; • u chorych z mutacją IDH1: iwosidenib [2A] lub; • u chorych z mutacją IDH2: enasidenib [2A] lub; • u chorych na AML z ekspresją antygenu CD33: GO [2A]. • najlepsze leczenie wspomagające [2A]. <p>W przypadku niepowodzenia drugiego cyklu leczenia indukującego u chorych stosujących HiDAC w ramach pierwszego cyklu indukcyjnego</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawca alternatywny (należy rozpocząć poszukiwanie dawcy alternatywnego (haploidentyczny/zgodny dawca niespokrewniony/krew pępowinowa), jeśli nie jest dostępny odpowiedni zgodny dawca rodzinny, a chory jest kandydatem do allo-HCT) [2A] lub; • terapia stosowana w ramach wznowy/choroby opornej (jak wyżej) [2A] lub; • najlepsze leczenie wspomagające [2A]. <p>W przypadku zakończenia leczenia konsolidującego</p> <p>Ocena całkowitej liczby krwinek, płytek krwi co 1-3 miesiące przez 2 lata, następnie co 3-6 miesięcy do 5 lat. Biopsja (w tym aspiracyjna) szpiku kostnego tylko w przypadku nieprawidłowego rozmazu obwodowego lub rozwoju cytopenii. Po pierwszym nawrocie należy rozpocząć szukanie dawcy w przypadku odpowiednich chorych z równoczesnym wdrożeniem innych terapii, jeśli nie zidentyfikowano żadnego dawcy z rodziny.</p> <p>W przypadku nawrotu²³</p> <p>Chorzy w wieku <60 lat</p> <p>Nawrót <12 mies.</p>

²³nawrót po CR definiuje się jako ponowne pojawienie się blastów we krwi obwodowej lub obecność >5% blastów w szpiku kostnym, które nie można go przypisać innej przyczynie (np. regeneracji szpiku po terapii konsolidacyjnej) lub rozwój białaczki pozaszpikowej

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne [2A mocno preferowane postępowanie] lub; • chemioterapia, a następnie allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego [2A]. <p>Nawrót ≥12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne [2A mocno preferowane postępowanie] lub; • chemioterapia, a następnie allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego [2A] lub; • powtórne zastosowanie skutecznego leczenia indukującego (powtórna indukcja może być odpowiednia w pewnych okolicznościach, na przykład u chorych z długotrwałą pierwszą remisją. Jeśli uzyskano drugą CR, należy rozważyć konsolidację z allo-HCT) [2A]. <p>Chorzy w wieku ≥60 lat</p> <p>Nawrót <12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne [2A mocno preferowane postępowanie] lub; • najlepsze leczenie wspomagające lub; • chemioterapia, a następnie allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (przeszczep powinien być rozważony jedynie w ramach badania klinicznego lub w przypadku uzyskania remisji) [2A]. <p>Nawrót ≥12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne [2A mocno preferowane postępowanie] lub; • powtórne zastosowanie skutecznego leczenia indukującego (powtórna indukcja może być odpowiednia w pewnych okolicznościach, na przykład u chorych z długotrwałą pierwszą remisją. Jeśli uzyskano drugą CR, należy rozważyć konsolidację z allo-HCT) [2A] lub; • chemioterapia, a następnie allo-HCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy alternatywnego (przeszczep powinien być rozważony jedynie w ramach badania klinicznego lub w przypadku uzyskania remisji) [2A] lub; • najlepsze leczenie wspomagające [2A].
AHS 2018	<p>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku <60 lat)</p> <p>W przypadku wznowy choroby należy zastosować ponowne leczenie indukujące, tj. należy podjąć próbę uzyskania CR. Jeśli remisja trwała dłużej niż jeden rok, można ponownie zastosować chemioterapię 7 + 3. W przeciwnym razie odpowiednie są inne schematy, takie jak FLAG-IDA, NOVE, NOVE-HiDAC lub HiDAC. Uczestnictwo w badaniu klinicznym jest zalecane.</p> <p>Jeśli po pierwszym uzyskaniu CR nie zastosowano u chorego HSCT, należy go wykonać po osiągnięciu drugiego CR. Idealnym dawcą jest allogeniczny zgodny dawca rodzinny lub zgodny dawca niespokrewniony lub, jeśli nie są oni dostępni, spokrewniony haploidentyczny dawca lub jednostka krwi pępowinowej.</p> <p>Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu (chorzy w wieku ≥60 lat)</p> <p>W tej grupie wiekowej, w przypadku nawrotu choroby zaleca się leczenie paliatywne oparte na zastosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego lub azacytydyny, jeśli nie ma dostępnych badań klinicznych.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ¹⁶	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
ELN 2017	<p>Postępowanie u chorych, którzy nie odpowiedzieli na pierwszy cykl leczenia indukującego lub chorych z nawrotem choroby, którzy są kandydatami do intensywnej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> AraC w średnich dawkach (1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny co 12 godzin w dniach 1.-3. (500-1000 mg/m² dla chorych w wieku >60 lat) lub 1000-1500 mg/m² dożylnie przez 3 godziny w dniach 1.-5. lub 6. (500-1000 mg/m² dla chorych w wieku >60 lat)) +/- antracykliny (DNR 45-60 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3. lub IDA 8-10 mg/m² dożylnie w dniach 3.-5. lub mitoksantron 8-10 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3.; dowody z badań farmakologicznych i klinicznych w leczeniu pierwszego rzutu wskazują, że dawki >1500 mg/m² są ponad plateau maksymalnego działania terapeutycznego; stosowanie AraC w średnich dawkach nie powinno być zalecane u chorych z nawrotem w ciągu 6 miesięcy po konsolidacji z zastosowaniem HiDAC) lub; FLAG-IDA (fludarabina 30 mg/m² dożylnie w dniach 2.-6.; AraC 1500-2000 mg/m² dożylnie przez 3 godziny, rozpoczynając 4 godziny po podaniu fludarabiny, w dniach 2.-6.; IDA 10 mg/m² dożylnie w dniach 2.-4.; G-CSF 5 µg/kg podskórnie w dniach 1.-5. (dodatkowo G-CSF może być podawany począwszy od 7. dnia po zakończeniu chemioterapii aż do uzyskania liczby WBC 500/µl). Należy rozważyć zmniejszenie dawki u chorych >60 lat: fludarabina 20 mg/m²; AraC 500-1000 mg/m², IDA 8 mg/m²; w schemacie FLAG-IDA, idarubicyna może być zastąpiona przez mitoksantron 10 mg/m² dożylnie w dniach 2.-4. (schemat FLAG-MITO) lub przez amsakrynę 1000 mg/m² w dniach 2.-4.) lub; mitoksantron 8 mg/m² przez 5 dni+ etopozyd 100 mg/m² przez 5 dni + AraC 1000 mg/m² przez 5 dni lub; u chorych z pierwotnie oporną chorobą, u chorych po drugim uzyskaniu CR lub z istotną cytoredukcją, ale nadal aktywną chorobą po leczeniu ratunkowym: allo-HCT. Kolejny przeszczep należy rozważyć u wybranych chorych. Należy wykonać wcześniej określenie HLA.
CCO 2016	<p>W przypadku chorych z oporną chorobą lub nawrotem zaleca się bardziej intensywne leczenie lub terapię, przy której nie wystąpi oporność krzyżowa. Poniżej przedstawiono przykładowe schematy możliwe do zastosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> HiDAC + mitoksantron; AraC (500 mg/m²/dobę w ciągłym wlewie) + mitoksantron + etopozyd +/- GM-CSF; AraC (100 mg/m² co 12 godzin) + DNR + etopozyd; AraC w niskich dawkach (10 mg/m² co 12 godzin) + aklarubicyna + G-CSF +/- etopozyd; <p>Należy rozważyć zastosowanie klofarabiny, fludarabiny (FLAG, FLAG-IDA) i schematów opartych na CLA, gdy konieczne jest zastosowanie leczenia alternatywnego lub dodatkowego.</p>

*ryzyko cytogenetyczne określano na podstawie zaleceń ELN z 2017 r.:

korzystne – t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11, NPM1^{mut}/FLT3-ITD-(prawidłowy kariotyp), CEBPA^{mut}(prawidłowy kariotyp)
pośrednie I – NPM1^{mut}/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-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214, t(v;11)(v;q23); rearanżacje MLL, -5/del(5q), -7/abn(17p), złożony kariotyp

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

NCCN 2020

Siła zaleceń

- 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji
- 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji
- 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji
- 3 – oparta na dowodach jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN co do zasadności rekomendacji

ESMO 2020

Poziom dowodów

- I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, badania z grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań przy braku ich heterogeniczności
- II – małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizami takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności
- III – Prospektywne badania kohortowe
- IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
- V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Siła zaleceń

- A – Silnie rekomendowane, mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną
- B – Ogólnie zalecane, mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną
- C – Opcjonalne, niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)
- D – Ogólnie niezalecane, umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywne skutki
- E – Nigdy nie zalecane, mocne dowody przeciwko skuteczności lub za występowaniem niekorzystnych skutków

3.7.1.1 Finansowanie opcji terapeutycznych ze środków publicznych w Polsce

Obecnie w Polsce, w ramach katalogu chemioterapii, u chorych na AML, finansowane są (z poziomem opłatności – bezpłatnie):

- azacytydyna (we wskazaniu AML u dorosłych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO oraz chorych z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO);
- cytarabina;
- etopozyd;
- fludarabina;
- hydroksymocznik;
- idarubicyna;
- kladrybina;
- melfalon;
- merkaptopuryna;
- mitoksantron.

W analizowanym wskazaniu, ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane: sorafenib oraz wenetoklaks. Natomiast daunorubicyna dostępna jest w Polsce jedynie w ramach importu docelowego [Zarządzenie Prezesa NFZ 2020]. W analizowanym wskazaniu finansowaniem nie są również objęte: amsakryna, CPX-351, decytabina, enasidenib, gemtuzumab ozogamycyny, gilterytynib, glasdegib, iwosidenib, midostauryna oraz quizartinib [Obwieszczenie MZ z 18 lutego 2021 r.].

Finansowanie przeszczepienia komórek krwiotwórczych ze środków publicznych odbywa się w ramach świadczeń dostępnych w lecznictwie szpitalnym [Katalog JGP].

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

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

Terapia	Sposób i poziom finansowania w Polsce
Azacytydyna (Vidaza®)	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <u>Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), u dorosłych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (załącznik C.69.a.);</u> <u>Wskazanie: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (załącznik C.69.b.);</u> Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Amsakryna	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
CPX-351 (Vyxeos®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Cytarabina (Alexan®, Cytosar®)	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <u>Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.14.);</u> Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Daunorubicyna	Import docelowy [Zarządzenie Prezesa NFZ 2020].
Decytabina	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Enasidenib	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Etopozyd (Etoposid-Ebewe®, Etopozyd Accord®)	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <u>Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.24.);</u> Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Fludarabina (Fludara Oral®)	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <u>Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.25.);</u> Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
G-CSF filgrastim (np. Grastofil®), lipegfilgrastim (Lonquex®), pegfilgrastim (np. Pelmeg®)	<p>Wykaz leków refundowanych: <i>Filgrastim</i> Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji²⁴ oraz gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL; Poziom odpłatności: ryczałt.</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p>

²⁴ zgodnie z ChPL Grastofil®, filgrastim jest stosowany w celu skrócenia czasu trwania i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u chorych otrzymujących leki cytotoksyczne z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u chorych poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii

Terapia	Sposób i poziom finansowania w Polsce
	<p><i>Filgrastim</i> Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (załącznik C.0.06.);</p> <p><i>Lipegfilgrastim</i> Wskazanie: skrócenie czasu trwania neutropenii lub zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką (w przypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii z gorączką) – u dorosłych chorych, u których z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) konieczne jest zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej o odstępach czasu pomiędzy cyklami nie krótszych niż 14 dni (załącznik C.0.13.);</p> <p><i>Pegfilgrastim</i> Wskazanie: skrócenie czasu trwania neutropenii lub zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką (w przypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii z gorączką) – u dorosłych chorych, u których z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) konieczne jest zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej o odstępach czasu pomiędzy cyklami nie krótszych niż 14 dni (załącznik C.0.10.); Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Gemtuzumab ozogamycyny (Mylotarg®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Gilterytytib (Xospata®)	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Glasdegib	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Hydroksymicznik (Hydroxycarbamid Teva®, Hydroxyurea medac®)	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <u>Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.29.);</u> Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Idarubicyna (Zavedos®)	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <u>Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.30.);</u> Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Iwosidenib	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Kladrybina (Mavenclad®, Biodribin®)	<p>Wykaz leków refundowanych: Wskazanie: Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) (załącznik B.46.); Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <u>Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.12.);</u> Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Klofarabina (Clofarabine Norameda®, Evoltra®)	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <u>Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej</u></p>

Terapia	Sposób i poziom finansowania w Polsce
Melfalan (Akeran®)	<p>Wykaz leków refundowanych: Wskazanie: Nowotwory złośliwe; Poziom odpłatności: bezpłatnie do limitu.</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.39.); Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Merkaptopuryna (Mercaptopurinum VIS®)	<p>Wykaz leków refundowanych: Wskazanie: Nowotwory złośliwe; Poziom odpłatności: bezpłatnie do limitu.</p> <p>Wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego; Poziom odpłatności: ryczałt.</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.40.); Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Midostauryna	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Mitoksantron (Mitoxantron Accord®)	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.77.a.); Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Przeszczepienie*	<p>We wskazaniu ICD-10: C92.0: JGP²⁵: S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA; JGP: S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego.</p>
Quizartinib	Lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Sorafenib (Nexavar®)	<p>Program lekowy: Wskazania: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48) – załącznik B.3.; leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) – załącznik B.5.; leczenie raka nerki (ICD-10: C64) – załącznik B.10.; Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
Wenetoklaks (Venclyxto®)	<p>Program lekowy: Wskazania: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C91.1) – załącznik B.103.; Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>

*przeszczepienie autogenicznych komórek krwiotwórczych według katalogu JGP (S21) wykonuje się u chorych na szpiczaka mnogiego, z innymi określonymi postaciami chłoniaka nieziarniczego, u chorych ze stwardnieniem guzkowym (choroba Hodgkinga), czy w przypadku innych postaci rozlanych chłoniaków nieziarnicznych

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r., Katalog JGP, Zarządzenie Prezesa NFZ 2020

Ocenę sposobu finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na AML, wskazanych w analizowanych wytycznych klinicznych, przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 18 lutego 2021 r.*

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

26 [Redacted text block]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki badania ankietowego zostały zaprezentowane w załączniku (rozdział 9.1).

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba leczenia

Pomimo postępów w leczeniu nowotworów hematologicznych, rozwoju nowatorskich terapii celowanych i immunologicznych oraz poprawy opieki podtrzymującej, ogólny wynik leczenia dla chorych na AML pozostaje zły z powodu kilku czynników, takich jak: zwiększona częstość występowania w starszej populacji, zła odpowiedź na chemioterapię, wysokie wskaźniki nawrotów choroby oraz ograniczone skuteczne opcje leczenia u tego typu chorych. Spośród innych rodzajów białaczek AML ma najniższy pięcioletni wskaźnik przeżycia, dlatego też, prowadzone są badania mające na celu opracowanie nowych leków, które będą bardziej skuteczne oraz mniej toksyczne [Gürsoy 2014, Wiese 2018].

Głównym celem leczenia AML jest indukcja remisji i zapobieganie nawrotom. Konwencjonalna terapia polega na podawaniu środków cytotoksycznych. Terapia celowana to nowy rodzaj leczenia, w którym stosuje się leki skierowane przeciwko określonym nieprawidłowościom genetycznym lub innym związanym z klonowaniem komórek białaczkowych. Uważa się, że terapia ta zmniejsza toksyczność w zdrowych tkankach i zwiększa specyficzność względem docelowych komórek nowotworu złośliwego. Leczenie celowane zaburza określone szlaki molekularne, które są ważne dla powstania i/lub utrzymania fenotypu złośliwego w komórkach.

Identyfikacja konstytutywnie aktywnej formy FLT3 jako możliwego mechanizmu promującego progresję leukemogenezy sugeruje wykorzystanie tego receptora jako celu terapeutycznego, napędzając badania nad selektywnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej FLT3 [Grafone 2012].

Mutacja FLT3 występuje u około 30% chorych na AML. Do tej pory, chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3, doświadczali bardzo niekorzystnych rokowań dotyczących przeżycia. Zatwierdzenie środków ukierunkowanych na FLT3 spowodowało zmianę standardu postępowania w terapii tych chorych. W 2018 r. gilterytytib został zatwierdzony w USA jako pierwszy celowany lek dla chorych z nawrotową/oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 na podstawie wyników badania *ADMIRAL* fazy 3., w którym wykazano znacznie lepszą medianę całkowitego czasu przeżycia wynoszącą 9,3 miesiąca. Dotychczasowo, z powodu ograniczonych skutecznych opcji leczenia oraz obaw dotyczących ich tolerancji, około 11-40% chorych z nawrotową/oporną na leczenie AML z mutacją FLT3, otrzymywało BSC (zdefiniowaną jako brak aktywnej terapii ukierunkowanej na białaczkę). Szacowana mediana OS dla tych chorych wynosiła 2-3 miesiące, przy czym większość z nich (>90%) umierała w ciągu jednego roku [Zeidan 2019].

Tak jak wspomniano wcześniej, ponowne pojawienie się (nawrót) komórek z mutacją FLT3 jest uzależnione od szklaku sygnałowego receptora FLT3. Z tego powodu wydaje się być bardziej zasadne zastosowanie inhibitora FLT3 – szczególnie takiego, który odznacza się aktywnością przeciw obu wariantom mutacji – FLT3-ITD oraz TKD, jakim jest gilterytytib. Ogólna częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu inhibitorów FLT3 pierwszej generacji (np. midostauryny) w monoterapii mieści się w zakresie 0-3%, natomiast w przypadku inhibitorów drugiej generacji (np. gilterytytibu) w monoterapii odsetek ten jest o wiele wyższy i wynosi 20-40% [Sutamte汪gul 2018].

Terapia ostrej białaczki szpikowej związana jest z dużym obciążeniem chorego. Wymaga długotrwałej hospitalizacji, a stosowane leki mogą powodować ciężkie działania niepożądane. **Należy zauważyć, że obecnie w Polsce chorzy z mutacją FLT3 nie mają dostępu do żadnego leczenia celowanego molekularnie, a rokowanie w tej populacji chorych jest niekorzystne.**

Gilterytytib jako terapia celowana molekularnie, odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu nawrotowej lub odpornej na leczenie AML.

4. Interwencja – gilterytytib

Charakterystyka gilterytytibu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xospata®* [ChPL Xospata®] oraz na podstawie danych z Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [EMA Xospata®].

Produkt leczniczy Xospata® został dopuszczony do obrotu 19 września 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Europe B.V. Produkt leczniczy dostępny jest w postaci okrągłych, jasnożółtych tabletek powlekanych, z logo firmy oraz numerem „235” wytłoczonymi po tej samej stronie. Każda tabletkę powlekana zawiera 40 mg gilterytytibu (w postaci fumaranu).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Xospata®

Kod ATC²⁷	Gilterytytib należy do grupy leków przeciwnowotworowych (inhibitor kinaz białkowych); kod ATC: L01XE54.
Działanie leku	Fumaran gilterytytibu jest inhibitorem FLT3 i AXL. Gilterytytib hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i proliferację w komórkach z egzogenną ekspresją zmutowanych FLT3, w tym FLT3-ITD, FLT3-D835Y i FLT3-ITD-D835Y, a także indukuje apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją FLT3-ITD.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt Xospata® jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>) z mutacją FLT3 u dorosłych chorych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt Xospata® jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez. Należy je połykać w całości, popijając wodą i nie należy ich przełamywać ani rozkruszać.</p> <p>Przed przyjęciem gilterytytibu u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML należy potwierdzić mutację FMS-podobnej kinazy tyrozynowej 3 (FLT3, ang. <i>FMS-like tyrosine kinase 3</i>) (wewnątrzrandemowa duplikacja genu (ITD, ang. <i>internal tandem duplication</i>),) lub mutację w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. <i>tyrosine kinase domain</i>)) przy użyciu zwalidowanego testu.</p> <p>Podawanie produktu Xospata® można wznowić u chorych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Zalecana dawka początkowa to 120 mg gilterytytibu (trzy tabletki po 40 mg) raz na dobę.</p> <p>Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy chory nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia produktem Xospata® lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Odpowiedź na leczenie może być opóźniona, dlatego należy rozważyć kontynuowanie stosowania zalecanej dawki do 6 miesięcy, aby zapewnić czas na odpowiedź kliniczną.</p>

²⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>W przypadku braku odpowiedzi (chory nie osiągnął CRc – złożonej całkowitej remisji) po 4 miesiącach leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg (pięć tabletek po 40 mg) raz na dobę, jeżeli leczenie jest tolerowane lub uzasadnione klinicznie.</p> <p>Produkt Xospata® należy podawać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Jeśli dawka zostanie pominięta lub nie zostanie przyjęta o zwykłej porze, należy podać dawkę jak najszybciej tego samego dnia a chory powinien powrócić do zwykłego schematu dawkowania następnego dnia. Jeśli po podaniu dawki wystąpią wymioty, chorzy nie powinni przyjmować kolejnej dawki, tylko powinni powrócić do zwykłego schematu dawkowania następnego dnia.</p> <p><i>Modyfikacja dawki</i></p> <p>W przypadku podejrzenia zespołu różnicowania należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podać kortykosteroidy i rozpocząć monitorowanie hemodynamiczne; • przerwać stosowanie gilterytynibu, jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe utrzymują się przez ponad 48 godzin po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidów; • wznowić leczenie gilterytynibem, podając taką samą dawkę, gdy nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych zmniejszy się do stopnia 2* lub niższego. <p>Zaprzestać stosowania gilterytynibu gdy pojawią się objawy podmiotowe zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii.</p> <p>Kiedy odstęp QTc >500 ms należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwać stosowanie gilterytynibu; • wznowić leczenie gilterytynibem, podając zmniejszoną dawkę (80 mg lub 120 mg**), gdy odstęp QTc powróci do wartości w zakresie 30 ms wartości początkowej lub ≤480 ms. <p>Kiedy w 8. dniu pierwszego cyklu w badaniu EKG odstęp QTc większy się o więcej niż 30 ms to należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzić to w badaniu EKG w 9. dniu, a w przypadku potwierdzenia, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 80 mg lub 120mg**. <p>W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych zapalenia trzustki należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwać podawanie gilterytynibu aż do ustąpienia zapalenia trzustki • wznowić leczenie gilterytynibem, podając zmniejszoną dawkę (80mg lub 120mg**). <p>W przypadku wystąpienia innej toksyczności stopnia 3* lub wyższego, uznawanej za związaną z leczeniem należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwać stosowanie gilterytynibu aż do ustąpienia toksyczności lub zmniejszenia jej nasilenia do stopnia 1*; • wznowić leczenie gilterytynibem, podając zmniejszoną dawkę (80 mg lub 120 mg**). <p>W przypadku planowanego HSCT należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwać stosowanie gilterytynibu na jeden tydzień przed zastosowaniem leczenia kondycjonującego w HSCT; <p>leczenie można wznowić 30 dni po HSCT, jeśli nastąpiło wszczepienie, u chorego nie wystąpiła ostra postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (stopień ≥2) i znajdował się on w złożonej całkowitej remisji (CRc)***.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach programu lekowego: LECZENIE NAWROTOWEJ LUB OPORNEJ OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ GILTERYTYNIBEM (ICD-10 C92.0).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem Xospata® powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Xospata® może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym zespół różnicowania. Zespół różnicowania jest stanem, który dotyczy komórek krwi i może zagrażać życiu lub prowadzić do śmierci, jeśli nie będzie leczony w</p>

	<p>odpowiednim czasie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: gorączka, trudności z oddychaniem, wysypka, zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, szybki przyrost masy ciała, obrzęk rąk lub nóg.</p> <p>Zespół różnicowania może wystąpić w każdym momencie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia i już 2 dni po rozpoczęciu leczenia</p> <p>Choremu należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku oraz Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia, w 15. dniu, a następnie co miesiąc przez cały czas trwania leczenia należy ocenić badania biochemiczne krwi, w tym aktywność fosfokinazy kreatynowej.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia gilterytytibem, w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG).</p> <p>W przypadku podejrzenia zespołu różnicowania należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami wraz z monitorowaniem hemodynamicznym, aż do ustąpienia objawów podmiotowych. Jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe utrzymują się przez ponad 48 godzin po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidów, należy przerwać stosowanie produktu Xospata® do czasu ustąpienia ciężkiego nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych.</p> <p>W przypadku podejrzenia PRES, należy to potwierdzić radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej metodą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. <i>magnetic resonance imaging</i>).</p> <p>Należy badać i monitorować chorych, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące zapalenie trzustki.</p> <p>Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania gilterytytibu z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A i/lub P-gp (takimi jak, między innymi: worykonazol, itrakonazol, pozakonazol i klarytromycyna), ponieważ mogą one zwiększać ekspozycję na gilterytytib.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych, które nie hamują silnie aktywności CYP3A i/lub P-gp. W sytuacjach, gdy nie istnieją zadowalające alternatywy 6 terapeutyczne, chorych należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia toksyczności w trakcie podawania gilterytytibu.</p> <p>Gilterytytib może zmniejszyć działanie produktów leczniczych, dla których receptorem docelowym jest receptor 5HT_{2B} lub nieswoiste receptory sigma. Dlatego też należy unikać równoczesnego stosowania gilterytytibu z tymi produktami, chyba że jego stosowanie uznaje się za niezbędne dla chorego.</p> <p>Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: biegunka, zwiększenie aktywności ALAT, duszność, zwiększenie aktywności AspAT i niedociśnienie tętnicze. Inne, klinicznie istotne, ciężkie działania niepożądane obejmowały zespół różnicowania, wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt Xospata® nie jest finansowany ze środków publicznych.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Xospata®* oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 r.* [ChPL Xospata®]

*stopień 1 oznacza nasilenie „łagodne”, stopień 2 oznacza nasilenie „umiarkowane”, stopień 3 oznacza nasilenie „poważne”, stopień 4 oznacza nasilenie „zagrożające życiu”

**dawka dobową może być zmniejszona ze 120 mg do 80 mg lub z 200 mg do 120 mg

***złożona całkowita remisja (CRc) jest definiowana jako współczynnik remisji wszystkich całkowitych remisji, CRp (całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi (<100x10⁹/l)) i CRi (spełnione kryteria całkowitej remisji z wyjątkiem pełnej regeneracji hematologicznej, z utrzymującą się neutropenią <1 x 10⁹/l i całkowitą regeneracją płytek krwi lub bez niej)

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania gilterytynibu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla gilterytynibu²⁸ stosowanego we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 4 rekomendacje.

Lek	Organizacja ²⁹	Rok wydania
Xospata® (gilterytynib)	pCORD/CADTH	2020 [pCORD2020]
	HAS	2020 [HAS 2020]
	NICE	2020 [NICE 2020]
	SMC	2020 [SMC 2020]

*odnaleziono także rekomendację wydaną przez AWMSG w 2019 r., wskazującą na odrzucenie wniosku dot. stosowania GIL w populacji docelowej z powodu spełnienia kryteriów wykluczenia na podstawie dokumentu NICE [AWMSG 2019]

W kwietniu 2020 r. pCORD/CADTH wydała pozytywną warunkowo rekomendację dla produktu leczniczego Xospata® w leczeniu dorosłych chorych na AML z mutacją FLT3, u których doszło do nawrotu lub oporności na leczenie. Stwierdzono, że stosowanie gilterytynibu wiązało się z korzyścią kliniczną w porównaniu z chemioterapią ratunkową. Warunkami przyjęcia było poprawienie efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz przedstawienie wykonalności wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Xospata® (wpływ na budżet). W 2020 roku NICE opublikowała również pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania GIL w analizowanej populacji. W opinii NICE dowody kliniczne wskazują, że chorzy stosujący gilterytynib żyją dłużej w porównaniu z chorymi leczonymi chemioterapią ratunkową. Gilterytynib nie jest jednak zalecany po HSCT, ponieważ nie zidentyfikowano dowodów na dalsze korzyści kliniczne, jeśli chory ponownie rozpocznie leczenie gilterytynibem po HSCT.

²⁸nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

²⁹pCORD/CADTH, ang. *pan-Canadian Oncology Drug Review/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjski przegląd dot. leków onkologicznych/agencja oceny leków i technologii medycznych w Kanadzie/ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; AWMSG, ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych, HAS - fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

Również organizacje HAS i SMC bazując na udowodnionej w badaniu *ADMIRAL* wyższej skuteczności gilterytynibu względem chemioterapii ratunkowej w odniesieniu do czasu przeżycia chorych wydały pozytywną rekomendację dla gilterytynibu w leczeniu dorosłych chorych na AML z mutacją FLT3. Organizacja HAS wskazała na zastosowanie gilterytynibu jako leku pierwszego rzutu.

Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla gilterytytibu stosowanego u chorych z populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Xospata® (gilterytytib)	pCORD/CADTH 2020	Pozytywna warunkowo	Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FMS-podobną tyrozyny 3 (FLT3).	<p>Komitet Ekspertów <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> warunkowo zaleca refundację gilterytytibu w leczeniu dorosłych chorych na AML z mutacją FLT3, u których doszło do nawrotu lub oporności na leczenie, w przypadku spełnienia następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu; uwzględnienie wpływu refundacji gilterytytibu na budżet. <p>Uzasadnienie:</p> <p>Do leczenia kwalifikują się dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie AML, których status mutacji FLT3 potwierdzono w zatwierdzonym teście i którzy mają dobry stan ogólny.</p> <p>Leczenie gilterytytibem należy kontynuować tak długo, aż zaobserwuje się korzyść kliniczną lub do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. W przypadku braku progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności, leczenie można stosować przez co najmniej sześć miesięcy w celu ustalenia korzyści klinicznej (może wystąpić opóźnienie odpowiedzi klinicznej).</p> <p>Gilterytytib wykazuje kliniczną korzyść netto (opartą na klinicznie i statystycznie istotnej korzyści w całkowitym przeżyciu (OS) oraz przystępnym profilem toksyczności) w porównaniu z chemioterapią ratunkową. GIL oferuje większą szansę na powodzenie leczenia, jest również dodatkową opcją leczenia. Chorzy cenią opcję leczenia doustnego, chociaż w niektórych jurysdykcjach mogą pojawić się obawy dotyczące kosztów ponoszonych przez poszczególnych chorych i instytucje, które mogą potrzebować skorzystania z alternatywnych źródeł finansowania. Jednocześnie Komitet przyznał, że wpływ gilterytytibu na jakość życia chorych jest niepewny.</p> <p>Równocześnie stwierdzono, że gilterytytib nie jest efektywny kosztowo w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym lub chemioterapią ratunkową (azacytydyna, fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący kolonie granulocytów + idarubicyna (FLAG-IDA), mitoksantron + etopozyd + cytarabina (MEC), i niska dawka cytarabiny (LoDAC)). Komitet podkreślił również, że potencjalny wpływ leczenia gilterytytibem na budżet może być niedoszacowany.</p>
	HAS 2020	Pozytywna		Gilterytytib otrzymał pozytywną opinię dot. refundacji w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Biorąc pod uwagę udowodnioną, wyższą skuteczność gilterytytynu w monoterapii względem chemioterapii ratunkowej w odniesieniu do czasu przeżycia chorych, produkt leczniczy Xospata® jest lekiem pierwszego rzutu dla chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3.</p> <p>Komitet podkreślił jednak, że brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania gilterytytynu w III. oraz kolejnych liniach leczenia, a wśród chorych z mutacją genu FLT3-TKD, chorych wynikiem w skali ECOG>1 oraz chorych leczonych inhibitorami FLT3 w I linii leczenia dane są ograniczone. Ponadto nie można ocenić użyteczności leczenia podtrzymującego za pomocą gilterytytynu po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>
	NICE 2020	Pozytywna		<p>Gilterytytib jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3. W opinii NICE nie należy stosować gilterytytynu w ramach leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka szpikowa z mutacją FLT3 jest zwykle leczona za pomocą chemioterapii ratunkowej (rodzaj chemioterapii oferowanej, gdy pierwszy cykl chemioterapii nie zadziałał lub odnotowano nawrót choroby). Leczenie gilterytytibem stanowi istotną korzyść dla jakości życia chorych.</p> <p>Dowody kliniczne wskazują, że chorzy stosujący gilterytytib żyją dłużej w porównaniu z chorymi leczonymi chemioterapią ratunkową. Istnieje jednak znaczna niepewność co do długoterminowego przeżycia chorych, szczególnie po przeszczepieniu komórek macierzystych. Nie zidentyfikowano solidnych dowodów na dalsze korzyści, jeśli chory ponownie rozpocznie leczenie gilterytytibem po HSCT.</p> <p>Gilterytytib spełnia kryteria NICE dotyczące leczenia przedłużającego życie pod koniec życia, dlatego jest zalecany jako opcja terapeutyczna dla chorych z nawracającą lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3. Jeśli chorego poddano HSCT, nie należy wznawiać leczenia gilterytytibem.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	SMC 2020	Pozytywna		<p>Szkockie Konsorcjum ds. Leków zaakceptowało stosowanie gilterytynibu w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dowody kliniczne z otwartego badania fazy III wskazują, że stosowanie gilterytynibu wpływa na poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią ratunkową wśród chorych z nawracającą lub oporną na leczenie AML z mutacją genu FLT3. Ponadto na podstawie badania <i>ADMIRAL</i> udowodniono, że terapia GIL skutkuje istotną poprawą wskaźników takich jak: całkowita remisja (CR) i częściowa remisja (PR) w porównaniu do chemioterapii ratunkowej. Analizy w podgrupach wskazuje na spójny efekt leczenia w odniesieniu do kilku czynników prognostycznych m.in. wiek, odpowiedź na leczenie w I linii i kwalifikacja do chemioterapii niskiej i wysokiej intensywności.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji³⁰ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które dotyczyły finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Przedstawiono rekomendacje dotyczące chorych na ostrą białaczkę szpikową ogółem, jak i chorych na AML z ekspresją antygenu FLT3. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych wydanych dla gilterytyribu, niezależnie od wskazania.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Wenetoklaks	Opinia Prezesa AOTMiT	2020 [Opinia AOTMiT Venclyxto® 2020]
Klofarabina	Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [Opinia AOTMiT Evoltra® 2019]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP klofarabina 2014]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP klofarabina 2014a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP klofarabina 2013]
Midostauryna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [RP Rydapt® 2019]
	Opinia Prezesa AOTMiT	2018 [Opinia AOTMiT Rydapt® 2018]
Gemtuzumab ozogamycyny	Opinia Prezesa AOTMiT	2018 [Opinia AOTMiT Mylotarg® 2018]
	Opinia Rady Przejrzystości	2018 [ORP Mylotarg® 2018]
Sorafenib	Opinia Prezesa AOTMiT	2017 [Opinia AOTMiT Nexavar® 2017]
Mitoksantron	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [RP Mitoksantron-Ebewe® 2015]
	Opinia Rady Przejrzystości	2015 [ORP mitoksantron 2015]
Dokсорubicyna liposomalna pegylowana	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP dokсорubicyna 2014]
Tiotepa	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP tiotepa 2014]

³⁰ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Topotekan	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP topotekan 2014]
Winorelbina	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [RP winorelbina 2014]
Azacytydyna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [RP Vidaza® 2017]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP Vidaza® 2013]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP azacytydyna 2013a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP azacytydyna 2013b]
Dazatynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2011 [RP azacytydyna 2011]
Dazatynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP dazatynib 2013]
Imatynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP imatynib 2013]

Łącznie odnaleziono 23 dokumenty wydane przez AOTMiT, dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (w tym dotyczące AML z mutacją FLT3). Spośród odnalezionych rekomendacji/opinii 9 było negatywnych, 13 pozytywnych oraz 1 pozytywna warunkowo. Odnaleziono 6 dokumentów dotyczących terapii stosowanych w populacji chorych na AML z mutacją FLT3 (3 decyzje były negatywne oraz 3 pozytywnie).

W 2020 roku opublikowano pozytywną opinię Prezesa AOTMiT dotyczącą finansowania produktu leczniczego Venclyxto® w leczeniu AML. Opinia dotyczy finansowania leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Odnaleziono negatywną opinię Prezesa AOTMiT z 2019 r., wydaną dla produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (mieloblastyczną) FLT3+ NPM1+. Opinia ta dotyczyła finansowania leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych i została podjęta w oparciu o brak adekwatnych badań klinicznych, brak wykazania w wystarczającym stopniu przewagi korzyści nad ryzykiem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Evoltra®, jak również dostępność tańszej technologii alternatywnej (sorafenib), dostępnej w ramach RDTL. Odnaleziono również rekomendacje Prezesa AOTMiT z 2013 oraz 2014 roku dotyczącą braku zasadności usunięcia klofarabiny z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej w rozpoznaniu ostrej białaczki szpikowej, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

W 2019 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą midostauryny (produkt leczniczy Rydapt®) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”. Opinię umotywowano wyższą skutecznością midostauryny względem leczenia standardowego. Rok wcześniej opublikowano pozytywną opinię AOTMiT dotyczącą stosowania produktu leczniczego Rydapt® w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej u chorych na ostrą białaczkę szpikową NPM1+ FLT3+, którzy są kandydatami do przeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

W 2018 r. AOTMiT wydał negatywną opinię dla produktu leczniczego Mylotarg® (gemtuzumabu ozogamycyny) dotyczącą finansowania GO w terapii chorych na ostrą białaczkę szpikową FLT3+ z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chemioterapii reindukcyjnej CLAG-M w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Powodem wydania negatywnej opinii był brak w pełni adekwatnych badań klinicznych oraz odpowiednich zaleceń wydanych przez europejskie i polskie organizacje opracowujące wytyczne kliniczne dot. stosowania gemtuzumabu ozogamycyny w populacji chorych z oporną na leczenie/w nawrocie ostrej białaczki szpikowej FLT3+.

Pozytywną opinię AOTMiT opublikowano także dla sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar®) w 2017 r. w leczeniu chorych na ostrą białaczkę mieloblastyczną FLT3+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.³¹

W 2015 r. opublikowano negatywną Opinię Rady Przejrzystości dotyczącą finansowania mitoksantronu m.in. w leczeniu chorych na AML. Powodem był brak wykazania istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie przy stosowaniu schematów leczenia z mitoksantronem oraz bez niego.

W 2014 r. Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dot. stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u chorych na AML oraz pozytywne rekomendacje dotyczące: tiotepy, topotekanu oraz winorelbiny w tej grupie chorych. Negatywną decyzję uzasadniono, brakiem odnalezienia dowodów naukowych, rekomendacji lub wytycznych klinicznych wskazujących na zasadność stosowania leku w analizowanej populacji chorych. Pozytywne

³¹ Sorafenib nie jest rozważany jako komparator w niniejszej analizie, ponieważ nie został wskazany w badaniu ankietowym wśród ekspertów klinicznych. Ponadto ratunkowy dostęp do technologii lekowej jest stosowany dopiero po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych.

rekomendacje uzasadniono odnalezieniem badań sugerujących skuteczność tiotepy, topotekanu oraz winorelbiny w kolejnych liniach leczenia chorych z oporną na wcześniejsze leczenie lub nawrotową ostrą postacią białaczki szpikowej.

Odnaleziono także pięć rekomendacji AOTMiT wydanych dla azacytydyny (z 2017 r., 2013 r. oraz 2011 r.). W 2013 r. wydano pozytywną warunkowo rekomendację dot. zastosowania produktu leczniczego Vidaza® u dorosłych chorych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych m.in. z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. W 2013 r. i 2011 r. Prezes Agencji wydał także pozytywne rekomendacje, w których nie zalecił usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych azacytydyny stosowanej w rozpoczynaniach zakwalifikowanych m.in. do kodu ICD-10: C92.0 (AML), stosowanej w ramach programu chemioterapii niestandardowej. W 2017 roku Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dotyczącą refundacji dla leku Vidaza® we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO. Jako uzasadnienie podano brak wykazania statystycznie istotnych różnic między wnioskowaną interwencją a terapią standardową w zakresie przeżycia całkowitego oraz brak efektywności kosztowej.

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

Szczegółowy opis odnalezionych publikacji AOTMiT zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Wenetoklaks	Opinia Prezesa AOTMiT 2020	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) za zasadne.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Ostra białaczka mieloblastyczna, szpikowa (AML – ang. acute myeloid leukemia) 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 hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. r.ż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).</p> <p>Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące, odpowiedź całkowitą uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Bezpośrednią przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.</p> <p>Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach aktualnie zarejestrowanych w EMA. Natomiast w listopadzie 2018 FDA w trybie przyspieszonym zatwierdziła stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z azacytydyną lub decytabiną lub małą dawką cytarabiny w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki szpikowej u dorosłych w wieku 75 lat lub starszych lub z chorobami współistniejącymi, które wykluczają</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>stosowanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej. FDA oparło rejestrację na dwóch wyżej przytoczonych badaniach.</p> <p>Kontynuacja zatwierdzenia tego wskazania przez FDA, może zależeć od weryfikacji i opisu korzyści klinicznych w badaniach potwierdzających. Aktualnie prowadzone są dwa randomizowane badania 3 fazy, oceniające wenetoklaks w połączeniu z azacytydyną lub małą dawką cytarabiny z oceną przeżycia całkowitego jako głównego punktu końcowego.</p> <p>Należy również wskazać, iż European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 wskazuje na możliwość dodania wenetoklaksu do HMA lub LDA w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.</p> <p>Mając na względzie wszystkie z powyżej przytoczonych argumentów oraz niezaspokojoną potrzebę medyczną w zdefiniowanej zleceniem populacji, należy uznać za zasadne finansowanie wenetoklaksu w ostrej białaczce szpikowej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>.</p>
Klofarabina	Opinia Prezesa AOTMiT 2019	Negatywna	Dorośli chorzy na ostrą białaczkę szpikową (mieloblastyczną) FLT3+ NPM1+	<p>AOTMiT opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u chorych dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie: Nie odnaleziono randomizowanych badań w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji. Odnaleziono jedynie wyodrębnione wyniki w badaniu retrospektywnym <i>Molteni 2017</i>, jednak dotyczą tylko dwóch pacjentów (żaden z pacjentów nie odpowiedział na leczenie klofarabiną (CLO), progresja choroby nastąpiła po 17 i 106 dniach, natomiast zgony po 53 i 120 dniach).</p> <p>Wyniki pozostałych odnalezionych badań dotyczących szerszej populacji niż wnioskowana wskazują na skuteczność stosowania CLO w leczeniu opornej na leczenie i nawrotowej AML w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, natomiast na brak wpływu na przeżycie całkowite pacjentów.</p> <p>W odnalezionych najnowszych wytycznych klinicznych <i>NCCN 2019</i>, w których odniesiono się do stosowania klofarabiny usytuowano ją w ramach terapii agresywnej po nawrocie choroby.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C92.0 ostra białaczka szpikowa.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Dostępne dowody naukowe oraz opinia jednego z dwóch ekspertów wskazują na potencjalną skuteczność terapii klofarabiną w II linii leczenia ostrej białaczki szpikowej, co wykazano w kilku badaniach u dzieci z AML, jak również u dorosłych z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji leczenia. Są zatem argumenty przemawiające za tym, że lek powinien być dostępny w przypadkach opornych na inne leczenie.</p> <p>Lek może być skuteczny w ramach leczenia kondycjonującego/przygotowawczego, przed przeszczepem alogenicznym.</p> <p>Z uwagi na bardzo wysoki koszt terapii oraz ograniczone efekty zdrowotne w porównaniu do opcji terapeutycznej (klofarabina w skojarzeniu z cytarabiną w porównaniu do cytarabiny), wyniki analizy ekonomicznej wskazują na nieefektywność kosztową terapii.</p> <p>Cena klofarabiny nie powinna wynosić więcej niż 539,43 zł (urzędowa cena zbytu) za opakowanie leku 1mg/ml, fiolka 20 ml., tj, cena progowa oszacowana względem obowiązującego progu opłacalności z perspektywy płatnika publicznego.</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, podtrzymuje zdanie z Rekomendacji nr 137/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych³² w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0., które jest zgodne ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 214/2013 i nr 80/2014 w tej sprawie. Prezes uznał wówczas za zasadne refundowanie klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej do momentu podjęcia decyzji o utworzeniu programu lekowego obejmującego podanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.</p> <p>Odnalezione dowody naukowe wskazują, iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, wiąże się z uzyskaniem u części pacjentów korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie pod postacią całkowitej remisji.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego klofarabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.</p> <p>Uzasadnienie: Odnalezione dowody naukowe wskazują, iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiąże się z uzyskaniem korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (całkowita remisja). Dodatkowo lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej.</p> <p>Docelowo zasadne wydaje się utworzeniu programu lekowego obejmującego podanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.</p>

³² tj. Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Midostauryna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2019	Pozytywna	Nowozdiagnozowani chorzy na ostrą białaczkę szpikową z mutacją genu FLT3	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych midostauryny we wskazaniu ostra białaczka szpikowa u chorych nowodiagnostowanych z mutacją genu FLT3.</p> <p>Uzasadnienie: Midostauryna (MIDO) miałaby być stosowana w skojarzeniu z aktualnie finansowanymi substancjami: w terapii indukującej ze schematem daunorubicyna + cytarabina (DA); w leczeniu konsolidującym z wysokodawkową cytarabiną (HD AraC), zaś w terapii podtrzymującej w monoterapii. Przeprowadzona analiza kliniczna opierała się na jednym randomizowanym badaniu <i>RATIFY</i>, w którym oceniano skuteczność wnioskowanej technologii w skojarzeniu ze schematem DA/HD AraC względem placebo + DA/HD AraC. Wnioski płynące z badania wskazują na możliwe efekty terapeutyczne w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, czy też przeżycia wolnego od zdarzeń. W zakresie bezpieczeństwa dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Istotny statystycznie wzrost ryzyka (w grupie stosującej midostaurynę) odnotowano jedynie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia obejmujących anemię, wysypkę/łuszczenie się skóry.</p> <p>Analiza kliniczna charakteryzuje się ograniczeniami związanymi m.in. z brakiem oceny jakości życia pacjentów, jak również faktem, że badanie nie obejmowało pacjentów powyżej 60. r.ż., którzy w rzeczywistej praktyce stanowić mogą znaczącą część pacjentów kwalifikujących się do leczenia midostauryną.</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności wskazuje jednak, że technologia wnioskowana jest użyteczna kosztowo przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
	Opinia Prezesa AOTMiT 2018	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową NPM1+ FLT3+, którzy są kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego	<p>AOTMiT opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Rydapt® (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa, za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rydapt® (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Odnaleziono trwające (planowane zakończenie w 2020 r.) jednoramiennie badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z AML z FLT3+, w którym jednocześnie wskazano odsetek pacjentów z NPM1+ (62%). W ramach tego badania w fazie indukcji pacjenci otrzymali: daunorubicyna 60 mg/m² (d1-3), cytarabina 200 mg/m² (d1-7), midostauryna 50 mg od 8 dnia do 48h przed kolejnym cyklem chemioterapii. Natomiast w fazie konsolidacji pacjenci poddawani byli allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Jeśli allo-HSCT było nieodpowiednie, pacjenci otrzymali trzy cykle wysokiej dawki cytarabiny dopasowane do wieku z midostauryną od dnia szóstego.</p> <p>Aktualnie wyniki z tego badania są dostępne jedynie w ramach abstraktu konferencyjnego <i>Schlenk 2015</i>. Publikacja ta wskazuje, że po pierwszym cyklu całkowitą remisję uzyskano u 58,5% pacjentów, częściową u 20,4%. Chorobę oporną na leczenie miało 15% pacjentów, a 6,1% zmarło. Drugi cykl indukcyjny otrzymało 34 pacjentów. Ostatecznie remisję całkowitą uzyskało 75% pacjentów, a 7,5% zmarło. 94 pacjentów przeszło allo-HSCT, w tym 85 po pierwszej całkowitej remisji. Łączny odsetek wznów i zgonów u pacjentów po allo-HSCT wyniósł po 12 miesiącach 9,2% i 19,5%.</p> <p>W publikacji <i>Schlenk 2015</i> raportowano, że najczęstsze zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia podczas pierwszego cyklu indukcyjnego dotyczyły przewodu pokarmowego (n=34) lub infekcji (n=81). U 55% pacjentów podawanie midostauryny zostało przerwane, wstrzymane lub zmniejszono dawkę. 4 zdarzenia niepożądane stopnia 3/4. powiązano z podawaniem midostauryny.</p> <p>Odnaleziono wytyczne kliniczne <i>National Comprehensive Cancer Network 2017</i> rekomendują zastosowanie midostauryny w leczeniu indukcyjnym, reindukcyjnym oraz konsolidującym (schemat: cytarabina + daunorubicyna + midostauryna).</p>
Gemtuzumab ozogamycyny	Opinia Prezesa AOTMiT 2018	Negatywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową FLT3+ z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chemioterapii reindukcyjnej CLAG-M	<p>AOTMiT opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyn) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych gemtuzumab ozogamycyn we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chth reindukcyjnej CLAG-M.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu problemowi. W przeglądzie odnaleziono 2 jednoramienne badania obserwacyjne: <i>Pilorge 2014</i> (24 pacjentów), <i>Taksin 2007</i> (57 pacjentów). W badaniu <i>Pilorge 2014</i> odpowiedź na leczenie (u pacjentów leczonych schematem cytarabina + gemtuzumab ozogamycyny) zaobserwowano u 75% pacjentów, a 2-letnie przeżycie u 51% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 34 miesiące. W badaniu <i>Taksin 2007</i> odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 33% pacjentów. Spośród tych pacjentów, u 11 wystąpił nawrót choroby, a 9 osób zmarło. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,4 miesiąca.</p> <p>Jednakże interpretując powyższe wyniki należy mieć na względzie fakt iż, odsetek pacjentów z FLT3+ w badaniu <i>Pilorge 2014</i> to niecałe 21%, a gemtuzumab ozogamycyny był stosowany w skojarzeniu z cytarabiną, a nie tak jak jest w zleceniu z sorafenibem. Natomiast w publikacji <i>Taksin 2007</i> nie podano informacji, czy w badaniu uczestniczyli chorzy z FLT3+.</p> <p>Wytyczne europejskie i polskie nie określają postępowania terapeutycznego u pacjentów z oporną na leczenie/ w nawrocie ostrej białaczki szpikowej FLT3+. Jedynie wytyczne The National Comprehensive Cancer Network wskazują na możliwość zastosowania 5-azacytydyny lub decytabiny i sorafenibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie, bądź opornej na leczenie.</p> <p>Mając na względzie opinie Rady, wytyczne kliniczne oraz fakt, iż brak jest badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo terapii gemtuzumabem ozogamycyny skojarzonym z sorafenibem w populacji pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną FLT3+ (ICD-10 C92.0) z wczesnym nawrotem choroby Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie wnioskowanej interwencji.</p>
	Opinia Rady Przejrzystości 2018	Negatywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową FLT3+	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyn) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0).</p> <p>Uzasadnienie: Brak randomizowanych badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu problemowi, brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii gemtuzumabem ozogamycyny skojarzonym z sorafenibem w populacji pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną FLT3+ (ICD-10 C92.0), z wczesnym nawrotem choroby. Odnaleziono jedno</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>jednoramiennie, badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z AML z FLT3+. Należy zwrócić uwagę, że jedynie 20,8% pacjentów miało FLT3+, a wyniki podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Ponadto w badaniu produkt Mylotarg® podawany był w skojarzeniu cytarabiną, a nie, jak we wniosku, z sorafenibem. Ponadto odnaleziono badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo gemtuzumabu w terapii indukcyjnej u pacjentów z pierwszym nawrotem choroby. Nie podano informacji, czy w badaniu tym uczestniczyli pacjenci z FLT3+. [...]</p> <p>Z dodatkowych informacji o stanie zdrowia wynika, że pacjent jest „z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chth reindukcyjnej CLAG-M” ponadto terapia produktem Mylotarg ma być prowadzona w skojarzeniu z sorafenibem. Natomiast zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Mylotarg® w skojarzeniu daunorubicyną i cytarabiną, wskazany jest do stosowania u pacjentów z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33. W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu Mylotarg. Brak możliwości oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania. [...]</p> <p>Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej (brak opinii ekspertów), nie jest możliwe oszacowanie wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Mylotarg we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Wytyczne europejskie i polskie nie określają postępowania terapeutycznego u pacjentów z oporną na leczenie/ w nawrocie AML FLT3+. Jedynie wytyczne NCCN wskazują na możliwość zastosowania 5-azacytydyny lub decytabiny i sorafenibu w leczeniu pacjentów AML z FLT3-ITD. po nawrocie/wznowie AML, bądź AML opornej na leczenie.</p>
Sorafenib	Opinia Prezesa AOTMiT 2017	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę mieloblastyczną FLT3+	<p>AOTMiT opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar® (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie: W największym odnalezionym badaniu (wzięło w nim udział 43 pacjentów) odpowiedź na leczenie uzyskało łącznie 46% pacjentów (w tym 16% odpowiedź całkowitą). Mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich uczestników badania wyniosła 6,2 miesiąca, a mediana okresu przeżycia bez wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,8 miesiąca.</p> <p>Nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii. Słabej jakości dowody naukowe</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>pochodzące przede wszystkim z opisów małych serii chorych wskazują na możliwość uzyskania remisji u części leczonych – ich odsetek na podstawie przedstawionych danych jest trudny do miarodajnego oszacowania. Jednakże należy mieć na uwadze fakt, że wnioskowane wskazanie jest pozarejestrycyjne.</p> <p>Odnalezione wytyczne <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017</i> rekomendują zastosowanie połączenia 5-azacytydyny lub decytabiny + sorafenibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie, bądź ostrą białaczką mieloblastyczną oporną na leczenie. Wytyczne podkreślają, że jest to terapia ratunkowa. Zaznaczają również, że obecnie trwają badania kliniczne nad zastosowaniem azacytydyny i infuzji limfocytów dawcy w terapii ratunkowej po nawrocie ostrej białaczki szpikowej po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.</p>
Mitoksantron	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2015	Negatywna	M.in. chorzy na ostrą białaczkę nieлимfocytową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Mitoksantron-Ebewe®, Mitoksantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy, ostra białaczka nieлимfocytowa, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego na proponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, warunki finansowania świadczenia oraz aktualne uwarunkowania organizacji udzielania świadczeń z wykorzystaniem substancji czynnej mitoksantron, nie znajduje uzasadnienia za finansowaniem wnioskowanej technologii na proponowanych warunkach.</p> <p>Ocena efektywności klinicznej we wskazaniach onkologicznych sugeruje porównywalną skuteczność kliniczną mitoksantronu z alternatywnymi technologiami medycznymi, ale jednocześnie wskazuje na gorszy profil bezpieczeństwa. U pacjentów przyjmujących schematy leczenia zawierające mitoksantron w terapii chłoniaka nieziarniczego, występowało wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia, trombocytopenii 3 i 4 stopnia. Natomiast w badaniu dotyczącym ostrej białaczki nieлимfocytowej odnotowano wyższy odsetek pacjentów utraconych z leczenia/badania z powodu toksyczności schematu zawierającego wnioskowaną substancję.</p> <p>W każdym z porównań, gdzie użyto analizy minimalizacji kosztów, schemat zawierający mitoksantron był droższy od komparatora.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy dotycząca wskazań onkologicznych wskazuje oszczędności. Jednakże w sytuacji, gdy uwzględniona zostanie realna</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>cena zbytu netto mitoksantronu dostępnego w ramach importu docelowego i zweryfikowana zostanie wycena świadczenia, w ramach którego lek jest rozliczany „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg”, to pozytywna decyzja refundacyjna wiązać się będzie ze wzrostem wydatków ze strony płatnika publicznego.</p> <p>Wobec gorszego profilu bezpieczeństwa, wyższych kosztów terapii niż alternatywne technologie medyczne oraz wyższej ceny zbytu netto w porównaniu do mitoksantronu dostępnego w ramach importu docelowego, nie znajduje się przesłanek za refundacją wnioskowanej technologii [...].</p>
	Opinia Rady Przejrzystości 2015	Negatywna	M.in. chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadną dalszą refundację leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniach określonych kodami ICD-10, m.in. w ostrej białaczce szpikowej (C92.0).</p> <p>Uzasadnienie: Rada Przejrzystości uważa za niezasadną refundację substancji czynnej mitoxantron w w/w rozpoznaniach wg ICD w ramach katalogu chemioterapii. W dostępnych opracowaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie przy stosowaniu schematów leczenia z mitoksantronem oraz bez niego, poza wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii, czy też trombocytopenii.</p>
Dokсорubicyna liposomalna pegylowana	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Negatywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Nie odnaleziono dowodów naukowych, rekomendacji lub wytycznych klinicznych wskazujących na zasadność stosowania dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w ostrej białaczce szpikowej.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie antybiotyków antracyklinowych (w tym dokсорubicyny), w kombinacji z cytarabiną, bez sprecyzowania postaci leku.</p>
Tiotepa	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie tiotepy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p>

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

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Winorelbina	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Konsultanta Krajowego ds. hematologii dziecięcej, w III linii leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zaleca się zastosowanie winorelbiny.</p> <p>Odnalezione badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (dowody naukowe słabej jakości), sugerują skuteczność winorelbiny w kolejnych liniach leczenia chorych z oporną na wcześniejsze leczenie lub nawrotową ostrą postacią białaczki szpikowej, przede wszystkim w populacji dzieci i młodych dorosłych.</p> <p>Lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej w przypadku wyczerpania innych zalecanych opcji terapeutycznych.</p> <p>Docelowo należy rozważyć umieszczenie leku w katalogu chemioterapii standardowej w kolejnych liniach leczenia ostrej białaczki szpikowej.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną winorelbina, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.</p>
Azacytydyna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2017	Negatywna	Dorośli chorzy z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza® 25 mg/ml (azacytydyna) wskazaniu ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Przedstawione dowody naukowe wskazują, że wnioskowana interwencja względem terapii standardowej (CCR – ang. <i>conventional care regimen</i>) nie wykazała różnic statystycznie istotnych dla takich punktów końcowych jak: przeżycie całkowite; całkowita remisja; częściowa remisja; brak potwierdzonej ostrej białaczki szpikowej; przeżycie wolne od zdarzeń; przeżycie wolne od nawrotu. Wykazano natomiast niższą o 65% szansę uzyskania całkowitej remisji cytogenetycznej w co najmniej 20 metafazach (iloraz szans wynosił 0,35 [95% CI: 0,12; 0,99]). Jedynym punktem końcowym, w którym wnioskowana interwencja</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność była niekompletna remisja morfologiczna (iloraz szans wynosił 2,70 [95% CI: 1,17; 6,26]).</p> <p>Jednakże należy wskazać, że analiza przeprowadzona według stratyfikowanych grup wykazała, że mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących azacytydynę była wyższa w porównaniu z grupą pacjentów wstępnie otrzymujących najlepsze leczenie wspomagające. Podobnie u chorych, którzy byli preselekcjonowani do niskich dawek chemioterapii (LDC), a ostatecznie otrzymywali azacytydynę, odnotowano wyższy wskaźnik przeżycia całkowitego w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie LDC. Natomiast wśród chorych preselekcjonowanych do intensywnej chemioterapii, wyniki w grupach interwencji i komparatora były zbliżone.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy wnioskowana technologia po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka jest kosztowo efektywna. Jednakże w ramach modelu założono, że populacja docelowa to populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Vidaza®, które jest znacznie szersze niż wnioskowane (obejmuje również zespoły mielodysplastyczne, przewlekłą białaczkę mielomonocytową). Wybór takiej populacji jest spójny w obrębie wszystkich przygotowanych przez wnioskodawcę analiz, jednak jest niezgodny z wskazaniem z wniosku refundacyjnego, które obejmuje tylko, i wyłącznie pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów. Dlatego też w ramach obliczeń własnych Agencji dostosowano model wnioskodawcy, aby jak najlepiej pokrywał się z rzeczywistością płatnika. Uzyskany w ten sposób ICUR nawet po uwzględnieniu RSS był wyższy od aktualnego prognozy opłacalności.</p> <p>Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje, że omawiany lek spowoduje zwiększenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego (bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka) w pierwszym roku o 14,03 mln PLN, a w drugim o 19,26 mln PLN. Jednakże podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt iż wielkość populacji oszacowana przez wnioskodawcę została zawężona do pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Jako populację docelową, zgodną z treścią wniosku refundacyjnego, należałoby przyjąć populację dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku, która została oszacowana przez wnioskodawcę na ok. 350 pacjentów w każdym z analizowanych lat. Uwzględnienie większej populacji powoduje wzrost wyników analizy o ok. 60%</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				(zarówno z uwzględnieniem jak i bez proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne były negatywne. Zwrócono uwagę na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego oraz brak efektywności kosztowej.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych m.in. z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania azacytydyny w leczeniu dorosłych chorych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku bez choroby mieloproliferacyjnej, a także ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że azacytydyna (produkt leczniczy Vidaza®) wykazuje skuteczność kliniczną w ww. wskazaniach, w zakresie całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz istotnie wydłuża przeżycie we wszystkich wskazaniach. Ponadto, dla subpopulacji pacjentów z AML istnieją dowody wskazujące, że terapia azacytydyną względem chemioterapii standardowej i najlepszego leczenia wspomagającego istotnie statystycznie wydłuża medianę przeżycia całkowitego. Biorąc pod uwagę rokowania dla chorych dotkniętych zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową oraz ostrą białaczką szpikową, a także skuteczność ocenianej terapii, lek powinien być finansowany ze środków publicznych. Warunkiem refundacji leku na dotychczasowych zasadach powinno być obniżenie jego ceny do ceny progowej, wskazanej w analizie kosztów-użyteczności.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Pozytywna	Dorośli chorzy, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych m.in. z	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna) we wskazaniu leczenie dorosłych chorych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym, przewlekłą białaczką

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją	<p>mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują na udowodnioną skuteczność terapii i akceptowalny profil bezpieczeństwa leku. Zgodnie przedstawionymi wynikami badań, zastosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużało medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów, względem konwencjonalnych schematów leczenia, tj. najlepszego leczenia wspomagającego, cytarabiny w małej dawce, intensywnej chemioterapii.</p> <p>Dodatkowo wykazano istotną statystycznie przewagę terapii w grupie stosującej azacytydynę w porównaniu do osób leczonych konwencjonalnie w odniesieniu do punktów końcowych takich jak: transformacja w ostrą białaczkę szpikową, uzyskanie odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, jakiegokolwiek oraz ogólnej poprawy parametrów hematologicznych).</p> <p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje na opłacalność ocenianej terapii względem wszystkich rozpatrywanych schematów. [...] przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji wskazuje na zasadność wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu progu efektywności kosztowej.</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Pozytywna	M.in. chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia, obejmującego podawanie azacytydyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C92.0, C92.7, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, z wyłączeniem wskazań rejestracyjnych.</p> <p>Jednocześnie, Prezes uważa za zasadne usunięcie świadczenia, obejmującego podawanie azacytydyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów ICD-10: C92, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za zasadne dalsze finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie azacytydyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów ICD-10: C92.0; C92.7 z wyłączeniem wskazań rejestracyjnych.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje międzynarodowe wskazują, że stosowanie azacytydyny może przynosić istotne korzyści kliniczne u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), szczególnie w przypadku AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. Powyższe zostało podkreślone we wcześniej wydanych przez AOTM dokumentach w przedmiotowej sprawie.</p> <p>Dodatkowe odnalezione badania, w tym badania rejestrowe oceniające skuteczność praktyczną stosowania leku, potwierdzają, że azacytydyna jest skuteczną terapią u pacjentów z AML przede wszystkim w odniesieniu do całkowitego odsetka uzyskanych odpowiedzi. Terapia azacytydyną może być również skuteczną terapią o akceptowalnym poziomie toksyczności u pacjentów, którzy przeszli allogeniczny HSCT oraz u wcześniej leczonych starszych pacjentów z >30% blastów, dla których dostępne opcje leczenia są ograniczone.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do sugestii zawartej w stanowisku Rady Przejrzystości, iż koszt terapii azacytydyną nie powinien przekraczać przyjętego w Polsce progu opłacalności.</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2011	Pozytywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p>
Dazatynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Negatywna	Chorzy na ostrą białaczkę szpikową.	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych w postaci opracowań wtórnych oraz artykułów poglądowych można wnioskować o potencjalnej aktywności dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Aktualnie prowadzone są badania I lub II fazy w tym kierunku, ale ich wyniki nie są</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>jeszcze dostępne. Dane z już zakończonych badań II fazy nie wykazały znaczącej efektywności dazatynibu w powyższym wskazaniu, a podawanie leku wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.</p> <p>Dodatkowo żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie zaleca podawania dazatynibu w ostrej białaczce szpikowej. Brak jest także rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dazatynibu w tym wskazaniu.</p>
Imatynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Negatywna	M.in. chorzy na ostrą białaczkę szpikową	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: D 47.1; D 72.1.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w przypadku większości wskazań określonych zleceniem Ministra Zdrowia brak jest dowodów naukowych bądź dowody te są bardzo słabej jakości, oparte na opisach pojedynczych przypadków, często z wnioskami wykluczającymi się wzajemnie. W odniesieniu do odnalezionych rekomendacji międzynarodowych instytucji i towarzystw, także one nie reprezentują spójnego stanowiska w kwestii finansowania imatynibu w ocenianych wskazaniach.</p> <p>Jedynie w rozpoznaniach ICD-10 D47.1 u pacjentów z rearanżacją genu PDGFRB oraz D72.1, pomimo bardzo ograniczonych danych wydaje się, że pacjenci mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania imatynibu.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Jak przedstawiono wcześniej, leczenie chorych na AML nie jest oparte o jeden schemat terapeutyczny, a uzależnione jest od wielu czynników (m.in. wieku chorego). Najczęściej jednak w celu indukcji remisji stosuje się tzw. schemat „7 + 3”, tj. cytarabina stosowana w dniach 1.-7. w skojarzeniu z antybiotykiem antracyklinowym (daunorubicyną lub idarubicyną) stosowanym w dniach 1.-3. Do schematu możliwe jest dodanie kładrybiny lub leku ukierunkowanego na zmiany molekularne (w tym schemat 7 + 3 w skojarzeniu z midostauryną w przypadku chorych na AML z mutacją FLT3). Natomiast podstawą leczenia konsolidacyjnego jest chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny (tzw. HiDAC lub HDAC) z ewentualnymi modyfikacjami. Możliwe jest także powtórne zastosowanie schematów zalecanych w ramach leczenia indukującego lub przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Dotychczas nie opracowano jednego powszechnie stosowanego schematu postępowania terapeutycznego u chorych na AML z nawrotem choroby lub opornością na leczenie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na podstawie powyżej przedstawionych informacji przyjęto, że potencjalnymi komparatorami dla gilterytynibu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

-
- **FLAG-IDA (cytarabina + fludarabina + G-CSF + idarubicyna);**
 - **MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina);**
 - **LDAC (niskie dawki cytarabiny);**
 - **Azacytydyna.**
 - **CLAG-M (kladrybina + cytarabina + G-CSF + mitoksantron).**

5.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono przykładowe opcje terapeutyczne, wchodzące w skład schematów terapeutycznych zdefiniowanych wcześniej jako komparatory, stosowanych w leczeniu chorych na AML z nawrotem lub opornością.

Tabela 10.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Azacytydyna (Vidaza®) Kod ATC: L01BC07	W Polsce: 17 grudnia 2008 r. Podmiot odpowiedzialny: Celgene Europe B.V.	Azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Cytotoksyczność azacytydyny może wynikać z wielorakich mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. W przypadku nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, hipometylacja może prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę.	Leczenie dorosłych chorych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych z: <ul style="list-style-type: none"> AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO; zespołami mielodysplastycznymi (MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym; przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej; ostrą białaczką szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). 	Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich chorych, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, to 75 mg/m ² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia). Zalecane jest leczenie przez co najmniej 6 cykli.	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.69.a. i C.69.b.).

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Cytarabina (Alexan®) Kod ATC: L01BC01</p>	<p>W Polsce: 28 maja 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG</p>	<p>AraC należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. AraC zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, 5'-cytarabiny trifosforan (ara-CTP). Mechanizm działania AraC nie został do końca poznany. Podejrzewa się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ AraC może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. AraC działa cytotoksycznie na szereg proliferujących komórek ssaków.</p>	<p>W monoterapii i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym: ostrych białaczek szpikowych, ostrych białaczek limfoblastycznych, nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym, złośliwych chłoniaków nieziarniczych (ang. <i>Non-Hodgkin's lymphoma</i>). Leczenie dużymi dawkami: opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych, opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych, opornych na leczenie ostrych białaczek limfoblastycznych, przełomu blastycznego w przewlekłej białaczkę szpikowej.</p>	<p><u>Indukcja:</u> Zazwyczaj 100 do 200 mg/m² p.c. na dobę, w większości przypadków w ciągłej infuzji dożylniej lub w szybkiej infuzji podawanej przez 5 do 10 dni. Leczenie może trwać do 7 dni (następnie 7-9 dniowa przerwa, aż do uzyskania remisji w szpiku kostnym); następnie cykle terapii mogą trwać do uzyskania remisji lub do wystąpienia działań toksycznych. Przed powtórzeniem cykli terapii, należy zapewnić przerwę w leczeniu (14 dni, a najlepiej do chwili uzyskania normalizacji obrazu szpiku kostnego). <u>Podtrzymanie remisji:</u> zwykle 70 do 200 mg/m² p.c. na dobę w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym podawanym przez 5 dni co 4 tygodnie lub raz na tydzień. <u>Leczenie dużymi dawkami:</u> zwykle 1 g do 3 g cytarabiny/m² p.c. w infuzji dożylniej trwającej od 1 do 3 godzin, podawanej co 12 godzin przez 4 do 6 dni. Lek podaje się dożylnie***.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.14.). Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Etopozyd (Etoposid-Ebewe®) Kod ATC: L01CB01	W Polsce: 3 lipca 1998 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.	Wskazany w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • AML u chorych dorosłych i pediatrycznych; • pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych; • drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych; • chłoniaka Hodgkina u chorych dorosłych i pediatrycznych; • chłoniaka nieziarniczego u chorych dorosłych i pediatrycznych; • pierwszego i drugiego rzutu ciężowej choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych; • nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych; • opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych. 	Zalecane dawki^^ dla dorosłych chorych to 50-100 mg/m ² p.c./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m ² p.c./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować: <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni; • w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu	Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.24.). Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%.	
Fludarabina (Fludara Oral®) Kod ATC: L01BB05	W Polsce: 30 kwietnia 2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Genzyme Europe B.V.	Fosforan fludarabiny to fluorowany analog nukleotydu widarabiny, (produkt leczniczy o działaniu przeciwwirusowym – 9-beta-D-arabino-furanozyloadenina (ara-A)), który jest szybko defosforylowany do 2F-ara-A, pobierany przez komórki organizmu i następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksycytydynową do aktywnego trifosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydu, polimerazę α , δ i ϵ DNA. Prymaza DNA i ligaza DNA hamują tym samym syntezę DNA. Ponadto następuje częściowe zahamowanie polimerazy II RNA i w konsekwencji zmniejszenie syntezy białek. Pomimo, że niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie są dotychczas znane, uznaje się, że wpływając na syntezę DNA, RNA i białek, hamuje on wzrost komórek (dominującym czynnikiem jest hamowanie syntezy DNA).	Leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.	Zalecana dawka fosforanu fludarabiny to 40 mg/m ² powierzchni ciała. Przyjmowana doustnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni, w cyklach co 28 dni. W przypadku podania dożylnego dawka wynosi 25 mg/m ² p.c./dobę.	Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.25.). Poziom odpłatności: bezpłatny
G-CSF (Accofil®) Kod ATC: L03AA02	W Polsce: 18 września 2014 r. Podmiot odpowiedzialny:	Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilii ze szpiku kostnego.	Wskazany m.in. w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u chorych	<u>Chemioterapia lekami cytotoksycznymi:</u> Zalecana dawka to 5 µg/kg mc./dobę. Pierwszej dawki nie należy podawać przed	Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz wskazaniach

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Accord Healthcare Ltd.	Zawarty w produkcie r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych chorych z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby krążących granulocytów eozynochłonnych i bazofilów w stosunku do wartości początkowych, u niektórych z tych chorych już przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów zależy od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.	otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem CML i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u chorych poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Wskazany do stosowania w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej.	upływem 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych substancję stosowano podskórnie w dawce 230 µg/m ² /dobę. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii cytotoksycznej. <u>Chorzy otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku:</u> Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 10 µg/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej i co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego. Po ustąpieniu nadiru neutrofilów dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów.	pozarejestacyjnych, np. w anemii aplastycznej. Poziom odpłatności: ryczałt

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Idarubicyna (Zavedos®) Kod ATC: L01DB06	W Polsce: 14.07.1993 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Idarubicyna jest antracykliną, wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych. Ze względu na wysoki poziom lipofilności, idarubicyna wykazuje zwiększony stopień penetracji do komórki w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny.	Idarubicyny chlorowodorek jest produktem antymitotycznym i cytotoksycznym, powszechnie stosowanym w chemioterapii w połączeniu z innymi substancjami cytotoksycznymi. <u>AML:</u> <ul style="list-style-type: none"> dorośli: w celu indukcji remisji, zarówno jako produkt leczniczy pierwszego rzutu, jak i u chorych z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię; dzieci: w połączeniu z cytarabiną jako produkt leczniczy pierwszego rzutu w celu indukcji remisji. <u>ALL:</u> <ul style="list-style-type: none"> dorośli i dzieci: jako produkt leczniczy drugiego rzutu. 	AML [^] : <ul style="list-style-type: none"> dorośli: zalecana dawka wynosi 12 mg/m² p.c. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, zgodnie ze schematem leczenia skojarzonego z cytarabiną. Inny schemat dawkowania stosowany w monoterapii i w leczeniu skojarzonym, to 8 mg/m² p.c. na dobę, dożylnie, przez 5 dni; dzieci: zalecana dawka wynosi 10-12 mg/m² p.c. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, zgodnie ze schematem leczenia skojarzonego z cytarabiną. 	Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.30.). Poziom odpłatności: bezpłatny
Mitoksantron (Mitoxantron Accord®) Kod ATC: L01DB07	W Polsce: 17 września 2015 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Mitoksantron działa na DNA, wbudowując się w łańcuch kwasu dezoksyrybonukleinowego za pośrednictwem wiązań wodorowych, co powoduje powstawanie wiązań krzyżowych i pękanie nici. Zaburza również działanie kwasu rybonukleinowego (RNA) i jest	Wskazany do stosowania w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> AML u dorosłych; raka piersi z przerzutami; 	<u>Stosowanie w monoterapii w okresie remisji choroby:</u> Dawka zalecana dla wywołania remisji wynosi 12 mg/m ² p.c., podawana dożylnie codziennie przez pięć kolejnych dni (dawka	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.77.a.);

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>silnym inhibitorem topoiizomerazy II (enzym odpowiedzialny za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA). Ma działanie komórkobójcze, zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące hodowle komórek ludzkich (nie działa specyficznie na fazy cyklu komórkowego), a także jest aktywny wobec szybko proliferujących oraz wolnorosnących nowotworów.</p> <p>Mitoksantron blokuje cykl komórkowy w fazie G2, co prowadzi do wzrostu ilości komórkowego RNA i poliploidalności.</p> <p>W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że mitoksantron hamuje proliferację limfocytów B, limfocytów T i makrofagów oraz upośledza prezentację antygenów, jak również uwalnianie interferonu gamma, czynnika martwicy nowotworu alfa i interleukiny-2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin); • paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego), w skojarzeniu z kortykosteroidami; • chorych z wysoce aktywną, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia; • w indukcji remisji przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej (w połączeniu z innymi lekami). 	<p>całkowita wynosi 60 mg/m² p.c.). W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawki 12 mg/m² p.c./dobę podawanej przez 5 kolejnych dni pełna remisja nastąpiła w wyniku pierwszej kuracji indukcyjnej.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <p>W celu indukcji, zalecana dawka mitoksantronu wynosi 12 mg/m² p.c. na dobę w dniach od 1 do 3, podawana we wlewie dożylnym, w skojarzeniu z cytarabiną w dawce 100 mg/m² p.c. podawaną przez 7 dni w ciągłym wlewie 24-godzinnym w dniach 1 do 7. Większość pełnych remisji występuje po pierwszym cyklu terapii indukcyjnej. W przypadku niepełnej odpowiedzi przeciwbiałaczkowej, można podać drugi cykl terapii indukcyjnej z mitoksantronem podawanym przez 2 dni i cytarabiną przez 5 dni, przy użyciu tych samych dawek dobowych. Jeśli podczas pierwszej terapii indukcyjnej wystąpi ciężka lub zagrażająca życiu toksyczność niehematologiczna,</p>	<p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>następny cykl terapii indukcyjnej należy wstrzymać do czasu ustąpienia objawów toksyczności.</p> <p>Leczenie konsolidacyjne zastosowane w dwóch dużych, randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych potwierdziło zasadność stosowania mitoksantronu w dawce 12 mg/m² p.c. podawanego w 24-godzinny wlewie dożylnym w dniach 1 i 2 oraz cytarabiny w dawce 100 mg/m² p.c. przez 5 dni w ciągłym 24-godzinny wlewie w dniach 1 do 5. Pierwszy cykl został podany po upływie około 6 tygodni od ostatniej kuracji indukcyjnej, a drugi zwykle 4 tygodnie po pierwszym.</p> <p>Wykazano skuteczność schematu obejmującego jednorazowe podanie mitoksantronu w dawce 6 mg/m² p.c. w bolusie dożylnym, etopozydu w dawce 80 mg/m² p.c. 1-godzinny wlewie dożylnym oraz cytarabiny (Ara-C) w dawce 1 g/m² p.c. dożylnie w ciągu 6 godzin przez 6 dni</p>	

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				(MEC) jako leczenia ratunkowego w opornej na leczenie AML.	
Kladrybina (Biodribin®) Kod ATC: L01BB04	W Polsce: 9 maja 1997 r. Podmiot odpowiedzialny: Instytut Biotechnologii i Antybiotyków	Kladrybina, wykazuje działanie cytotoksyczne na limfocyty. Kladrybina (2-chlorodeoksyadenozyna) jest antagonistą deoksyadenozyny, otrzymanym przez zastąpienie w pierścieniu purynowym wodoru atomem chloru. Wskutek tego cząsteczka kladrybiny nie ulega deaminacji pod wpływem znajdującego się w limfocytach enzymu deaminazy adenozykowej i gromadzi się w postaci fosforanu kladrybiny w limfocytach. Kladrybina działa wybiórczo cytotoksycznie na prawidłowe i nowotworowe komórki limfocytów i monocytów, w których jest dużo kinazy deoksycytydynamowej w stosunku do deoksynukleotydy. Kladrybina działa również na limfocyty dzielące się. Z tego powodu produkt leczniczy jest skuteczny w leczeniu niektórych przewlekłych chorób rozrostowych układu limfatycznego, w których ilość dzielących się komórek stanowi niewielką część nowotworu.	Białaczka włochatokomórkowa w każdym stadium choroby. Przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniaki niezłaziarnicze o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami.	Zaleca się dawkę 0,12 mg/kg mc/dobę (4,8 mg/m ² /dobę) w 2-godzinnych wlewie przez 5 kolejnych dni, w kolejnych cyklach co 28 dni. Zwykle wystarczą dwa kursy, maksymalnie 6 kursów. Jeśli po dwóch kursach nie ma żadnej poprawy, leczenie należy przerwać. W przypadku zmniejszenia liczby limfocytów o 50 % lub więcej należy zastosować następne 2 kursy i ponownie ocenić efekt leczenia i podjąć decyzję o zastosowaniu następnych 2 kursów	Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): Wskazanie m.in.: ICD-10: C92.0. – ostra białaczka szpikowa (załącznik C.12.); Poziom odpłatności: bezpłatny.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Accofil®, ChPL Alexan®, ChPL Biodribin®, ChPL Etoposid-Ebewe®, ChPL Fludara Oral®, ChPL Mitoxantron Accord®, ChPL Vidaza®, ChPL Zavedos® i Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

***w przypadku leczenia dokanałowego lub stosowania dużych dawek należy stosować wyłącznie rozcieńczalniki niezawierające konserwantów

^zalecenia mają charakter ogólny. W celu określenia dokładnych dawek należy zapoznać się z poszczególnymi protokołami. Na ogół dawkę oblicza się na podstawie całkowitej powierzchni ciała pacjenta. Konieczne jest jednak dostosowanie zalecanego dawkowania do zaburzeń hematologicznych u danego pacjenta, a w przypadku leczenia skojarzonego – do dawek pozostałych produktów leczniczych cytotoksycznych
^^dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Klinicznie istotnym punktem końcowym, standardowo poddawanym ocenie w badaniach dotyczących nowotworów, który uważany jest za ostateczne odzwierciedlenie korzyści klinicznych w badaniach klinicznych nad AML jest OS (ang. *overall survival* – przeżycie całkowite) tj. czas, który upłynął od randomizacji do wystąpienia zgonu, i ocenia się go zazwyczaj za pomocą tzw. krzywych przeżycia. Ponadto, zgon (w odniesieniu do OS) jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem (ang. *unbiased*) [Władysiuk 2014, Medeiros 2018, Maiti 2020]. Jednakże zastosowanie OS także może być ograniczone charakterystyką chorych i metodyką badania, co może wpłynąć na interpretację wyników. AML występuje częściej u osób starszych, przez co wyniki badań przeprowadzonych w tej grupie chorych, z zastosowaniem OS jako punktu końcowego, mogą zostać obciążone błędem wynikającym z możliwości wystąpienia zgonu z innych przyczyn niż AML (starszych chorych charakteryzuje wyższa śmiertelność). Ponadto, wynik OS może nie być bezpośrednio związany z zastosowaniem badanej terapii, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą stosować różne schematy terapeutyczne w ramach leczenia ratunkowego (lub przeszczep allogeniczny) inne niż badana interwencja, które mogą wpływać na uzyskane wyniki [Estey 2016, Medeiros 2018].

EFS (ang. *event free survival*- czas wolny od zdarzeń) jest kolejnym, powszechnie stosowanym punktem końcowym w badaniach dotyczących AML. Do zalet tego punktu końcowego zaliczyć można fakt, iż zdarzenia oceniane w ramach EFS zwykle występują w ciągu 1 roku, EFS może

być wartościowym surogatowym punktem końcowym, wpływającym na skrócenie czasu trwania badań klinicznych. Ponadto EFS może stanowić bardziej czuły wskaźnik skuteczności danej terapii, ponieważ po wystąpieniu zdarzenia ocenianego w ramach EFS (np. progresji/nawrotu choroby) chorzy mogą żyć przez znaczny czas stosując terapie wspomagające i ratunkowe. Dodatkowo EFS umożliwia bezpośredni pomiar zdolności badanego leczenia do uzyskania odpowiedzi, trwałości uzyskanej odpowiedzi i jej zdolności do przedłużania życia, w ramach zdarzeń EFS ocenia się również występowanie zgonów z dowolnej przyczyny. Jednakże, chociaż EFS jest punktem końcowym często poddawany ocenie, pomimo swoich zalet, nie jest powszechnie akceptowane jako solidny punkt końcowy i często jest postrzegane jako nieodpowiedni surogat dla OS. Ponadto, niedawne badania wykazały, iż między EFS a OS nie określono silnej korelacji. Jedną z możliwych przyczyn tego zjawiska może być fakt, że wczesne wystąpienie niepowodzenia terapii i nawrotów choroby nie zawsze prowadzi do pogorszenia wyniku dot. OS [Medeiros 2018, Maiti 2020].

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), analog EFS, jest punktem końcowym ocenianym w badaniach klinicznych dla wielu nowych leków stosowanych w zaawansowanych nowotworach złośliwych. PFS jest jedynie zastępczym punktem końcowym dla OS, ponieważ jego ocena jest szybsza do uzyskania w badaniach klinicznych oraz dla wykazania poprawy (uzyskania różnic istotnych statystycznie) PFS konieczna jest znacznie mniejsza liczba chorych w badanej grupie niż dla wykazania poprawy OS. Jednakże jak dotąd jedynie w kilku przypadkach nowotworów wykazano, że wyniki PFS korelują z OS [Rutkowski 2016].

Większość badań klinicznych AML w późnej fazie ma na celu ocenę przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez zdarzeń (EFS) lub całkowitej remisji (CR) jako podstawowych punktów końcowych. CR stanowi surogat dla oceny korzyści klinicznych (głównie OS), ponieważ chorzy, którzy osiągają CR przeżywają dłuższy czas niż ci, u których go nie osiągnięto. Uzyskanie CR jest głównym celem chemioterapii indukcyjnej w AML i wiąże się ze zwiększonym przeżyciem chorych. Zaletą CR jest możliwość szybkiej oceny wczesnej skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji. Ponadto, w badaniach klinicznych, oprócz CR, spotyka się także inne surogatowe punkty końcowe dla OS, takie jak CRp (ang. *complete remission with incomplete platelet recovery* – całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi), CRi czy całkowita remisja z brakiem minimalnej choroby resztkowej (CR_{MRD-}, ang. *complete remission with absence of minimal residual disease*). W badaniach klinicznych CR_{MRD-} może być stosowany jako szybszy w ocenie, zastępczy punkt końcowy dla EFS i OS.

Wymagane są jednak dodatkowe badania w celu zatwierdzenia i harmonizacji testów molekularnych wykorzystywanych w ocenie tego punktu końcowego [Medeiros 2018].

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

AML wiąże się przeważnie ze złym rokowaniem klinicznym i wynikami. Intensywna chemioterapia czy przeszczepienie często wymagają długiej hospitalizacji i mogą prowadzić do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, co znacząco wpływa na jakość życia chorych na AML związaną ze zdrowiem. W 2020 roku podjęto próbę opracowania kwestionariusza dotyczącego oceny jakości życia chorych na AML. Składowe kwestionariusza AML-QOL różnią się od innych kwestionariuszy służących pomiarowi jakości życia chorych, ponieważ:

- ich treść pochodzi z doświadczeń chorych na AML;
- uwzględniają objawy i doświadczenia wspólne dla chorych poddawanych intensywnej chemioterapii, przedłużających się hospitalizacji w kontekście choroby oraz leczenia bezpośrednio zagrażającego życiu;
- zostały zaprojektowane z myślą o szerokim zastosowaniu i interpretacji dla chorych niezależnie od statusu ambulatoryjnego i szpitalnego.

Opracowany kwestionariusz AML-QOL wykazuje wysoką wewnętrzną spójność, dobrą korelację z kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, a także zadowalającą powtarzalność w prawie wszystkich domenach. Dalsze prace walidacyjne pomogą zapewnić uogólnienie otrzymywanych wyników oraz ich odpowiednią interpretację. Ocena HRQoL jest istotnym klinicznie punktem końcowym, który pozwala zidentyfikować i zebrać informacje dot. potrzeb chorych w trakcie leczenia i po jego zakończeniu [Korol 2017, Buckley 2020].

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

- przeżycie całkowite chorych;
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń;
- odpowiedź na leczenie (m.in. remisja, nawrót choroby);
- przeżycie wolne od białaczki;
- wskaźnik transplantacji i transfuzji;
- jakość życia chorych.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

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

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

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

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich

analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

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

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

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

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

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo gilterytynibu oraz wybranych komparatorów w leczeniu dorosłych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę szpikową. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa GIL oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

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

Tabela 11.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ostrą białaczką szpikową; ⊗ opornością na leczenie lub nawrotem AML; ⊗ potwierdzoną mutacją FLT3. 	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy na APL, chorzy wcześniej nieleczeni.
Interwencja	Gilterytynib stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xospata®</i> , tj. p.o. w dawce początkowej - 120mg (trzy tabletki po 40mg) raz na dobę stosowany przez 28 dni (pełny cykl leczenia). Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy chory nie będzie już odnosić korzyści klinicznych lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.	Inna niż wymieniona, np. GIL stosowany w innych dawkach/schematach terapeutycznych.
Komparatory³³	<ul style="list-style-type: none"> • LoDAC - niskie dawki cytarabiny; 40 mg (2x 20mg) s.c. lub i.v. przez 10 dni; • Azacytydyna w dawce 75 mg/m² s.c. lub i.v. przez 7 dni. • MEC: <ul style="list-style-type: none"> • Mitoksantron 8 mg/m² i.v. przez 5 dni; • Etopozyd 100 mg/m² i.v. przez 5 dni; • Cytarabina 1000 mg/m² i.v. przez 5 dni. • FLAG-IDA: <ul style="list-style-type: none"> • Idarubicyna 10 mg/m² i.v. przez 3 dni; • Cytarabina 2000 mg/m², i.v. przez 5 dni; • Fludarabina 30 mg/m² i.v. przez 5 dni; • G-CSF 300 µg/m² s.c. lub i.v. przez 5 dni. • CLAG-M: <ul style="list-style-type: none"> • Mitoksantron 10 mg/m² i.v. przez 3 dni; • Cytarabina 2000 mg/m², i.v. przez 5 dni; • Kładrybina 5 mg/m² i.v. przez 5 dni; • G-CSF 300 µg/m² s.c. lub i.v. przez 6 dni. 	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d (nie dotyczy)
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji) 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.

³³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>choroby/zgonu; EFS, ang. <i>event-free survival</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • odpowiedź na leczenie (m.in. remisja, nawrót choroby, obecność choroby resztkowej); • jakość życia związana ze zdrowiem; • profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³⁴).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

³⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków³⁵ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLWMI PB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla gilterytynibu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badanie *ADMIRAL*, które

³⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

najprawdopodobniej będzie mogło stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Xospata® (gilterytynib) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu *FLT3*, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytynibem* (ICD-10 C92.0).

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Xospata® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [Rozporządzenie MZ 2012].

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

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

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

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

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xospata® (gilterytynib) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu *FLT3*, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach Programu Lekowego: Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytynibem (ICD-10 C92.0). Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

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

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [REDACTED] 36

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			[Redacted header]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

37 [Redacted footnote text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

[REDACTED]

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

5. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block] 38

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted]

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

[Redacted]

2. [Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



3. [REDACTED]
- [REDACTED] 39 [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. [REDACTED]

[REDACTED]

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

--	--	--

5.

6.

-

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1. [Redacted text]

[Redacted text]	[Redacted text]
-----------------	-----------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. [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]

1. [REDACTED]
 [REDACTED] 40. [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

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

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

40 [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

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

[REDACTED]		
------------	--	--

3. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

4. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [REDACTED]

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

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

2. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	■	
[REDACTED]		
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	
[REDACTED]		
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5. [REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. [Redacted text block]

[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]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. [REDACTED]

[REDACTED]

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

5.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.

[Redacted text block]

[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]

- [Redacted list item]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted]

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

[Redacted]

2. [Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3. [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]

4. [Redacted section header]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]		■	■
[Redacted]		■	■
[Redacted]			
[Redacted]		■	■
[Redacted]			
[Redacted]		■	■
[Redacted]		■	■
[Redacted]		■	■
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]		■	■
[Redacted]		■	■
[Redacted]			
[Redacted]		■	■
[Redacted]			
[Redacted]		■	■
[Redacted]		■	■
[Redacted]			
[Redacted]		■	■

[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

5. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

[REDACTED]

[Redacted text block]

6. [Redacted text block]

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

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Spis tabel

Tabela 2. Objawy i czynniki rokownicze zidentyfikowane w wyniku badań podmiotowych i przedmiotowych podczas diagnostyki AML	20
Tabela 3. Ocena ryzyka AML na podstawie klasyfikacji cytogenetyczno-molekularnych według SWOG/ECOG, MRC i ELN 2017	23
Tabela 4. Kryteria odpowiedzi na leczenie w AML według ELN 2017	26
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AML.....	39
Tabela 6. Finansowanie opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu AML w Polsce	72
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Xospata®	78
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla gilterytynibu stosowanego u chorych z populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje.....	83
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	90
Tabela 10. Charakterystyka komparatorów	109
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	125

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
BMT 2020	Healthcare Professionals Cancer Management Guidelines, <i>Acute Myeloid Leukemia (AML)</i> , The Leukemia/Bone Marrow Transplant Program of BC, 2020
Buckleya 2020	Buckleya S.A., Halperna A.B., Othus M., i in., <i>Development and validation of the AML-QOL: a quality of life instrument for patients with acute myeloid leukemia</i> , Leukemia & Lymphoma, 2020
Budziszewska 2017	Budziszewska, B.K., Więckowska, B., Lech-Marańda, E., i in., <i>Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009-2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza analiz systemowych i wdrożeniowych”</i> , Hematologia 2017, 8 (2): 89-104
ChPL Accofil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/accofil-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.05.2020 r.)
ChPL Alexan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alexan®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-08-19_alexan_20mg_ml_smpc.pdf (data dostępu: 15.05.2020 r.)
ChPL Etoposid-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid-Ebewe®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24786-c (data dostępu: 15.05.2020 r.)
ChPL Fludara Oral®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludara Oral®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=14539-c (data dostępu: 15.05.2020 r.)
ChPL HYDROXYUREA medac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego HYDROXYUREA medac®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Hydroxyureamedac_kaps_twar.pdf (data dostępu: 18.05.2020 r.)
ChPL Mitoxantron Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron Accord®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33696-c (data dostępu: 18.05.2020 r.)
ChPL Vidaza®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160629135374/anx_135374_pl.pdf (data dostępu: 15.05.2020 r.)
ChPL Xospata®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xospata®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xospata-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.05.2020 r.)
ChPL Zavedos®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zavedos®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=7245-c (data dostępu: 18.05.2020 r.)
Daver 2019	Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H., Levis M.J., <i>Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence</i> , Leukemia 2019, 33:299-312
ELN 2017	Döhner H., Estey E., Grimwade D. i in., <i>Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel</i> , Blood 2017, 129(4):424-447
EMA 2018	Europejska Agencja Leków, <i>Public summary of opinion on orphan designation. Gilteritinib for the treatment of acute myeloid leukaemia</i> . EMA/846386/2017, 2018
EMA EPAR 2019	Europejska Agencja Leków, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 08.05.2020 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
EMA Xospata®	Europejska Agencja Leków, https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-postive-opinion-xospata_en.pdf (data dostępu: 15.05.2020 r.)
Estey 2016	Estey E., Othus M., Lee S. J. i in., <i>New drug approvals in acute myeloid leukemia: what's the best end point?</i> , <i>Leukemia</i> (2016) 30, 521-525
Gołos 2011	Gołos A., Wierzbowska A., <i>Znaczenie aberracji cytogenetycznych i molekularnych w biologii ostrej białaczki szpikowej</i> , <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2011, 42(1):5-15
Grafone 2012	Grafone T., Palmisano M., Nicci C., Storti S., <i>An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor</i> , <i>Oncology Reviews</i> 2012, 6:e8
Gürsoy 2014	Gürsoy K., <i>Acute Myeloid leukaemia: current And eMerging therApies And MARket considerAtion in the World</i> , <i>Sosyal Guvence</i> , 2014
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 20.10.2020 r.)
Hołowiecki 2009	Hołowiecki J., Hołowiecka A., <i>Ostre białaczki szpikowe – 2009</i> , <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2009, 40, Nr 2, 545–559
Hołowiecki 2018	Hołowiecki J., <i>Ostre białaczki szpikowe (AML)</i> , <i>Medycyna Praktyczna</i> 2018, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.2 (data dostępu 05.05.2020 r.)
Jędrzejczak 2015	Jędrzejczak W. W., <i>Ostra białaczka szpikowa – od rozpoznania do leczenia</i> , <i>Medycyna po Dyplomie</i> 2015, https://podyplomie.pl/medycyna/20349,ostra-bialaczka-szpikowa-od-rozpoznania-do-leczenia (data dostępu: 08.05.2020 r.)
Katalog JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia, <i>Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów</i> , https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu 22.05.2020 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Toml.pdf (data dostępu: 20.10.2020 r.)
Kata 2011	Kata D., Kyrzcz-Krzemień S., <i>Ostra białaczka szpikowa – współczesne poglądy na patogenezę, postępowanie diagnostyczne, klasyfikację, stratyfikację prognostyczną i leczenie</i> , <i>Postępy Nauk Medycznych</i> 2011, 24 (7): 601-609
Korol 2017	Korol E. E., Wang S., Johnston K., Ravandi-Kashani F., <i>Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review</i> , <i>Oncol Ther</i> 2017, 5: 1-16
Krawczyk 2017	Krawczyk K., <i>Ostra białaczka szpikowa</i> , <i>Medycyna Praktyczna</i> 2017, https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170548,ostra-bialaczka-szpikowa (data dostępu: 8.05.2020 r.)
Krug 2011	Krug U., Büchner T., Berdel W.E., Müller-Tidow C., <i>The Treatment of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia</i> , <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2011; 108(51–52): 863–70
Kumar 2011	Kumar C.C., <i>Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia</i> , <i>Genes & Cancer</i> 2011, 2 (2): 95-107
Maiti 2017	Maiti A., Kantarijan H. M., Popat V. i in., <i>The Clinical Benefit of Event-Free Survival (EFS) in Acute Myeloid Leukemia (AML): A Surrogate of Overall Survival (OS) or Meritorious on Its Own Right?</i> , <i>Blood</i> 2017, 130: 4693, http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/4693?ssoc-checked=true (data dostępu: 26.05.2020 r.)
Maiti 2020	Maiti A., Kantarijan H.M., Popat V., i in., <i>Clinical value of event-free survival in acute myeloid leukemia</i> , <i>Blood Advances</i> , 2020, 4, 8
Mały 2010	Mały E., Przyborska M., Nowak T., i in., <i>FLT3 internal tandem duplication and FLT3-D835 mutation in 80 AML patients categorized into cytogenetic risk groups</i> , <i>Postępy Hig Med Dosw (online)</i> , 2010; 64: 466-470

Referencja	Opis bibliograficzny
Martignoles 2018	Martignoles J.-A., Delhommeau F., Hirsch P., <i>Genetic Hierarchy of Acute Myeloid Leukemia: From Clonal Hematopoiesis to Molecular Residual Disease</i> , Int. J. Mol. Sci. 2018, 19 (3850): 1-21
Medeiros 2018	Medeiros B.C., <i>Interpretation of clinical endpoints in trials of acute myeloid leukemia</i> , Leukemia Research 2018, 68, 32–39
Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r., Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2021-03-01
Piątkowska-Jakubas 2010	Piątkowska-Jakubas B., Skotnicki A.B., <i>Czynniki prognostyczne w ostrej białaczce szpikowej</i> , Acta Haematologica Polonica 2010, 41(3):381-393
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Wierzbowska A., <i>Ostra białaczka szpikowa w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i> , 2013, 1-15
Rozporządzenie MZ 2012	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
Rutkowski 2016	Rutkowski P., <i>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego</i> , Journal of Oncology, 2016, 66, 1, 68–69
Sacks 2018	Sacks N.C., Cyr P.L., Louie A.C., i in., <i>Burden of Acute Myeloid Leukemia Among Older, Newly Diagnosed Patients: Retrospective Analysis of Data From the 2010–2012 Medicare Limited Data Set</i> , Clinical Therapeutics 2018, Volume 40, Number 5
Seiter 2019	Seiter K., <i>Myeloid Leukemia (AML)</i> , Medscape 2019
Sutamte汪gul 2018	Sutamte汪gul G., Vigil C.E., <i>Clinical use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia</i> , OncoTargets and Therapy 2018:11 7041–7052
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
UW Health 2019	<i>Acute Myeloid Leukemia: Assessment and Treatment – Adult – Inpatient/Ambulatory Clinical Practice Guideline</i> , UW Health 2019
Wetzler 2009	Wetzler, M., Byrd, J. C., Bloomfield C. D., <i>Ostra i przewlekła białaczka szpikowa</i> , Onkologia i Hematologia 2009, 6 (104): 738-742
Wierzbowska 2013	Wierzbowska A., Czemerska M., <i>Ostra białaczka szpikowa u osób w wieku podeszłym</i> , Acta Haematologica Polonica 2013, 44:75-83
Wiese 2018	Wiese M., Daver N., <i>Unmet Clinical Needs and Economic Burden of Disease in the Treatment Landscape of Acute Myeloid Leukemia</i> , THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE® Supplement VOL. 24, NO. 16
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., <i>Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014, 10, 3, 138–145
Zarządzenie Prezesa NFZ 2020	Zarządzenie Nr 56/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, załącznik 1t (z późniejszymi zmianami)
Zeidan 2019	Zeidan A.M., Pandya B.J., Qi C.Z., i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Gilteritinib Versus Best Supportive Care (BSC) for the Treatment of Relapsed or Refractory</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
	(R/R) FLT3 Mutation-Positive (FLT3 ^{mut+}) Acute Myeloid Leukemia (AML), Blood, 2019, https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/5085/424870/Cost-Effectiveness-Analysis-of-Gilteritinib-Versus (data dostępu: 28.05.2020 r.)
Zmorzyński 2011	Zmorzyński S., Filip A.A., Koczkodaj D., Michalak M., <i>Molekularne i cytogenetyczne czynniki prognostyczne w ostrej białaczce szpikowej (OBS)</i> , Postepy Hig Med Dosw (online), 2011, 65: 158-166
Wytyczne	
AHS 2018	Alberta Health Services, Acute Myeloid Leukemia, Clinical Practice Guideline LYHE-006, Version 5, 2018, 1-40
CCO 2016	Schuh A. C., Fletcher G. G., Leber B. i in., <i>Systemic treatment of acute myeloid leukemia (AML)</i> , Bredeson C, Yee K, Durocher-Allen LD, reviewers, Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 Feb 2 [Requires Updating 2019 Feb], Program in Evidence-Based Care Guideline No.:12-9 Requires Updating, 1-288
ELN 2017	Döhner H., Estey E., Grimwade D. i in., <i>Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel</i> , Blood 2017, 129 (4): 424-447
ESMO 2020	Heuser M., Ofran Y., Boissel N. i in., <i>Acute myeloid in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Annals of Oncology 2020
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2020</i> – December 23, 2019, 1-139
NHS 2020	Innes A., Easdale S., Khwaja A. i in., <i>Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines, Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 2: Acute Myeloid Leukaemia January 2020</i> , https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-AML-Guidelines-Jan-2020.pdf (data dostępu: 25.05.2020 r.)
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Wierzbowska A., <i>Ostra białaczka szpikowa w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020</i> , 1-15
Rekomendacje finansowe zagraniczne	
AWMSG 2019	All Wakes Medicines Strategy Group, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3113 (data dostępu: 14.05.2020 r.)
HAS	The Haute Autorité de santé, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/xospata_summary_ct18270.pdf (data dostępu: 13.10.2020 r.)
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, https://www.nice.org.uk/guidance/ta642/resources/gilteritinib-for-treating-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82609134829765 (data dostępu: 28.09.2020 r.)
pCODR 2020	pan-Canadian Oncology Drug Review, <i>Initial Recommendation for Gilteritinib (Xospata) Acute Myeloid Leukemia, 2020</i>
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5356/gilteritinib-xospata-final-august-2020docx-for-website.pdf (data dostępu: 23.10.2020 r.)
Rekomendacje finansowe polskie	
[Opinia AOTMiT Venclxyto® 2020]	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 48/2020 z dnia 7 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclxyto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 2020</i>
Opinia AOTMiT Evoltra 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 12/2019 z dnia 28 lutego 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 2019</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
Opinia AOTMiT Mylotarg 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 43/2018 z dnia 5 października 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , 2018
Opinia AOTMiT Nexavar 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 17/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , 2017
Opinia AOTMiT Rydapt 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 1/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , 2018
ORP mitoksantron 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 207/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniach określonych kodami ICD-10</i> , 2015
ORP Mylotarg 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 263/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0)</i> , 2018
RP azacytydyna 2011	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 18/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej</i> , 2011
RP azacytydyna 2013a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 103/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 1 fiol., 100 mg, EAN: 5909990682706 we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową oraz ostrą białaczką szpikową</i> , 2013
RP azacytydyna 2013b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 187/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie azacytydyny w rozpoznaniach określonych kodem ICD-10: C92 C92.0 i C92.7, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</i> , 2013
RP dazatynib 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 153/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0 - rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</i> , 2013
RP doksorubicyna 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 187/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.0, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</i> , 2014
RP imatynib 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 151/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
	rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76, 2013
RP klofarabina 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 71/2014 z dnia 10 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, 2014
RP klofarabina 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 203/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 ostra białaczka szpikowa, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, 2014
RP Mitoxantron-Ebewe 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak niezwojnicy (typu non-Hodgkin), ostra białaczka nieлимfocytowa, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi; wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego, 2015
RP Rydapt 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 21/2019 z dnia 5 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie oceny leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”, 2019
RP tiotepa 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 189/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie tiotepy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, 2014
RP topotekan 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 190/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie topotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, 2014
RP Vidaza 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 30/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową, 2013
RP Vidaza 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 30/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową, 2013
RP Vidaza 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 68/2017 z dnia 7 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100mg, we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO w ramach katalogu chemioterapii, 2017
RP winorelbina 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 188/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia

Referencja	Opis bibliograficzny
	<i>świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, 2014</i>
