

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Wersja 2.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 21 maja 2021 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta językowa i merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Abbvie Polska Sp. z o.o.

ul Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował Pan:

[REDACTED]

Spis treści

1. WSTĘP.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja i klasyfikacja	9
2.2. Epidemiologia.....	11
2.2.1. Dane światowe i dane polskie	11
2.2.2. Epidemiologia z punktu widzenia społeczno-ekonomicznego.....	15
2.2.3. Liczebność populacji docelowej	16
2.3. Etiologia i patogenez.....	17
2.4. Objawy i rozpoznanie.....	20
2.5. Rokowanie i czynniki prognostyczne	22
2.5.1. Ocena rokowania i czynniki prognostyczne	22
2.5.2. Rokowanie w populacji pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.....	25
2.6. Postępowanie terapeutyczne	26
2.7. Ocena skuteczności leczenia.....	27
3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ	29
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	33
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	33
4.2. Aktualna praktyka kliniczna [dane poufne].....	34
4.3. Rekomendacje finansowe	35
4.4. Proponowany program lekowy.....	36
5. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	38
6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	40
6.1. Wenetoklaks (Venclyxto®).....	40
6.2. Azacytydyna (Vidaza®, Azacitidine Accord®, Azacitidine Mylan®)	42
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO.....	44
7.1. Populacja	44
7.2. Interwencja.....	44
7.3. Komparator	44
7.4. Punkty końcowe	44

7.5. Metodyka.....	44
8. ZAKRES ANALIZ.....	45
8.1. Analiza kliniczna.....	45
8.2. Analiza ekonomiczna	45
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	46
8.4. Podsumowanie.....	46
9. BIBLIOGRAFIA	48
10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	51
10.1. Spis tabel	51
10.2. Spis rysunków	51
10.3. Spis wykresów	51
ANEKS A. DODATKOWE MATERIAŁY	53
A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny.....	53

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
allo	allogeniczny
auto	autologiczny
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (<i>American Society of Hematology</i>)
AZA	Azacytydyna
Bcl-2	Białko antyapoptotyczne Bcl-2 (<i>B-cell lymphoma 2</i>)
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best supportive care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTCAE	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ELN	Europejska Sieć Białaczkowa (<i>European Leukemia Network</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>Event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society of Clinical Oncology</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>fr. Haute Autorité de Santé</i>)

HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MLFS	Stan morfologiczny wolny od białaczki (<i>Morphologic Leukemia-free state</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
NCCN	Amerykański panel ekspertów (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
p. c.	Powierzchnia ciała
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
LDAC	Niskodawkowa cytarabina (<i>Low-dose Ara-C</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (<i>Tumor Lysis Syndrome</i>)
VEN	Wenetoklaks (<i>Venetoclax</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie wenetoklaksu (Venclyxto®, VEN) w połączeniu z azacytydyną (AZA) u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), którzy nie kwalifikują się do leczenia intensywnej chemioterapią i spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
4. aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii złożonej z VEN + AZA wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię złożoną z VEN + AZA w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Ostra białaczka szpikowa należy do grona chorób rzadkich (zapadalność <5 na 100 000 tys. osób), mimo to jest najczęściej diagnozowaną postacią ostrej białaczki i stanowi około 40% wszystkich zachorowań na białaczki [1]. Choroba ta należy do grona agresywnych, szybko postępujących nowotworów hematologicznych. Nieleczona, prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 mies. od momentu rozpoznania [2]. Pomimo obserwowanego w ostatnich latach postępu w leczeniu AML, polegającego na opracowaniu nowoczesnych terapii celowanych i immunoterapii, a także poprawie w zakresie opieki paliatywnej, ogólne rokowanie pacjentów z AML pozostaje bardzo niekorzystne [3]. Wynika to przede wszystkim z faktu, iż AML jest heterogenną jednostką chorobową, cechującą się dużym zróżnicowaniem zaburzeń molekularnych, cytogenetycznych i immunofenotypowych występujących w zmienionych nowotworowo komórkach, przez co większość opracowanych w ostatnim czasie terapii celowanych (np. midostauryna, gemtuzumab ozogamycyny) dedykowana jest dla pacjentów z wybranymi zaburzeniami i nie jest możliwe ich zastosowanie u wszystkich chorych [4]. Wobec powyższego standardem postępowania w AML nadal pozostaje chemioterapia, a w przypadku uzyskania remisji – przeszczep szpiku kostnego.

Z uwagi na fakt, iż AML jest chorobą występującą głównie u osób w podeszłym wieku (mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 68 lat), o obniżonej sprawności ogólnej oraz z obecnością chorób

towarzyszących, zastosowanie intensywnej chemioterapii w tej grupie chorych zazwyczaj jest niemożliwe. Tym samym opcje terapeutyczne dla pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii obejmują leczenie zredukowaną chemioterapią (np. azacytydyna, niskie dawki cytarabiny) oraz najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, *best supportive care*), cechujące się niską skutecznością przeciwnowotworową [2]. Odzwierciedlają to światowe odsetki 5-letnich przeżyć w AML, które u chorych zdiagnozowanych przed 50 r.ż. wynoszą 59%, podczas gdy u pacjentów z chorobą rozpoznaną w wieku 65 lat i więcej – zaledwie 8% [5, 6]. Szacuje się, że około 50% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków AML nie kwalifikuje się do intensywnej chemioterapii [7], zatem pacjenci Ci stanowią znaczącą grupę chorych o niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych (*clinical unmet need*), dla których konieczne jest wprowadzenie i refundacja nowych terapii o wydłużających przeżycie oraz pozwalających uzyskać remisję choroby.

Odpowiedzią na ww. niezaspokojoną potrzebę może być wenetoklaks (Venclyxto®), dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2016 r., który w maju 2021 r. uzyskał rejestrację w leczeniu skojarzonym z lekiem hipometylującym (azacytydyna, decytabina) u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii [8]. Wenetoklaks jest inhibitorem antyapoptotycznego białka Bcl-2, którego mechanizm działania polega na ukierunkowywaniu zmienionych nowotworowo komórek na proces programowanej śmierci (apoptozy). Skuteczność kliniczna wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną została oceniona w dużym, randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (VIALE-A), w ramach którego wykazano istotną statystycznie i klinicznie przewagę wnioskowanej interwencji w porównaniu z monoterapią azacytydyną w odniesieniu do wydłużania przeżycia całkowitego oraz uzyskiwania remisji, w tym remisji całkowitej [9, 10]. O dużym potencjale klinicznym wnioskowanej terapii stanowi również fakt, iż Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w styczniu 2016 r. oraz lipcu 2017 r. przyznała wenetoklaksowi status terapii przełomowej w leczeniu AML (*breakthrough therapy*), natomiast listopadzie 2018 r. dokonała przyspieszonej rejestracji wnioskowanej interwencji (*accelerated approval*) w leczeniu dorosłych z nowo zdiagnozowaną AML w wieku 75 lat i więcej lub niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, wyłącznie w oparciu nierandomizowane badania kliniczne fazy I/II [11–13]. Co istotne, status terapii przełomowej przyznawany jest interwencjom charakteryzującym się znacznymi korzyściami klinicznymi (pomimo dostępności jedynie wstępnych danych klinicznych) w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych dedykowanych poważnym lub zagrażającym życiu schorzeniom.

Wobec powyższego, objęcie refundacją wnioskowanej interwencji zapewni pacjentom dostęp do innowacyjnej i skutecznej opcji terapeutycznej, przyczyniając się do poprawy rokowania wśród chorych z populacji docelowej.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*, ICD-10: **C92.0**, C.92.3, C.92.5, C.92.7, C.92.9) to grupa chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, cechujących się niekontrolowaną proliferacją i kumulacją w tkankach i narządach niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych pochodzących od prekursorowej, zmienionej nowotworowo komórki z linii mieloidalnej (Rysunek 1). Konsekwencją naciekania szpiku przez stransformowane nowotworowo komórki jest zaburzenie procesu hematopoezy (hierarchicznej struktury krwiotworzenia), co skutkuje rozwojem anemii, neutropenii oraz trombocytopenii [2, 14].

Zgodnie z obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 r. AML rozpoznawana jest w przypadku obecności $\geq 20\%$ zmienionych nowotworowo blastów w szpiku kostnym lub we krwi obwodowej (w oparciu o ocenę co najmniej 200 jądrzastych komórek krwi lub 500 jądrzastych komórek szpiku kostnego). Powyższe kryterium nie musi być spełnione w przypadku stwierdzenia powtarzalnych aberracji cytogenetycznych, tj. t(8;21), inv(16), t(16;16), t(15;17) lub mięsaka mieloidalnego, a obecność powyższych zaburzeń jest wystarczająca do rozpoznania AML. Rozpoznanie szczegółowe, niezbędne do wyboru odpowiedniej terapii, uzyskiwane jest po przeprowadzeniu dodatkowych badań cytogenetycznych i molekularnych [2, 15–17].

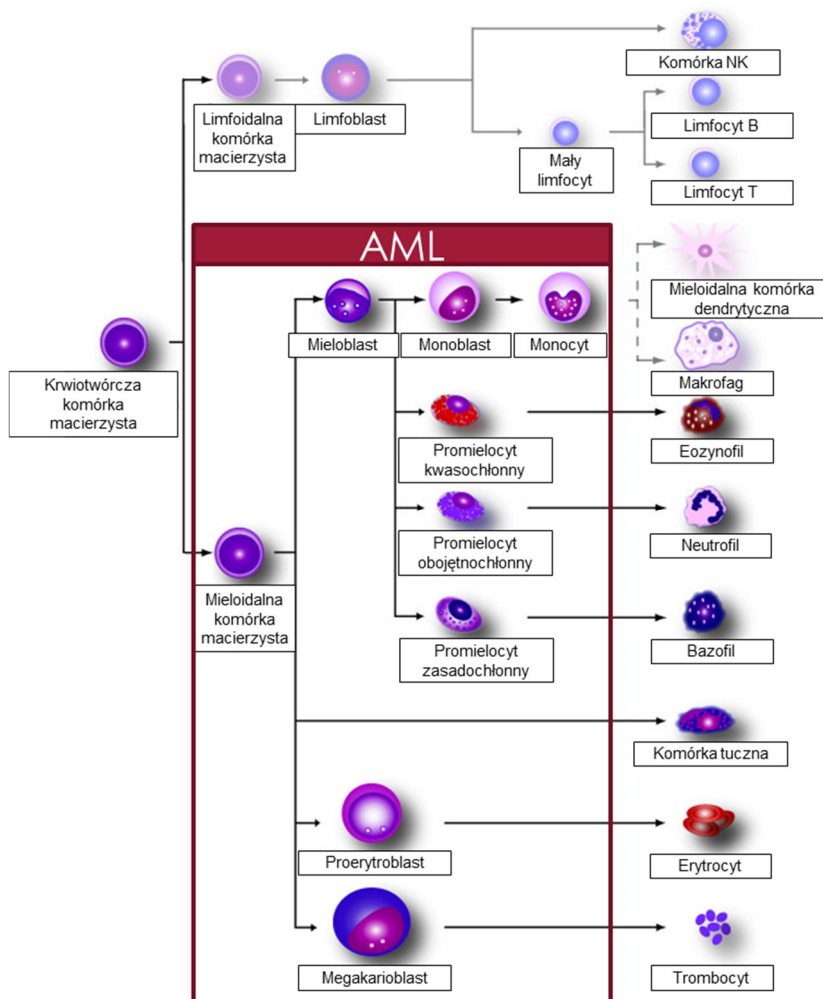
Ze względu na fakt, iż transformacji nowotworowej mogą ulec komórki progenitorowe linii mieloidalnej o różnym stopniu zróżnicowania (np. mieloidalne komórki macierzyste, mieloblasty, monoblasty, promielocyty) AML należy uznać za heterogenną jednostkę chorobową. Obecnie obowiązująca klasyfikacja WHO z 2016 r. wyróżnia 6 głównych podtypów AML i pokrewnych nowotworów uwzględniając nie tylko cechy morfologiczne komórek nowotworowych, ale również ich charakterystykę genetyczną, immunofenotypową oraz kliniczną (Tabela 1) [15, 16, 18].

Tabela 1.
Klasyfikacja ostrej białaczki szpikowej i pokrewnych nowotworów wg WHO 2016 [15, 16, 18]

Podtyp wg WHO	Szczegóły
AML z powtarzalnymi aberracjami genetycznymi	<ul style="list-style-type: none"> • AML z t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> • AML z inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> • Ostra białaczka promielocytowa z <i>PML-RARA</i> • AML z t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> • AML z t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> • AML z inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2/MECOM</i> • AML (megakarioblastyczna) z t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i> • AML z rearanżacją <i>BCR-ABL1</i> • AML z mutacją <i>NPM1</i> • AML z bialleliczną mutacją <i>CEBPA</i> • AML z mutacją <i>RUNX1</i>
AML z cechami zależnymi od mielodysplazji	<ul style="list-style-type: none"> • AML z wieloliniową dysplazją

Podtyp wg WHO	Szczegóły
	<ul style="list-style-type: none"> • AML poprzedzona zespołem mielodysplastycznym • AML ze współistniejącymi nieprawidłowościami genetycznymi związanymi z mielodysplazją
Nowotwory mieloidalne zależne od terapii	<ul style="list-style-type: none"> • AML zależna od terapii • Zespół mielodysplastyczny zależny od terapii • Nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny zależny od terapii
AML nie określona inaczej	<ul style="list-style-type: none"> • AML z minimalnym różnicowaniem • AML bez cech dojrzewania • Ostra białaczka mielomonocytoza • Ostra białaczka monoblastyczna/monocytoza • Białaczka czystoczerwonokrwinkowa • Ostra białaczka megakarioblastyczna • Ostra białaczka bazofilowa • Ostra panmieloza z mielofibrozą
Mięsak mieloidalny	<ul style="list-style-type: none"> • Mięsak mieloidalny
Mieloproliferaacje związane z zespołem Downa	<ul style="list-style-type: none"> • Przemijająca nieprawidłowa mielopojeza • Białaczka szpikowa związana z zespołem Downa

Rysunek 1. Komórki prekursorowe linii mieloidalnej mogące ulegać transformacji nowotworowej w AML (na podstawie: Hjelle 2010 [19])



2.2. Epidemiologia

W dostępnej literaturze naukowej brak jest wskaźników epidemiologicznych dla populacji docelowej, stąd w niniejszym podrozdziale zaprezentowane najlepsze dostępne dane dotyczące chorobowości, zapadalności oraz umieralności dla AML. W ramach opisu skorzystano z amerykańskich danych z programu SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), polskiego Krajowego Rejestru Nowotworów oraz dostępnych badań epidemiologicznych prowadzonych w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*). Należy zauważyć, iż dane prezentowane w ramach KRN nie uwzględniają podziału białaczek na ostre i przewlekłe, wobec czego możliwe było przedstawienie wskaźników epidemiologicznych wyłącznie w odniesieniu do białaczki szpikowej ogółem (ICD-10: C92). Z kolei badania epidemiologiczne PALG przeprowadzono w oparciu o dane sprawozdawane do NFZ z rozpoznaniem ostrych nowotworów układu krwiotwórczego (ICD-10: C92–95) z wyłączeniem kodów odnoszących się do przewlekłych białaczek (Budziszewka 2017 [20]) oraz w oparciu o dane zbierane w ramach Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki (Seferyńska 2014 [1]).

2.2.1. Dane światowe i dane polskie

Chorobowość

Szacuje się, że ostre białaczki obejmują około 40% wszystkich zachorowań na białaczki u dorosłych, z czego 70–80% ostrych białaczek stanowi AML [1, 2]. Według danych epidemiologicznych zgromadzonych w ramach programu SEER, w 2018 r. w Stanach Zjednoczonych zarejestrowanych było 66 988 osób z rozpoznaniem AML [5, 6]. Z kolei w Polsce liczbę chorych na AML w 2014 r. oszacowano na podstawie danych NFZ na 4,2 tys. osób, a współczynnik chorobowości rejestrowanej wynosił 10,9 na 100 tys. [20].

Zapadalność

Światowe dane zebrane w ramach programu SEER wskazują, że w 2018 r. standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na AML w populacji ogólnej USA wynosił 4,2 na 100 tys., tym samym AML należy do grona chorób rzadkich (zapadalność <5 na 100 000 tys.). Na AML chorują głównie osoby w przedziale wiekowym 65–74 lat (26%) z medianą wieku w momencie rozpoznania choroby wynoszącą 68 lat (Wykres 1) [5, 6]. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na AML w populacji ≥65 lat wynosił natomiast 19,4 na 100 tys. [5, 6]. Zgodnie z danymi SEER, choroba nieco częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet – standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności z w 2018 r. wynosiły odpowiednio 5,0 na 100 tys. mężczyzn oraz 3,5 na 100 tys. kobiet [5, 6]. W ostatniej dekadzie obserwuje się również wzrost wskaźnika zachorowań na AML, co może wynikać ze zmian w strukturze demograficznej związanej ze starzeniem się populacji (Wykres 3) [3, 5]. Prognozowana liczba nowych zachorowań na AML w 2021 r. w USA wyniesie 20 240 osób, co stanowi 1,1% wszystkich nowych przypadków zachorowań na nowotwory [5].

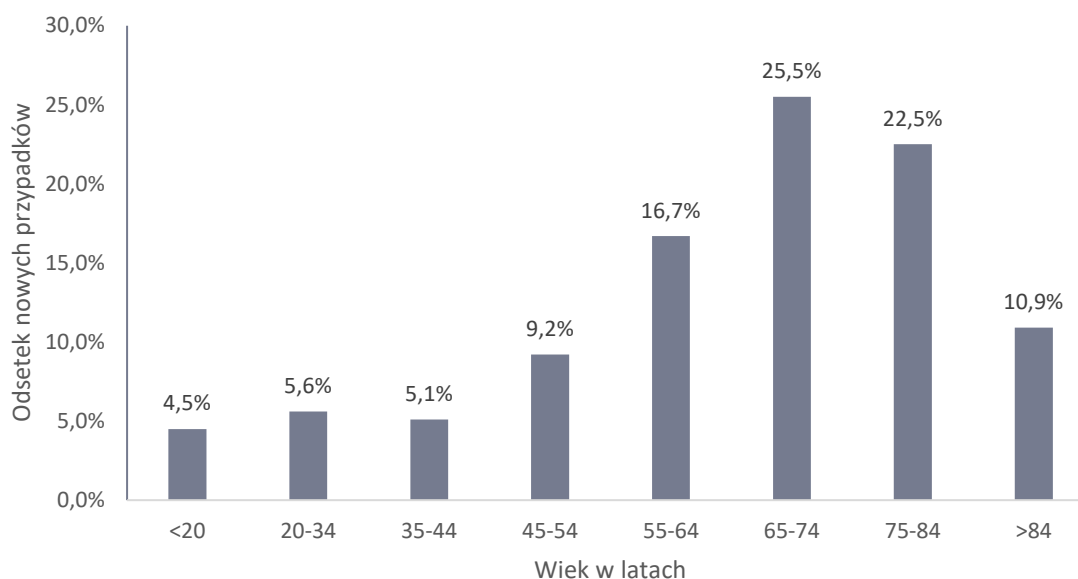
Zgodnie z danymi KRN, w 2018 r. białaczkę szpikową (ICD-10: C92), w tym również przewlekłą, rozpoznano łącznie u 1 176 osób, z czego 590 rozpoznań dotyczyło mężczyzn, a 586 – kobiet. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na białaczki szpikowe wynosił 2,1 na 100 tys. u mężczyzn oraz 1,6 na 100 tys. u kobiet (Tabela 2) [21]. Zgodnie z danymi zebranymi w ramach działającego Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki, w latach 2004–2010 w Polsce zgłaszano od 424 do 637 rocznie nowych zachorowań na AML, ze średnią wynoszącą 538 (Wykres 2). Najwyższy surowy współczynnik zachorowalności zaobserwowano w 2006 r. (2,1 na 100 tys.), natomiast najniższy – w 2010 r. (1,37 na 100 tys.). Powyższe współczynniki należy jednak uznać za niedoszacowane, gdyż podstawą do ich obliczenia były dane z rejestrów szpitalnych oraz dobrowolnie raportowane dane przez ośrodki hematologiczne, których aktywność w raportowaniu danych cechowała się dużą zmiennością [1]. W oparciu o dane NFZ, zapadalność rejestrowana na AML w 2014 r. wyniosła 1,6 tys. przypadków, a współczynnik zapadalności rejestrowanej 4,1 na 100 tys., a zatem był on zbliżony do wartości raportowanych przez SEER [20].

Przyjmuje się, że >50% pacjentów z nowo rozpoznaną AML nie kwalifikuje się do leczenia intensywną chemioterapią [7].

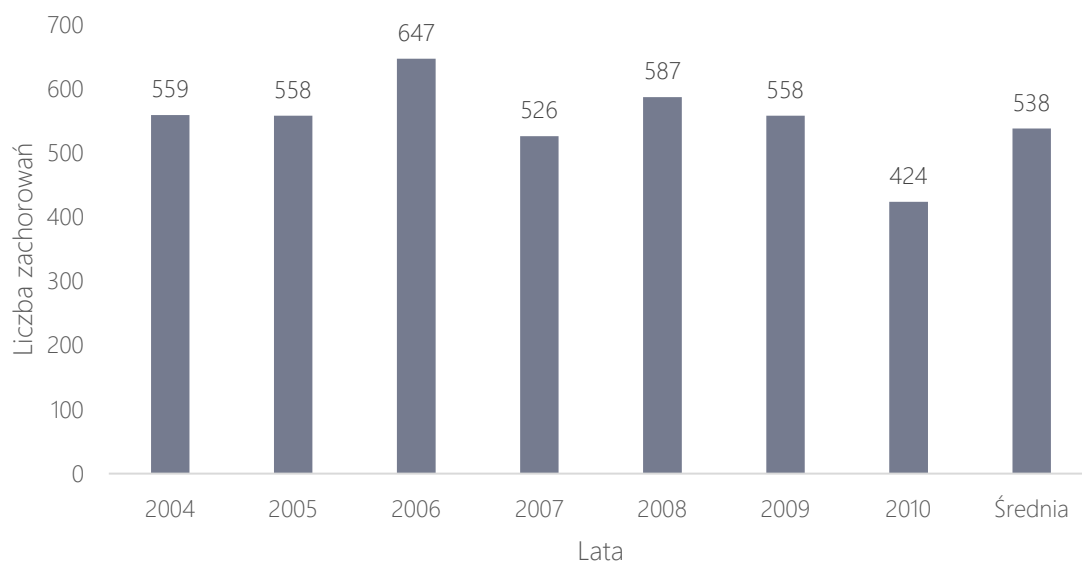
Tabela 2.
Dane epidemiologiczne zebrane w ramach KRN dla białaczki szpikowej (ICD-10: C92) w 2018 r. [21]

Płeć	Zapadalność		Zgony	
	Liczba bezwzględna	Wsp. standaryzowany	Liczba bezwzględna	Wsp. standaryzowany
Mężczyźni	590	2,1 / 100 tys.	670	2,0 / 100 tys.
Kobiety	586	1,6 / 100 tys.	646	1,4 / 100 tys.
Ogółem	1 176	-	1 316	-

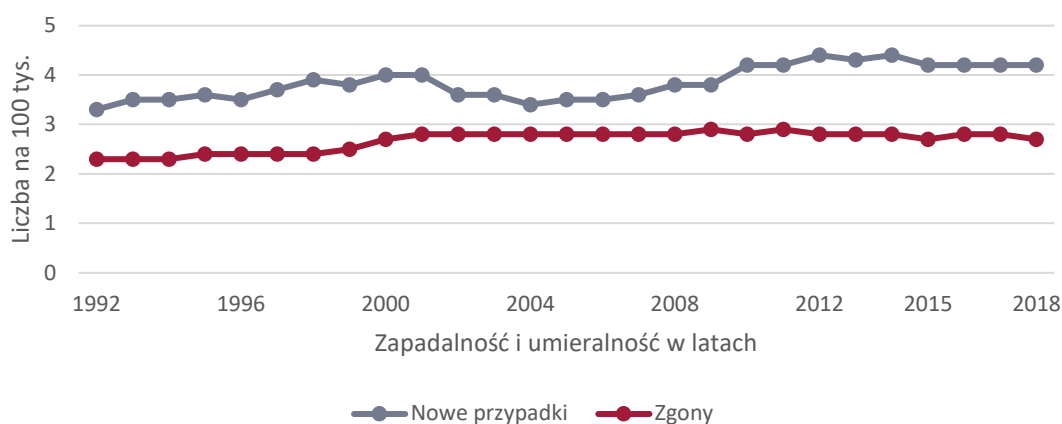
Wykres 1.
Wiek pacjentów w momencie rozpoznania AML na podstawie danych SEER [5]



Wykres 2.
Liczba zgłaszanych zachorowań na AML w Polsce w latach 2004–2010 [1]



Wykres 3.
Współczynnik zapadalności i umieralności pacjentów z AML na 100 tys. w latach 1992-2018 w USA na podstawie danych z rejestru SEER [5]



Umieralność

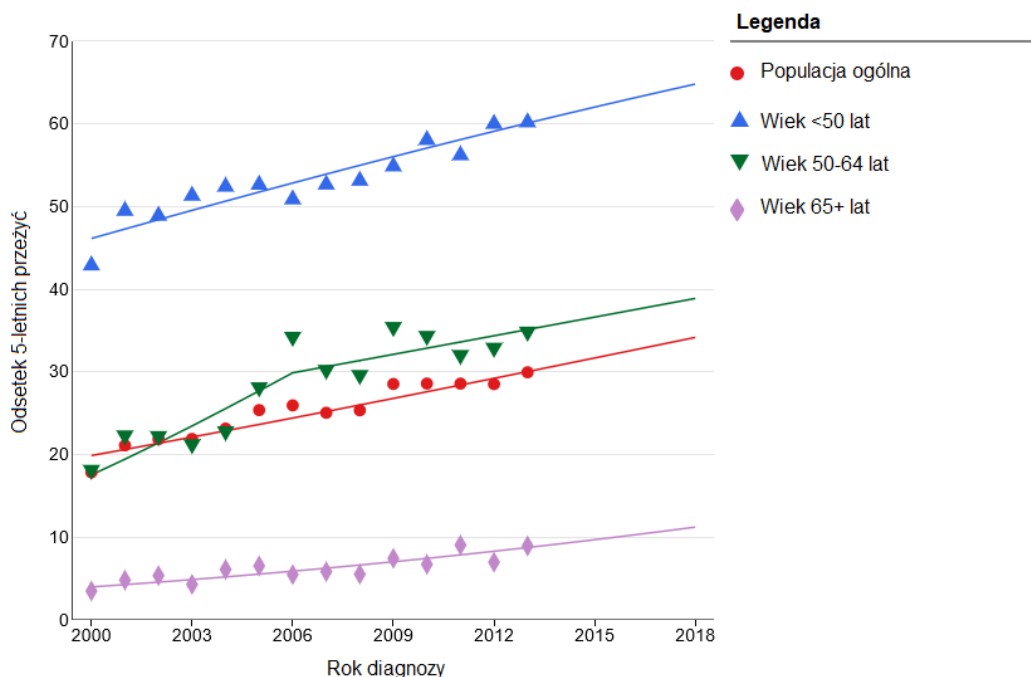
Zgodnie z danymi SEER, standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności z powodu AML w USA w 2018 r. wynosił 2,7 na 100 tys. i był wyższy u mężczyzn niż u kobiet (3,6 vs 2,1 na 100 tys.). Zgony najczęściej odnotowywano w grupie wiekowej 75–84 lata (29,7%) oraz w grupie 65–74 lata (28,3%), z medianą wieku w chwili śmierci wynoszącą 73 lata. W 2021 r. w USA spodziewanych jest ponad 11 400 zgonów z powodu AML [5, 6]. W Polsce standaryzowany wiekiem współczynnik zgonów dla białaczek szpikowych (ICD-10: C92) w 2018 r. wynosił 2,0 na 100 tys. dla mężczyzn oraz 1,4 na 100 tys. dla kobiet [21]. Brak jest w dostępnej literaturze szczegółowych wskaźników umieralności na AML w Polsce.

Z uwagi na agresywny przebieg nowotworu, AML należy do grona chorób cechujących się stosunkowo niskimi wskaźnikami przeżycia. Zgodnie z danymi SEER, 5-letnie przeżycie u pacjentów z AML w latach 2011–2017 wynosiło 29,5% (30,7% u kobiet oraz 28,5% u mężczyzn). Przeżycie pacjentów maleje wraz z wiekiem w momencie rozpoznania. W USA wskaźnik 5-letniego przeżycia w 2013 r. u pacjentów z AML <50 lat wynosił 60,6%, natomiast u pacjentów w wieku ≥65 lat – zaledwie 8,9%. Mimo to w ostatnich latach widoczny jest trend wzrostowy dotyczący wskaźników przeżycia całkowitego, co może być spowodowane poprawą opieki medycznej oraz wdrażaniem nowych opcji terapeutycznych (Wykres 4) [5, 6]. W Polsce, mediana OS szacowana na podstawie danych NFZ z lat 2009–2014 wynosiła 6 mies., z 3-letnim oraz 5-letnim odsetkami przeżyć sięgającymi odpowiednio 26,5% oraz 23,4%. Odsetki przeżyć malały wraz z wiekiem pacjentów (Tabela 3) [20].

Tabela 3.
Szacowane 3- i 5-letnie przeżycie całkowite pacjentów z AML w zależności od grupy wiekowej [20]

Grupa wiekowa w latach	Mediana OS w mies.	3-letni OS w % (zakres)	5-letni OS w % (zakres)
18-44	>60	59 (56–62)	57 (55–61)
45-54	27	47 (44–51)	43 (40–47)
55-64	10	30 (28–32)	25 (23–28)
65-74	5	17 (15–19)	14 (12–16)
75-84	3	10 (9–12)	7 (6–9)
≥85	2	6 (4–8)	4 (3–7)
Ogółem	6	26,5 (bd)	23,4 (bd)

Wykres 4.
Przeżycie 5-letnie u pacjentów z AML na podstawie danych SEER z lat 2010–2016 [6]



2.2.2. Epidemiologia z punktu widzenia społeczno-ekonomicznego

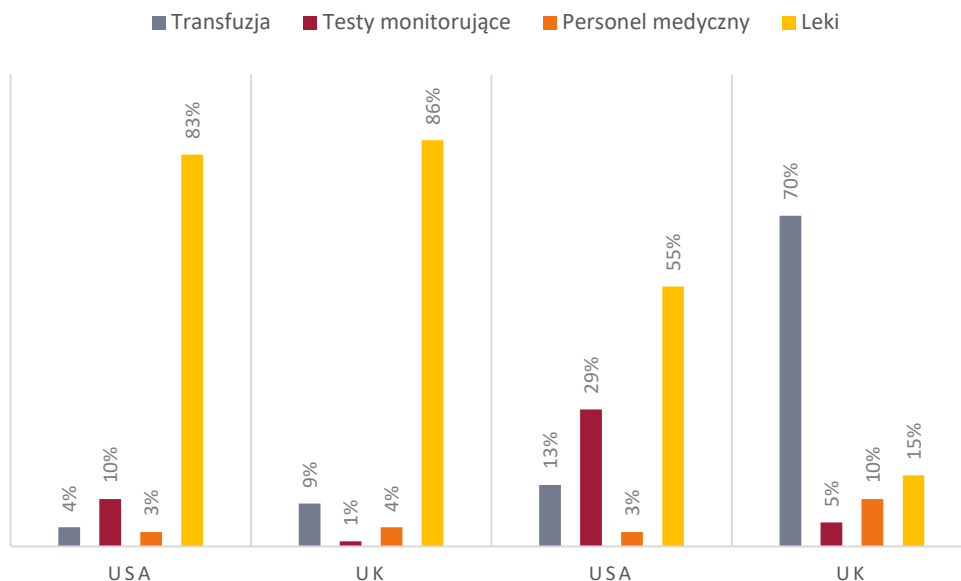
Mimo iż AML należy do grona chorób rzadkich (zapadalność <5 na 100 tys. osób) i stanowi zaledwie 1% schorzeń nowotworowych, obciążenie społeczno-ekonomiczne spowodowane tą chorobą należy uznać za istotne, co wynika z kosztownego procesu diagnostycznego i terapeutycznego [3]. Koszty leczenia AML uzależnione są przede wszystkim od rodzaju zastosowanej terapii. Zgodnie z danymi pochodzącymi z pracy Zeidan 2015 najwyższe koszty ponoszone są w przypadku kwalifikacji pacjenta do allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) oraz intensywnej chemioterapii (Tabela 4) [22, 23].

U pacjentów z populacji docelowej, tj. niekwalifikujących się do leczenia intensywną chemioterapią, 6-miesięczne koszty stosowania zredukowanej chemioterapii w przeliczeniu na pacjenta w 2012 r. oszacowano na 57 039 USD w USA oraz na 45 854 USD (29 126 GBP) w Wielkiej Brytanii. Z kolei 6-miesięczne koszty stosowania najlepszej terapii wspomagającej w przeliczeniu na pacjenta (BSC, *best supportive care*) wynoszą 5 837 USD (3 708 GBP) w Wielkiej Brytanii oraz 14 014 USD w USA [22]. Różnica w wielkości kosztów pomiędzy obydwojema krajami może wynikać nie tylko z odmienności systemów opieki zdrowotnej w obydwu krajach, ale również z innych schematów postępowania w praktyce klinicznej. Przykładowo, w Wielkiej Brytanii główny udział w kosztach BSC mają transfuzje krwi (70%), podczas gdy w USA stanowią one zaledwie 15% (Wykres 5) [22]. Należy jednak zauważyć, iż mimo niższych kosztów w porównaniu ze standardową terapią, zarówno zredukowana chemioterapia, jak i BSC są opcjami o niskiej skuteczności, dlatego ich stosowanie nie wiąże się z uzyskiwaniem oszczędności w perspektywie społecznej. Co więcej, jednym z czynników wpływających na koszty leczenia jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z oszacowaniami pochodzącymi z pracy Wang 2014 koszt leczenia niską dawką cytarabiny był blisko dwukrotnie niższy w grupie uzyskującej odpowiedź na leczenie w porównaniu z grupą która nie uzyskała odpowiedzi (Wykres 6) [24]. Jak wskazują dostępne opracowania, uzyskanie, a w następnej kolejności utrzymanie całkowitej odpowiedzi na leczenie jest kluczowe dla zmniejszenia obciążenia ekonomicznego spowodowanego AML [23, 25]. Dlatego też zapewnienie pacjentom dostępu do terapii cechujących się wysoką skutecznością jest istotne nie tylko ze względów klinicznych i społecznych, ale również ekonomicznych.

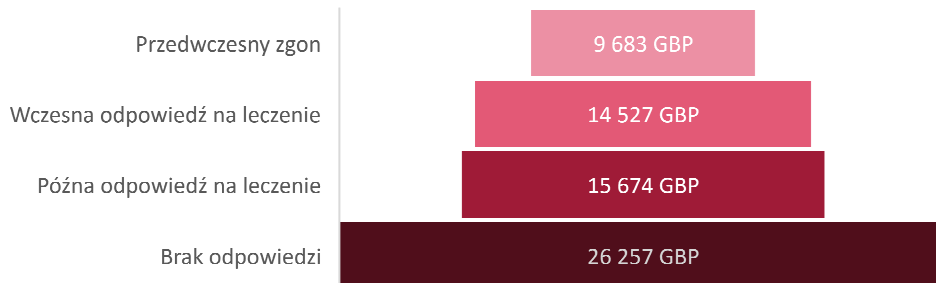
Tabela 4.
Koszty leczenia AML w przeliczeniu na pacjenta [22, 23]

Kraj	Intensywna chemioterapia	Allo-HSCT	Zredukowana chemioterapia	BSC
6 mies. koszty leczenia				
UK	59 426 USD	177 187 USD	45 854 USD	5 837 USD
USA	324 502 USD	352 682 USD	57 039 USD	14 014 USD

Wykres 5.
Rozkład kosztów w ramach zredukowanej chemioterapii i BSC ponoszonych w Wielkiej Brytanii i USA u pacjentów z AML niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii [22]



Wykres 6.
Koszty leczenia niską dawką cytarabiny u pacjentów z AML niekwalifikujących się do leczenia intensywną chemioterapią w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie [24]



2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia

Dokładna przyczyna rozwoju AML, podobnie jak większości innych chorób nowotworowych, nie została dotąd poznana [17, 27]. Uznaje się jednak, że podłożem rozwoju choroby jest kumulacja nabytych zaburzeń genetycznych i epigenetycznych w komórkach krwiotwórczych, prowadzących do nieprawidłowości w procesach proliferacji i różnicowania tych komórek. Zaburzenia te mogą być wywołane ekspozycją na mutagenne czynniki środowiskowe lub być wynikiem istniejących już wrodzonych wad genetycznych, związanych niestabilnością struktury DNA lub upośledzeniem mechanizmów jego naprawy [2, 28]. Wśród głównych czynników zwiększających ryzyko zachorowania na AML najczęściej wymienia się wiek >65 lat, płeć męską i rasę kaukaską, a także narażenie na promieniowanie jonizujące, benzen i niektóre leki, obecność wrodzonych schorzeń, takich jak zespół Downa lub innych chorób układu krwiotwórczego jak np. zespół mielodysplastyczny (Tabela 5) [17, 18, 28, 29].

Szczególnym przypadkiem AML jest postać wtórna, będąca powikłaniem po uprzednio stosowanej chemioterapii z powodu innych nowotworów, występująca u ok. 5–20% chorych i cechująca się gorszym rokowaniem z powodu zwiększonej oporności na terapie konwencjonalne oraz nagromadzenie zaburzeń cytogenetycznych [30].

Tabela 5.
Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia AML [17, 18, 28, 29]

Grupa	Szczegóły
Czynniki demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek >65 lat; • Rasa kaukaska; • Płeć męska
Czynniki środowiskowe	<ul style="list-style-type: none"> • Narażenie na związki chemiczne (np. benzen, pestycydy, herbicydy); • Narażenie na promieniowanie jonizujące; • Leki (np. fenylobutazon, cytostatyki, związki a kilujące, inhibitory topoizomerazy II, antracykliny, taksany); • Palenie tytoniu
Choroby	<ul style="list-style-type: none"> • Zespół Downa • Anemia Fanconiego; • Zespół Blooma; • Zespół Schwachmanna-Diamonda • Zespół ataksja-teleangiektazja • Zespół Li Fraumeni
Inne choroby szpiku kostnego	<ul style="list-style-type: none"> • Inne choroby krwi (np. mielodysplazja, mielofibroza, czerwienica prawdziwa lub trombocytoza)

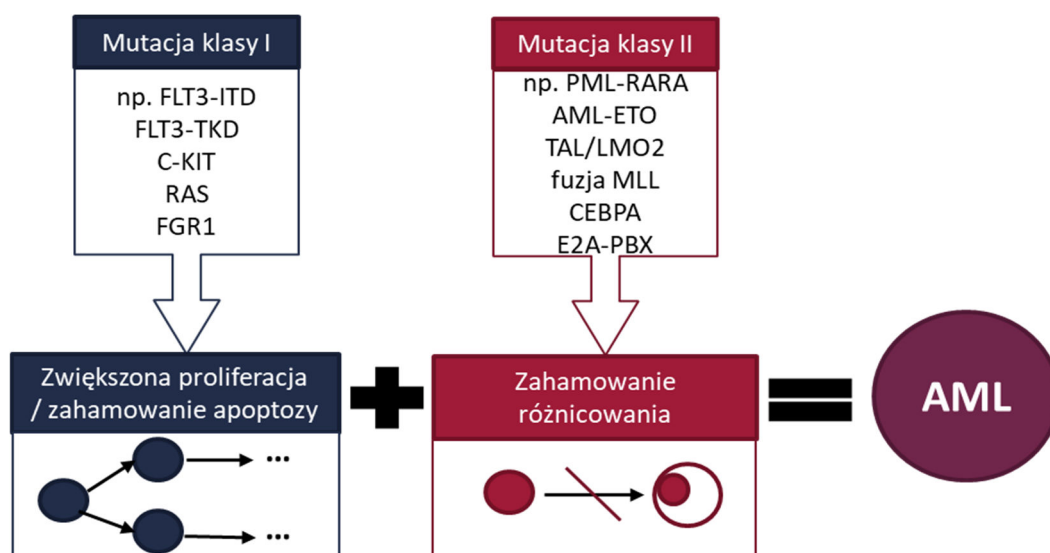
Patogeneza

Zgodnie z obowiązującą teorią „dwóch uderzeń” (*two hit*) do zapoczątkowania transformacji białaczkowej w kierunku AML w komórkach linii mieloidalnej (patrz: Rozdz.2.1, Rysunek 1), konieczne jest jednoczesne wystąpienie:

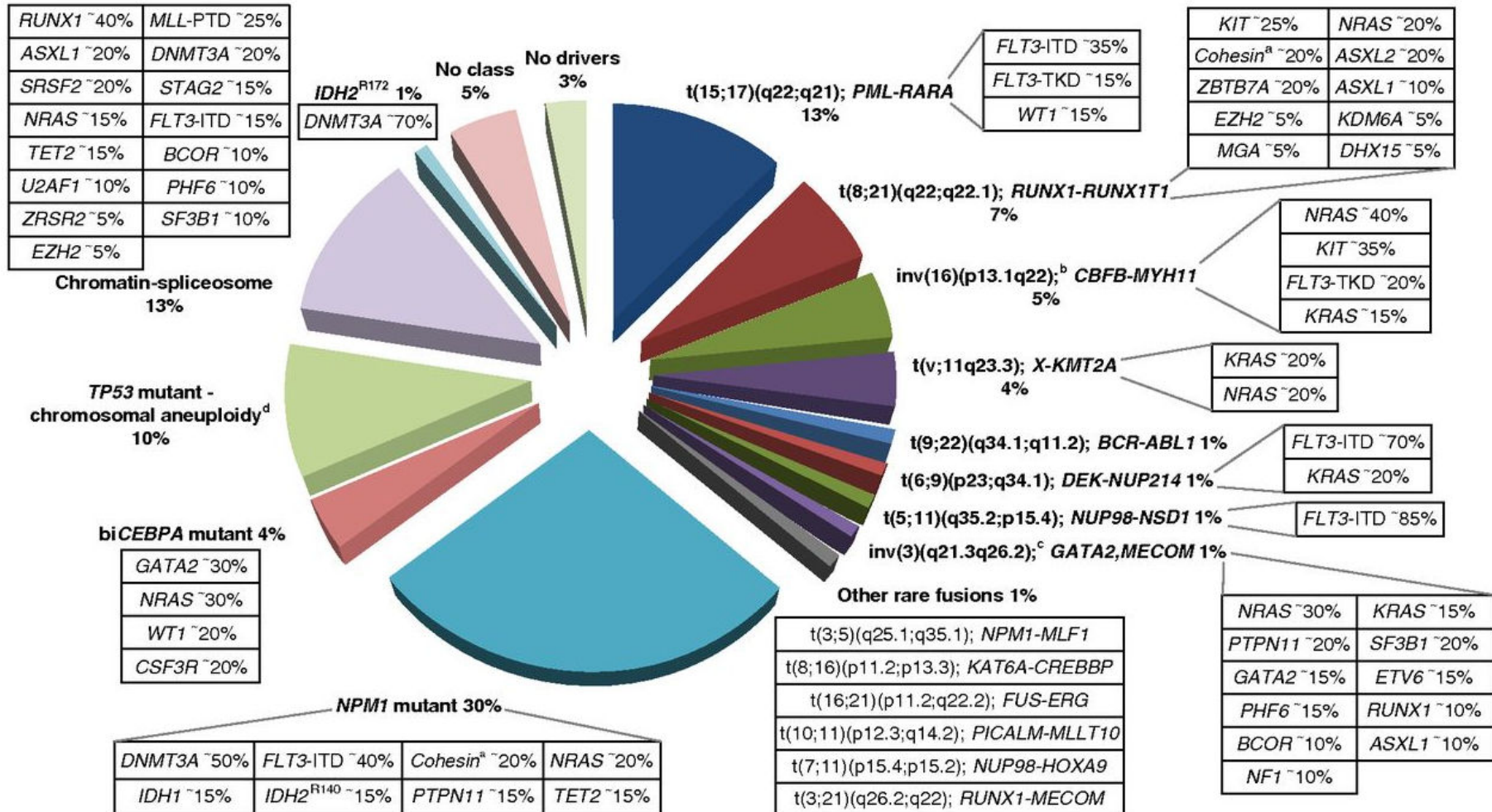
- **mutacji klasy I**, tj. mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału w kierunku zwiększonej proliferacji/przeżycia komórki oraz
- **mutacji klasy II**, tj. aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów, której skutkiem jest zahamowanie zdolności różnicowania się komórek [27, 28].

Do tej pory opisano szereg zaburzeń genetycznych związanych z patogenezą AML. Do najczęściej wymienianych w literaturze mutacji klasy I należą występujące w obrębie genów *FLT3*, *RAS*, *KIT*, *FGR1*, natomiast do mutacji klasy II – *CEBPA*, *MLL*, *PML* i *RARA* (Rysunek 2) [27, 28]. Sekwencjonowanie genomu u chorych na AML wykazało istnienie średnio 13 mutacji genetycznych na guz, z czego średnio 5 wystąpiło w tzw. genach mutujących w sposób powtarzalny (patrz: Rozdz.2.1, Tabela 1) [27]. Mutacje powtarzalne odnaleziono w genach zgrupowanych w 9 kategorii i związanych z: 1) fuzją czynników transkrypcyjnych (u 18% chorych), 2) nukleofosminą (u 27% chorych), 3) supresją guza (u 16% chorych), 4) metylacją DNA (u 44% chorych), 5) sygnalizacją (u 59% chorych), 6) modyfikacją chromatyny (u 30% chorych), 7) mieloidalnym czynnikiem transkrypcji (u 22% chorych), 8) kompleksem kohezyny (u 13% chorych), 9) kompleksem spliceosomu (u 14% chorych) [27, 31]. Niektóre pary mutacji występowały częściej niż oczekiwano (np. mutacje w genach *NPM1* i *FLT3*), co sugeruje ich synergistyczne działanie w patogenezie AML, inne natomiast wykluczały się wzajemnie, co sugeruje istnienie powielających się ścieżek rozwoju AML [27]. Rodzaje poznanych dotąd zaburzeń cytogenetycznych, mających udział w patogenezie AML przedstawiono poniżej (Rysunek 3) [32].

Rysunek 2.
Hipoteza „dwóch uderzeń” w patogenezie AML [33]



Rysunek 3. Rodzaje zaburzeń cytogenetycznych biorących udział w patogenezie AML wraz z częstością występowania [32]



2.4. Objawy i rozpoznanie

Objawy

Objawy kliniczne AML zwykle pojawiają się ok. 1–2 mies. przed postawieniem diagnozy, a ich obecność jest wynikiem zaburzonego procesu hematopoezy, prowadzącego do rozwoju anemii, neutropenii i trombocytopenii, a także naciekania nowotworu na narządy wewnętrzne [2]. Do objawów AML związanych z anemią należą przede wszystkim osłabienie, męczliwość, zasłabnięcia i zawroty głowy, bledność skóry i błon śluzowych oraz pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Upośledzenie odporności wywołane neutropenią zwykle manifestuje się w postaci zakażeń bakteryjnych i grzybiczych oraz charakterystycznych owrzodzeń w obrębie błon śluzowych jamy ustnej. Z kolei wynikające z trombocytopenii objawy skazy krwotocznej obejmują krwawienia z jamy ustnej, dziąseł i nosa oraz obecności krwawych wybroczyn na skórze i błonach śluzowych. W skrajnych przypadkach może również dochodzić do zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawień do ośrodkowego układu nerwowego. Do ogólnoustrojowych objawów AML zaliczane są m.in. gorączka, bóle kostne, poty i utrata masy ciała (Tabela 6) [2, 16, 17].

Wysoka liczba krążących we krwi obwodowej zmienionych nowotworowo komórek (leukocytoza >100 000 komórek/ μ l) może prowadzić do rozwoju zespołu chorobowego zwanego leukostazą, spowodowanego zaburzeniami przepływu krwi w mikrokrążeniu ustrojowym w wyniku jej zwiększonej lepkości. Do objawów leukostazy należą przede wszystkim zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego i hipoksemia. Nacieczenie przez komórki białaczkowe narządów innych niż szpik kostny stwierdza się stosunkowo rzadko, najczęściej w przypadku AML z linii monocytowej [2, 17]. Tylko u pojedynczych pacjentów z AML choroba w momencie rozpoznania przebiega bezobjawowo [2]. Przebieg kliniczny choroby jest ciężki. W przypadku braku zastosowania odpowiedniego leczenia, chory umiera w ciągu 2–3 miesięcy, głównie z powodu powikłań infekcyjnych i krwotocznych [17].

Tabela 6.
Podsumowanie głównych objawów w AML [2, 16, 17]

Grupa objawów	Szczegóły
Ogólne	gorączka, osłabienie, utrata masy ciała, bóle kostne, poty
Związane z anemią	osłabienie i łatwa męczliwość, upośledzenie koncentracji i uwagi, ból i zawroty głowy, tachykardia i duszność, bledność skóry i błon śluzowych
Związane z neutropenią	zmiany w jamie ustnej (bolesne afry lub owrzodzenia, uaktywnienie opryszczki, ciężka angina, zmiany okołozębowe), zwiększona podatność na zakażenia, w tym grzybicze, ból brzucha i objawy otrzewnowe wskutek pow. kłań infekcyjnych
Związane z trombocytopenią	głównie krwawienia z dziąseł i nosa, plamica na skórze i błonach śluzowych; krwawienia z dróg rodnych i przewodu pokarmowego
Leukostaza	zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (ból i zawroty głowy, szumy uszne, zaburzenia widzenia, objawy ogniskowe, zaburzenia świadomości), duszność, niewydolność oddechowa, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe; rzadko: priapizm, niedokrwienie mięśnia sercowego lub kończyny
Nacieczenie narządów	płaskie wykwity lub guzki w skórze, nacieki przypominające przerost dziąseł, powiększenie śledziony lub wątroby (u 10% chorych), powiększenie węzłów chłonnych, pogorszenie ostrości wzroku, objawy zapalenia ucha zewnętrznego i wewnętrznego, różne objawy zajęcia układu oddechowego (do ciężkiej niewydolności oddechowej włącznie), niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, krwimocz, ból kości i stawów, martwica kości, objawy zajęcia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, wybroczyny w ścianie jelita, niedrożności jelit spowodowane naciekaniami

Rozpoznanie

Podstawowym badaniem, wskazującym na podejrzenie AML jest morfologia krwi obwodowej, w której zwykle stwierdza się anemię oraz trombocytopenię. U 50–60% pacjentów obserwowana jest leukocytoza, natomiast u pozostałych chorych liczba leukocytów jest prawidłowa lub zmniejszona (leukopenia). Charakterystyczną cechą AML jest obecność tak zwanej przerwy białaczkowej (łac. *hiatus leucaemicus*), polegającej na występowaniu w rozmazie krwi komórek blastycznych oraz dojrzałych granulocytów przy braku występowania form pośrednich. Zazwyczaj w obrazie morfologicznym obserwowana jest również neutropenia [2].

Do rozpoznania AML poza morfologią i rozmazem krwi, niezbędne jest wykonanie biopsji szpiku kostnego, a pobrany materiał poddaje się ocenie morfologicznej, a także badaniom immunofenotypowym, cytogenetycznym i molekularnym, które są niezbędne do postawienia szczegółowego rozpoznania, determinującego wybór odpowiedniego leczenia (Tabela 7) [2, 15–17]. AML jest diagnozowana, gdy odsetek blastów (mieloblastów lub ich ekwiwalentów: promonocytów, monoblastów, megakatioblastów) w badaniu cytologicznym i immunofenotypowym szpiku lub krwi obwodowej wynosi $\geq 20\%$. Stwierdzenie zmian cytogenetycznych t(15;17), inv(16) i t(8;21) lub obecność mięsaka mieloidalnego są wystarczające do rozpoznania AML, niezależnie od odsetka blastów [2, 15–17]. W procesie diagnostycznym przydatne jest również wykonanie badań obrazowych, pozwalających na ocenę stopnia nacieczenia i wydolności narządów przed rozpoczęciem leczenia [2]. Z uwagi na agresywny przebieg, w AML nie określa się stadium zaawansowania choroby, a decyzję o wyborze leczenia podejmuje się w oparciu o ocenę rokowania pacjentów [2].

Tabela 7.
Badania wykorzystywane w diagnostyce AML [2, 15–17]

Rodzaj badania	Cel badania	Szczegóły
Badania wymagane do potwierdzenia rozpoznania AML		
Morfologia i rozmaz	Rozpoznanie AML w oparciu o odsetek blastów	<ul style="list-style-type: none"> Liczona do 200 komórek z krwi
Ocena morfologiczna		<ul style="list-style-type: none"> Biopsja aspiracyjna szp ku kostnego (ocena 500 komórek jądrzastych): ocena odsetka blastów oraz odsetka dysplazji w poszczególnych liniach Trepanobiopsja w przypadku braku możliwości aspiracji grudek szpiku
Biopsja szpiku kostnego	Potwierdzenie pochodzenia nowotworu z linii mieloidalnej	<ul style="list-style-type: none"> markery prekursorowe: CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR, opcjonalnie: CD38, CD123, CD133 markery granulocytarne: CD65, cMPO, opcjonalnie: CD15, CD11b markery monocytowe: CD14, CD36, CD64 markery megakariocytowe: CD41(gpIb/IIIa), CD61(gpIIb), CD42(gp1b) markery erytroidalne: CD235a (GfA), CD36 badania diagnostyczne służące rozpoznaniu białaczki o mieszanym fenotypie: <ul style="list-style-type: none"> markery mieloidalne: MPO lub marker różnicowania monocytowego (≥ 2 z następujących: NSE, CD11c, CD14, CD64, lizozym) markery komórek B: silna ekspresja CD3 lub CD3 powierzchniowe markery komórek T: silna ekspresja CD19 + silna ekspresja ≥ 1 z następujących: cytoplazmatyczne CD79a, cCD22 lub CD10 albo słaba ekspresja CD19 + silna ekspresja ≥ 2 z następujących: cytoplazmatyczne CD79a, cCD22, CD10
Badania cytogenetyczne i molekularne	Szczegółowe rozpoznanie wg WHO i ocena rokowania	<ul style="list-style-type: none"> Badania cytogenetyczne + FISH Badania molekularne na obecność genów fuzyjnych: <i>RUNX1-RUNX1T1</i>, <i>CBFB-MYH11</i>, <i>PML-RARA</i>, <i>BCR-ABL1</i>, opcjonalnie: <i>MLLT3-KMT2A</i>, <i>DEK-NUP214</i>, <i>GATA2</i>, <i>MECOM (EVI1)</i> Badania molekularne na obecność mutacji: <i>NPM1</i>, <i>CEBPA</i>, <i>RUNX1</i>, <i>FLT3</i>, <i>TP53</i>, <i>ASXL1</i>

Rodzaj badania	Cel badania	Szczegóły
Badania dodatkowe		
Badania obrazowe		<ul style="list-style-type: none"> • Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej; • Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej; • Tomografia komputerowa klatki piersiowej; • Badanie elektrokardiograficzne; • Badanie ultrasonograficzne serca
Badania laboratoryjne	Ocena nacieczenia i wydolności narządów wewnętrznych	<ul style="list-style-type: none"> • Badania biochemiczne: mocznik, kreatynina, kwas moczowy, sód, potas, wapń, glukoza bilirubina, AspAT, AlAT, FZ, LDH, CK, białko, cholesterol, TG, badanie ogólne moczu, koagulogram • Badania wirusologiczne (WZW A/B/C, HIV) • Test ciążowy
Inne		<ul style="list-style-type: none"> • Ocena stanu sprawności ogólnej • Ocena chorób współistniejących • Punkcja łądźwiowa (gdy występują objawy ze strony OUN)

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (*fluorescent in situ hybridization*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy

2.5. Rokowanie i czynniki prognostyczne

2.5.1. Ocena rokowania i czynniki prognostyczne

Ocena rokowania pacjentów jest niezbędna do wyboru optymalnego postępowania terapeutycznego, tj. terapii dającej największą szansę na wyleczenie przy najmniejszym ryzyku zgonu spowodowanego toksycznością chemioterapii [17]. Rokowanie uzależnione jest od obecności korzystnych bądź niekorzystnych czynników prognostycznych. Czynniki te można podzielić na związane ze stanem klinicznym pacjenta oraz zależne od charakterystyki klonu białaczkowego (Rysunek 4) [2].

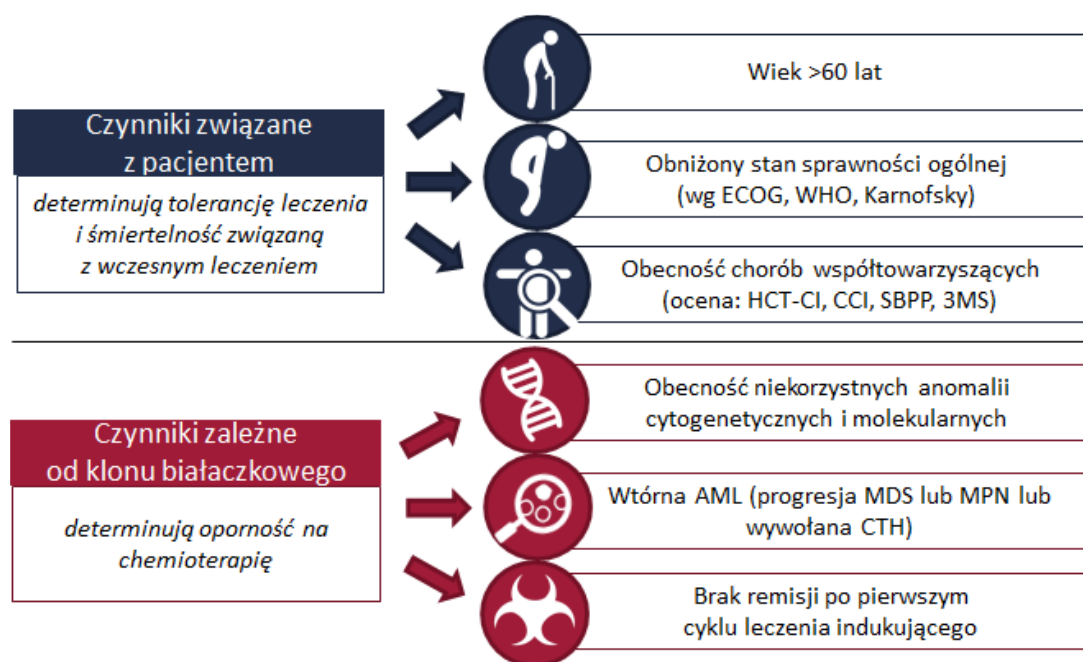
Do niekorzystnych czynników prognostycznych związanych z pacjentem należą podeszły wiek, zły stan sprawności ogólnej oraz obecność chorób współistniejących [2, 34]. Zaawansowany wiek (≥ 60 lat) jest związany z gorszym rokowaniem pacjentów z AML, nie tylko ze względu na zwiększoną śmiertelność związaną z toksycznością leczenia, ale również ze względu na odmienną biologię AML – u chorych w podeszłym wieku obserwuje się bowiem częstszą ekspresję CD34 i zależnej od MDR1 pompy powodującej wypływ cytostatyków z komórek białaczkowych oraz ich oporność na antracykliny [28]. Również obniżony stan sprawności ogólnej (ECOG ≥ 3) oraz obecność istotnych chorób towarzyszących zmniejszają prawdopodobieństwo przeżycia terapii indukującej leczenie [2, 28]. Do oceny wpływu chorób współistniejących na śmiertelność z powodu zastosowania chemioterapii indukującej oraz na możliwość przeprowadzenia przeszczepu szpiku u pacjentów z AML, najczęściej wykorzystywany jest kwestionariusz HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation-specific Index*), natomiast stosowanie innych kwestionariuszy, jak np. klasycznego CCI (*Charlson Comorbidity Index*) jest również dopuszczalne [2, 4, 35]. Niedawne badania wykazały, iż czynnikiem prognostycznym mającym zastosowanie u pacjentów z AML w wieku ≥ 60 lat jest również ich stan psychofizyczny oraz zdolności poznawcze [2].

Z kolei głównym czynnikiem zależnym od klonu białaczkowego jest obecność specyficznych zaburzeń cytogenetycznych, ocenianych za pomocą klasyfikacji opracowanej przez ELN (*European Leukemia*

Net) (Tabela 8) [2, 17]. Wśród niekorzystnych czynników prognostycznych najczęściej wymieniane są mutacje genów *RUNX1*, *AXLS1* i *TP53*, zmiany w obrębie chromosomu 5 i 17, karyotyp złożony lub monosomalny [2, 17]. Ponadto niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest obecność wtórnej AML, wynikającej z progresji zespołów mieloproliferacyjnych lub mielodysplastycznych, lub wywołanej cytostatykami. Na etapie leczenia, złe rokowanie przypisuje się chorym, nie uzyskującym remisji po pierwszym cyklu terapii [2].

Dla nowo zdiagnozowanych chorych powyżej 60. roku życia został opracowany indeks prognostyczny, umożliwiający ocenę i wskazanie chorych, którzy odnoszą korzyści terapeutyczne z zastosowania intensywnej chemioterapii w oparciu o czynniki związane z pacjentem, ryzyko cytogenetyczne, typ AML oraz stopień leukocytozy (Tabela 9). Zgodnie z nim pacjenci o niskim ryzyku kwalifikują się do zastosowania intensywnej terapii indukującej ± allo-HSCT, natomiast u chorych o wysokim ryzyku możliwe jest leczenie wyłącznie zredukowaną (niskodawkową) chemioterapią lub stosowanie BSC. U chorych o pośrednim ryzyku, intensywność chemioterapii indukującej dobierana jest indywidualnie [34].

Rysunek 4.
Najważniejsze niekorzystne czynniki prognostyczne w AML [2]



3MS – *Modified Mini-Mental State*; CTH – chemioterapia; CCI – *Charlson Comorbidity Index*; ECOG – *European Cooperative Oncology Group*; HCT-CI – *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Index*; MDS – zespół mielodysplastyczny (*myelodysplastic syndrome*); MPN – zespół mieloproliferacyjny (*myeloproliferative neoplasm*); SBPP – *Short Physical Performance Battery*

Tabela 8.
Klasyfikacja cytogenetycznych czynników prognostycznych [2, 17]

Rokowanie	Aberracje cytogenetyczne
Korzystne	<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21)(q22;q22) / <i>RUNX1-RUNX1T1</i> • inv(16), t(16;16)(p13q22) / <i>CBFB/MYH11</i> • Prawidłowy kariotyp z mutacją <i>NMP1</i> i bez mutacji <i>FLT3-ITD</i> lub z mutacją <i>FLT3</i> z niskim stosunkiem allelicznym • Prawidłowy kariotyp z bialleliczną mutacją <i>CEBPA</i> i bez <i>FLT3-ITD</i>
Pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> • Kariotyp prawidłowy mutacja <i>NPM-1</i> i <i>FLT3-ITD(+)</i> ze stosunkiem allelicznym <0,5 • Kariotyp prawidłowy i niezmutowany <i>NPM-1</i> i <i>FLT3-ITD(+)</i> ze stosunkiem allelicznym <0,5 • Kariotyp prawidłowy i niezmutowany <i>NPM-1</i> i <i>FLT3-ITD (-)</i> • t(9;11)(p22;q23) / <i>MLLT3-KMT2A</i> • Aberracje cytogenetyczne inne niż w grupie korzystnego i niekorzystnego ryzyka
Niekorzystne	<ul style="list-style-type: none"> • t(6;9)(p23;q34) / <i>DEK-NUP214</i> • t(v;11)(v;q23) / rearanżacja <i>KMT2A</i> • t(9;22) / <i>BCR-ABL1</i>; • inv3(q21; q26) lub t(3;3)(q21; q26.2) • kariotyp złożony (≥3 aberracje), kariotyp monosomalny (≥2 monosomie autosomalne lub 1 monosomia autosomalnej skojarzona z ≥ 1 aberracją strukturalną) • -5 lub del5; -7, -17, abn(17p) • mutacja genu <i>RUNX1</i> lub <i>AXLS1</i> lub <i>TP53</i>

Tabela 9.
Indeks prognostyczny dla chorych na ostrą białaczkę szpikową powyżej 60. roku życia [34]

	Parametr	Liczba punktów
Ryzyko cytogenetyczne	Niekorzystne	5
	Nieznane	2
	Korzystne lub pośrednie	1
Liczba leukocytów [g/l]	≤10	1
	10–49,9	2
	50–99,9	3
	>100	4
Stan ogólny wg ECOG	0	0
	1	1
	2	2
	3	3
	4	4
Wiek	60–64	1
	65–69	2
	70–74	3
	≥75	4
Typ AML	<i>De novo</i>	1
	Wtórna	2
Grupa ryzyka	Korzystne (niskie)	4–6
	Standardowe (pośrednie)	7–8
	Niekorzystne (wysokie)	≥9

2.5.2. Rokowanie w populacji pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii

Mimo iż AML cechuje się niekorzystnym rokowaniem ze względu na swój agresywny przebieg, u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, z powodów takich jak zaawansowany wiek, obecność chorób towarzyszących czy zły stan sprawności ogólnej, prognoza jest szczególnie zła. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi, zaprezentowanymi w Rozdz. 2.2, przeżycie pacjentów z AML maleje wraz z wiekiem w momencie rozpoznania. Na podstawie danych z rejestru SEER z okresu 2012-2016 oszacowano, że odsetki 5-letnich przeżyć u pacjentów w wieku <50 lat wynosiły 59%, podczas gdy u chorych w wieku ≥ 65 lat – 8% [5, 6]. Również obecność chorób towarzyszących istotnie skraca przeżycie pacjentów z AML. Dane pochodzące ze szwedzkiego badania kohortowego wskazują, iż obecność jakiegokolwiek choroby współistniejącej związana jest ze wzrostem śmiertelności z powodu AML, jak i z jakiegokolwiek przyczyny, a ponadto wykazano związek pomiędzy liczbą chorób towarzyszących a zwiększoną śmiertelnością (Tabela 10). Istotny wzrost śmiertelności z powodu AML odnotowano przede wszystkim dla chorób nerek i wątroby, choroby mózgowo-naczyniowej, demencji, chorób psychicznych oraz choroby reumatycznej [36].

Tabela 10.
Wpływ chorób współistniejących na śmiertelność w AML [36]

Choroby współistniejące	Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny	Śmiertelność z powodu AML
	MMR [95% CI]	MMR [95% CI]
Nie	1,00	1,00
Tak	1,39 [1,26; 1,52]	1,27 [1,15; 1,40]
1	1,25 [1,12; 1,38]	1,16 [1,04; 1,29]
≥ 2	1,78 [1,57]	1,60 [1,39; 1,83]

MMR – mortality rate ratio

W badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, mediana przeżycia całkowitego zazwyczaj oscylowała wokół 3,7–11,2 mies. w zależności od charakterystyki wyjściowej populacji i zastosowanego leczenia (Tabela 11) [37–40]. Wyjątek pod tym względem stanowiła praca Fenaux 2010, w którym mediana przeżycia całkowitego wynosiła 13,4–24,5 mies. w zależności od zastosowanej terapii, przy czym należy zauważyć, iż było to badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z niskim odsetkiem blastów w szpiku kostnym (20–30%) [38]. Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają złe rokowanie pacjentów z AML, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. We włoskim badaniu Latagliata 2006, przeprowadzonym na 244 pacjentach w wieku >60 lat wykazano, iż głównym powodem braku kwalifikacji pacjentów do intensywnej chemioterapii była obecność ciężkiej choroby towarzyszącej (przebyty zawał serca, choroba neurologiczna, nerek lub wątroby) – u 30,3%. W następnej kolejności czynnikami wykluczającymi były wiek >75 lat (29%), stan sprawności ECOG >2 (22,5%) lub obecność zespołu mielodysplastycznego, trwającego ponad 6 mies. (18%). W badanej grupie, 72,5% pacjentów kwalifikowało się do niskodawkowej chemioterapii, natomiast pozostali otrzymywali wyłącznie leczenie wspomagające. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 5,8 mies. (zakres: 0–107,7 mies.), natomiast

odsetek pacjentów przeżywających >6 mies. wynosił 49,1%, natomiast >12 mies. i >24 mies. odpowiednio – 20,5% i 6,5%. Co ciekawe, mediana przeżycia całkowitego pacjentów otrzymujących wyłącznie leczenie wspomagające była dłuższa niż chorych którzy zakwalifikowali się do niskodawkowej chemioterapii (6,6 mies. vs 5,6 mies.), co może sugerować, iż ryzyko związane z toksycznością chemioterapii w niskiej dawce jest większe niż korzyści z jej stosowania [41].

Tabela 11.
Przeżycie pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii w badaniach klinicznych

Badanie	Rodzaj stosowanego leczenia	Mediana OS [mies.]	Odsetek przeżyć		Ref.
			12-mies.	24-mies.	
Burnett 2007	Niskodawkowa cytarabina	-	13%	4%	[37]
	Hydroksymocznik	-			
Fenaux 2010	Azacytydyna	24,5	-	50,2%	[38]
	Niskodawkowa cytarabina	17,0	-	31,8%	
	BSC	13,4	-	0%	
Dombret 2010	Azacytydyna	5,8–11,2*	30,3–48,5%*		[39]
	Niskodawkowa cytarabina	6,4	34,0%	-	
	BSC	3,7	18,6%	-	
Kantarjan 2012	Decytabina	7,7	-	-	[40]
	BSC / niskodawkowa cytarabina	5,0	-	-	

*Dłuższe przeżycia odnotowywano w grupie pacjentów kwalifikujących się we wstępnej ocenie badacza do leczenia zredukowaną chemioterapią (niskodawkowa cytarabina) niż do wyłącznie leczenia wspomagającego.

2.6. Postępowanie terapeutyczne

Postępowanie terapeutyczne w AML uzależnione jest przede wszystkim od wieku pacjentów oraz ich rokowania (Rozdz. 2.5). W oparciu o powyższe czynniki, w ramach leczenia AML można wyróżnić: intensywną chemioterapię, zredukowaną (niskodawkową) chemioterapię oraz leczenie wspomagające.

Intensywna chemioterapia

Intensywna chemioterapia dedykowana jest pacjentom w wieku <60 lat oraz starszym o korzystnym rokowaniu, tj. w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób towarzyszących. Intensywna chemioterapia dzieli się na 2 fazy: **indukcję remisji** oraz **konsolidację remisji**. Celem fazy indukcyjnej jest uzyskanie remisji choroby (CR, *complete remission*), tj. szybkiej i jak najbardziej doszczętnej eliminacji komórek białaczkowych oraz przywrócenie prawidłowej hematopoezy. W ramach indukcji remisji stosowana jest polichemioterapia z wykorzystaniem daunorubicyny i/lub idarubicyny w skojarzeniu z cytarabiną w schemacie 3+7, tj. 3 dni podawania antracyklin i 7 dni cytostatyku. Do ww. terapii można dołączyć kladrybinę, natomiast obecność mutacji *FLT3* stanowi wskazanie do zastosowania midostauryny. W przypadku uzyskania odpowiedzi częściowej konieczne jest powtórzenie cyklu indukującego remisję. Po uzyskaniu remisji niezbędne jest zastosowanie terapii konsolidującej, prowadzonej w celu wyeliminowania minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) oraz osiągnięcia trwałej remisji. Wybór leczenia konsolidującego uzależniony jest od oceny cytogenetyczno-molekularnej w chwili rozpoznania (Rozdz. 2.5, Tabela 8). U pacjentów

z rokowaniem korzystnym stosowane są 3–4 cykle chemioterapii opartej o wysokie dawki cytarabiny, natomiast u pozostałych pacjentów należy rozważyć przeprowadzenie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych: autologicznego dla pacjentów z rokowaniem pośrednim (auto-HSCT) oraz allogenicznego (allo-HSCT) dla pacjentów o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym [2, 17, 34].

Zredukowana (niskodawkowa) chemioterapia

Opcje terapeutyczne dla pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii z powodu zaawansowanego wieku, złego stanu sprawności i obecności chorób towarzyszących ograniczone są do terapii o niskiej intensywności, leczenia wspomagającego lub uczestnictwa w badaniach klinicznych. W terapii o niskiej intensywności wykorzystuje się leki hipometylujące (azacytydyna, decytabina) lub niskie dawki cytarabiny w monoterapii, przy czym są to opcje o ograniczonej skuteczności. Postęp medycyny w ostatnich latach umożliwił opracowanie ukierunkowanych molekularnie cząsteczek takich jak wenetoklaks oraz glasdegib, które zostały zarejestrowane w skojarzeniu z lekami hipometylującymi lub niską dawką cytarabiny u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia intensywną chemioterapią i zwiększają skuteczność standardowego postępowania [2, 17, 34].

Leczenie wspomagające

Leczenie wspomagające stosowane jest u wszystkich pacjentów jako uzupełnienie intensywnej lub zredukowanej chemioterapii albo stanowi jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii oraz związków hipometylujących. Obejmuje ono m.in. profilaktykę i leczenie infekcji, stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu, przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych, krwinek płytkowych oraz świeżo mrożonego osocza. W przypadku stosowania terapii przeciwnowotworowej obejmuje również profilaktykę przeciw zespołowi rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*), a także profilaktykę oraz leczenie nudności i wymiotów [2, 17, 34].

2.7. Ocena skuteczności leczenia

W celu oceny skuteczności leczenia w AML wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym związane z czasem oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie / remisji:

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu pacjenta),
- RFS (*relapse-free survival*) – przeżycie wolne od nawrotów (czas od momentu osiągnięcia remisji do wystąpienia nawrotu lub zgonu),
- EFS (*event-free survival*) – przeżycie wolne od zdarzeń (czas od randomizacji do wystąpienia nawrotu lub zgonu) [42].

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie wyróżnia się:

- CR_{M RD}- (*complete remission without minimal residual disease*) – całkowitą remisję bez minimalnej choroby resztkowej

- CR (*complete remission*) – całkowitą remisję,
- CRi (*complete remission with incomplete hematologic recovery*) – całkowitą remisję z niekompletną regeneracją szpiku kostnego,
- CRh (*complete remission with partial hematologic recovery*) – całkowitą remisję z częściową regeneracją szpiku kostnego,
- MLFS (*morphologic leukemia-free state*) – stan morfologiczny wolny od białaczki,
- PR (*partial remission*) – częściową remisję,

Ponadto w badaniach klinicznych raportowane są również:

- SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby,
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby [42].

Miernikiem skuteczności leczenia AML jest również parametr MRD, określający tzw. chorobę resztkową, czyli obecność niewielkiej – zwykle niewykrywalnej standardowymi metodami diagnostycznymi – liczby komórek nowotworowych u pacjenta w stanie remisji (brak objawów klinicznych choroby), które są główną przyczyną wznowy choroby nowotworowej. Do oceny statusu MRD wykorzystuje się jedną z dwóch metod – wielokolorową cytometrię przepływową lub ilościową łańcuchową reakcję polimerazy (RQ-PCR – *real-time polymerase chain reaction*); obie są standaryzowane i uznawane przez EMA za właściwe [43].

W głównym badaniu klinicznym dla wnioskowanej interwencji (VIALE-A) odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie ze wskazówkami Międzynarodowej Grupy ds. Diagnostyki (IWG, *International Working Group*), w sprawie standaryzacji kryteriów odpowiedzi, wyników leczenia i standardów raportowania badań w ostrej białaczce szpikowej, a także w oparciu kryteria progresji wg ELN (*European Leukemia Network*) [9, 32, 44].

Wśród związanych z bezpieczeństwem punktów końcowych wyróżnia się:

- AE (*adverse event*) – zdarzenia niepożądane, czyli jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta,
- SAE (*serious adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane, czyli jakiegokolwiek zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje zgon, zagrożenie życia hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej.

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Event*), które umożliwiają odpowiednią klasyfikację i stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. W głównym badaniu dla wnioskowanej terapii została użyta wersja kryteriów CTCAE – v. 4.03 [9].

3. Analiza wytycznych praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej oraz organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 6 dokumentów, w których przedstawiono zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w AML (Tabela 12). W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyłącznie opis zaleceń dotyczący pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 12.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w AML	2020	[2]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w AML	2020	[4]
ELN (European Leukemia Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w AML	2017	[32]
ASH (American Society of Hematology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z AML w podeszłym wieku	2020	[45]
NCCN (National Comprehensive Cancer Center)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w AML	2021	[46]
Onkopedia	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w AML	2021	[47]

Cel leczenia oraz ogólne zalecenia dotyczące doboru terapii

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, głównym celem terapeutycznym w AML jest uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji, a także zapobieganie progresji choroby. Kluczowe znaczenie ma również wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów oraz ograniczenie śmiertelności związanej z leczeniem. Dobór leczenia uzależniony jest przede wszystkim od stanu wyjściowego chorych, który określa czy możliwe jest u nich zastosowanie intensywnej chemioterapii. W ocenie stanu zdrowia pacjentów uwzględniany jest przede wszystkim wiek, sprawność ogólna oraz stopień nasilenia schorzeń współistniejących. Wybór odpowiedniej terapii ma charakter zindywidualizowany i opiera się na decyzji lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu AML, przy uwzględnieniu preferencji pacjenta [4]. Tym niemniej, podjęcie intensywnego leczenia najczęściej uniemożliwiają czynniki ryzyka, do których zalicza się: obecność choroby serca, nerek, płuc, wątroby lub choroby psychicznej, jak również stan sprawności ECOG ≥ 3 oraz wiek ≥ 75 lat [2, 4, 42, 45].

Niezależnie od rodzaju planowanego leczenia, u każdego pacjenta z AML konieczne jest zastosowanie leczenia wspomagającego, zwiększającego szansę przeżycia pacjentów zarówno na etapie rozpoznania choroby, jak i w trakcie chemioterapii. Leczenie wspomagające obejmuje m.in. profilaktykę i leczenie zakażeń, przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, płytkowych i świeżo mrożonego

osocza, a w przypadku stosowania chemioterapii również leczenie łagodzące jej objawy (np. środki przeciwwymiotne) oraz profilaktykę zespołu rozpadu guza [2, 4, 32, 46].

Leczenie dorosłych pacjentów z AML niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii

Terapia indukująca

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej dla dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, zalecają przede wszystkim stosowanie wnioskowanej interwencji, tj. **wenetoklaksu w skojarzeniu z lekiem hipometylującym (azacytydyna, decytabina) lub niskodawkową cytarabiną** (Tabela 13) [4, 46, 47]. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2021, leczenie to jest odpowiednie nie tylko dla pacjentów nieobciążonych aktywnymi mutacjami genetycznymi, ale również u chorych, u których stwierdzono obecność mutacji w genach *IDH1*, *IDH2* oraz *FLT-3* [46]. Niektóre wytyczne (NCCN 2021, Onkopedia) jako opcję preferowaną wskazują wenetoklaks z azacytydyną w stosunku do wenetoklaksu z niskodawkową cytarabiną.

W przypadku braku dostępności wenetoklaksu, wszystkie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie monoterapii związkami hipometylującymi (**azacytydyna** lub **decytabina**) lub **niskodawkową cytarabiną** [2, 4, 32, 45–47]. Polskie wytyczne wskazują, że szczególną korzyść z leczenia związkami hipometylującymi mogą odnieść chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub z białaczką z cechami zależnymi od mielodysplazji [2]. Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z informacjami zawartymi w najnowszych wytycznych NCCN 2021, pacjenci z progresją MDS w trakcie leczenia związkami hipometylującymi do AML mogą odnosić mniejsze korzyści z kontynuowania terapii z wykorzystaniem związków hipometylujących w porównaniu z pacjentami uprzednio niepoddanymi ww. terapii w ramach leczenia MDS [46]. Dla pacjentów, u których zastosowanie związków hipometylujących oraz niskodawkowej cytarabiny jest niemożliwe lub pacjenci nie wyrażają na nie zgody, jedyną opcją terapeutyczną pozostaje stosowanie najlepszej terapii podtrzymującej (**BSC, best supportive care**), tj. leczenia wspomagającego z lub bez leczenia cytoredukcyjnego z wykorzystaniem **6-merkaptopuryny** lub **hydroksymocznika** [2, 4, 32, 46]. Należy również zauważyć, iż zgodnie ze stanowiskiem wytycznych, wszystkie powyższe opcje (w tym azacytydyna, decytabina, niskodawkowa cytarabina) cechują się ograniczoną skutecznością przeciwnowotworową, a wyniki leczenia są zazwyczaj niesatysfakcjonujące, stąd w miarę możliwości pacjenci powinni być kierowani do udziału w badaniach klinicznych dla nowych terapii [2, 4, 32, 46].

Pozostałe opcje terapeutyczne zalecane są przez wytyczne do rozważenia u wybranych pacjentów:

- bez mutacji podlegających działaniu: glasdegib w skojarzeniu z niską dawką cytarabiny lub gemtuzumab ozogamycyny,
- z mutacją *IDH1*: iwosydenib,
- z mutacją *IDH2*: enazydenib,
- z mutacją *FLT3*: azacytydyna lub decytabina w skojarzeniu z sorafenibem
- uprzednio leczonych związkami hipometylującymi: melfalan [4, 46]

Tabela 13.
Zalecane terapie przez wytyczne praktyki klinicznej w populacji docelowej [2, 4, 32, 45–47]

Terapia	PTOK 2020	ESMO 2020	NCCN 2021	AHS 2020	ELN 2017	Onkopedia
VEN + AZA	-	✓✓	✓✓*	✓(h)	-	✓✓
VEN + DEC	-	✓✓	✓✓*	✓(h)	-	-
VEN + LDAC	-	✓✓	✓	-	-	✓
AZA	✓	✓	✓*	✓	✓	✓
DEC	✓	✓	✓*	✓	✓	✓
LDAC	✓	✓	✓(c)	✓	✓	✓
Hydroksymocznik	✓(a)	✓(b)	✓(ac)	-	✓(a)	
6-merkaptopuryna	✓(a)	✓(b)	-	-	-	
Melfalan	-	✓(b)	-	-	-	
Glasdegib + LDAC	-	-	✓(c)	✓	-	✓
Gemtuzumab ozogamycyny	-	-	✓(cd)	-	-	
Iwozydenib	-	-	✓(e)	-	-	
Enazydenib	-	-	✓(f)	-	-	
AZA + sorafenib	-	-	✓(g)	-	-	
DEC + sorafenib	-	-	✓(g)	-	-	

AZA – azacytydyna; DEC – decytabina; LDAC – niskodawkowa cytarabina (*low dose Ara-C*); VEN – wenetoklaks (venetoclax)

✓✓ – opcja preferowana; ✓ – opcja zalecana; ✓ – opcja preferowana lub zalecana wyłącznie dla określonej podgrupy pacjentów.

*Pacjenci po z progresją MDS w trakcie leczenia HMA (AZA, DEC) do AML mogą odnosić mniejsze korzyści z kontynuowania terapii z wykorzystaniem HMA w porównaniu z pacjentami uprzednio niestosującymi HMA w leczeniu MDS.

a) Jako element najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, *best supportive care*)

b) Opcja zalecana wyłącznie u pacjentów uprzednio poddanych terapii związkami hipometylującymi w leczeniu zespołów mielodysplastycznych.

c) Wyłącznie u pacjentów bez mutacji podlegających działaniu.

d) Opcja zalecana dla pacjentów z ekspresją antygenu CD-33 oraz niezalecana dla pacjentów z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym.

e) Opcja preferowana wyłącznie dla pacjentów z mutacją genu *IDH1*.

f) Opcja preferowana wyłącznie dla pacjentów z mutacją genu *IDH2*.

g) Opcja zalecana wyłącznie dla pacjentów z mutacją genu *FLT3*.

h) W trakcie opracowania wytycznych nie były dostępne jeszcze wyniki badań III fazy, stąd rekomendacja miała charakter warunkowy.

Terapia konsolidująca

Niezależnie od rodzaju wybranej terapii, po uzyskaniu oczekiwanej odpowiedzi na leczenie indukujące, konieczna jest konsolidacja terapii. Polega ona na kontynuowaniu terapii indukującej aż do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, a u wybranych pacjentów – na przeprowadzeniu allo-HSCT [2, 4, 32, 45, 46]. W przypadku braku uzyskania odpowiedzi w trakcie leczenia indukującego lub wystąpienia progresji choroby po jego zakończeniu, dalsze sposoby postępowania opisują zalecenia dla AML odpornej/nawrotowej [2, 4, 32, 45, 46].

Podsumowanie

1. Podstawowym celem terapeutycznym u chorych na AML jest uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji, wydłużenie przeżycia oraz zmniejszenie śmiertelności związanej z leczeniem.
2. Kwalifikacja pacjentów do intensywnej chemioterapii odbywa się indywidualnie, w oparciu o stan ogólny pacjenta, tj. wiek, stan sprawności oraz obecność chorób towarzyszących.
3. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, w populacji docelowej preferowaną terapią indukującą jest wenetoklaks stosowany w skojarzeniu z lekiem hipometylującym (azacytydyna, decytabina).

4. W przypadku braku dostępności wenetoklaksu, wytyczne zalecają przede wszystkim stosowanie monoterapii azacytydyną, decytabiną lub niskodawkową cytarabiną. Ponadto dla wybranych pacjentów wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania: melfalanu, glasdegibu w skojarzeniu z niskodawkową cytarabiną, gemtuzumabu ozogamycyny, iwozydenibu, enazydenibu, azacytydyny lub decytabiny w skojarzeniu z sorafenibem.
5. W przypadku braku kwalifikacji do którejkolwiek z powyższych terapii, jedynym możliwym postępowaniem jest leczenie wspomagające, które może również obejmować postępowanie cytoredukcyjne z wykorzystaniem 6-merkaptopuryny lub hydroksymocznika.
6. Leczenie indukujące należy kontynuować jako terapię konsolidującą, aż do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, zalecana jest ocena pacjenta pod kątem możliwości przeprowadzenia allo-HSCT.

W dalszej części analizy jako potencjalne komparatory zostaną uwzględnione wszystkie opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce w populacji docelowej finansowane ze środków publicznych są: **azacytydyna**, **cytarabina**, **hydroksymocznik**, **6-merkaptopuryna** oraz **melfalan**. Wszystkie substancje czynne refundowane są w ramach katalogu chemioterapii (WLR C), a ponadto 6-merkaptopuryna, hydroksymocznik oraz melfalan refundowane są z listy otwartej (WLR A) w nowotworach złośliwych. Pozostałe opcje terapeutyczne, wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej nie są obecnie refundowane i nie będą rozważane w dalszych częściach analizy jako komparatory dla wnioskowanej interwencji (Tabela 14) [48].

Refundacja azacytydyny oraz melfalanu jest ograniczona do pacjentów z rozpoznaniem AML wg kodu ICD-10: C92.0. Ponadto wskazanie refundacyjne azacytydyny obejmuje wyłącznie pacjentów z odsetkiem blastów wynoszącym 20–30% i wieloliniową dysplazją oraz chorych z odsetkiem blastów >30% (refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym). Szczegółowe informacje nt. statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego dostępne są w Aneksie (Rozdz. A.1).

Tabela 14.
Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej [48–50]

Substancja czynna	Rejestracja w AML	Refundacja w AML	Refundowane preparaty
Wenetoklaks	TAK	NIE	-
Azacytydyna	TAK	TAK (WLR C.69a; WLR C.69b) ^a	Vidaza [®] , Azacitidine Mylan [®] , Azacitidine Accord [®]
Decytabina	TAK	NIE	-
Cytarabina	TAK	TAK (WLR C.14 ^b)	Alexan [®] , Cytosar [®]
Hydroksymocznik	NIE	TAK (WLR A ^c , WLR C.29 ^b)	Hydroxyurea medac [®] , Hydroxycarbamid Teva [®]
6-merkaptopuryna	NIE	TAK (WLR A ^c , WLR C.40 ^b)	Mercaptopurinum VIS [®]
Melfalan	NIE	TAK (WLR A ^c , WLR C.39 ^d)	Alkeran [®]
Glasdegib	TAK	NIE	-
Gemtuzumab ozogamycyny	TAK	NIE	-
Sorafenib	NIE	NIE	-
Iwozydenib		Brak rejestracji na terenie UE	
Enazydenib		Brak rejestracji na terenie UE	

WLR – Wykaz Leków Refundowanych

a) W leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0): z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (WLR C.69a) oraz z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (WLR C.69b).

b) W białaczce szpikowej (ICD-10: C92.0–C.92.7).

c) W nowotworach złośliwych.

d) W ostrej białaczce szpikowej (ICD-10: C92.0)

4.2. Aktualna praktyka kliniczna [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych terapii złożonej z VEN + AZA lub VEN + LDAC w populacji docelowej. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) oraz Francji (HAS). Do chwili obecnej zasadność finansowania wnioskowanej terapii oceniono wyłącznie w agencji AOTMiT, natomiast w przypadku agencji NICE ocena pozostaje w toku. Na stronie agencji CADTH, HAS, PBAC oraz SMC nie odnaleziono rekomendacji w sprawie finansowania wnioskowanej interwencji.

Agencja AOTMiT w maju 2020 r. wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania VEN ze środków publicznych we wskazaniu obejmującym ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowej. Wenetoklaks na dzień wydania decyzji posiadał rejestrację w ostrej białaczce szpikowej jedynie w USA – w 2018 r. FDA w trybie przyspieszonym zatwierdziło stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z decytabiną, azacytydyną lub niskodawkową cytarabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z AML w wieku 75 lat lub starszych lub z chorobami współistniejącymi, które włączają stosowanie intensywnej chemioterapii indukującej. Swoją decyzję Prezes AOTMiT uzasadnił dostępnością wiarygodnych dowodów naukowych, potwierdzających istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej remisji, wydłużenia przeżycia całkowitego, a także zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej oraz istnieniem niezaspokojonej potrzeby medycznej w zdefiniowanej zleceniem populacji [52].

Z kolei agencja PBAC w marcu 2021 r. wydała negatywne stanowisko w sprawie refundacji VEN we wskazaniu obejmującym ostrą białaczkę szpikową u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej. Agencja uznała, że pomimo, iż terapia VEN+AZA zapewnia istotną klinicznie poprawę stanu klinicznego pacjentów, to inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej jest zbyt wysoki. Ponadto agencja zwróciła uwagę, że pacjenci, u których wskazania do intensywnej chemioterapii można uznać za „graniczne” również będą poszukiwać możliwości leczenia terapią opartą o VEN, w przypadku jego refundacji. Stąd też w opinii agencji w ramach instrumentów podziału ryzyka konieczne jest uwzględnienie również ww. grupy pacjentów. Z uwagi na fakt, iż zastrzeżenia agencji dotyczyły wyłącznie aspektów ekonomicznych, a nie skuteczności klinicznej terapii – agencja zaproponowała producentowi ponowne przedłożenie wniosku refundacyjnego w ramach przyspieszonej ścieżki (*Early Re-entry resubmission pathway*). W odpowiedzi producent leku (AbbVie) wyraził zadowolenie, że agencja PBAC uznała VEN+AZA za terapię istotnie klinicznie poprawiającą stan zdrowia pacjentów oraz zapewnił o gotowości firmy do dalszej współpracy z agencją, w celu zapewnienia chorym dostępu do wnioskowanej terapii [53].

Tabela 16.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dla wnioskowanej interwencji

Terapia	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
VEN + AZA	PR [52]	BR ^a	BR	BR	BR ^a	NR [53]

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji; a) Rekomendacja w trakcie opracowywania.

4.4. Proponowany program lekowy

Tabela 17.

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[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. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorami w analizach oceny technologii medycznych w pierwszej kolejności powinna być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [54, 55]. Poniżej przedstawiono uzasadnienie wyboru komparatorów dla wnioskowanej interwencji, tj. wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną.

Obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dobór optymalnego sposobu leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną AML uzależniony jest od stanu wyjściowego chorych, w tym przede wszystkim od czynników takich jak wiek, stan sprawności ogólnej oraz nasilenie schorzeń współistniejących, które określają czy u danego pacjenta możliwe jest zastosowanie intensywnej chemioterapii indukującej. U pacjentów, u których ze względu na stan zdrowia, podawanie intensywnej chemioterapii uznaje się za niemożliwe, zalecane jest przede wszystkim leczenie skojarzone wenetoklaksem oraz związkiem hipometylującym (azacytydyna, decytabina) lub niskimi dawkami cytarabiny¹, przy czym niektóre wytyczne (NCCN 2021, Onkopedia) jako opcję preferowaną wskazują wenetoklaks z azacytydyną. W przypadku braku dostępności wenetoklaksu, preferowaną przez wytyczne opcją jest monoterapia z wykorzystaniem związku hipometylującego (azacytydyna, decytabina) lub niskich dawek cytarabiny [2, 4, 32, 45–47]. Ponadto u wybranych pacjentów, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania innych opcji terapeutycznych w monoterapii lub terapii skojarzonej, takich jak hydroksymocznik, 6-merkaptopuryna, melfalan, glasdegib, gemtuzumab ozogamycyny, iwozydenib, enazydenib i sorafenib [2, 4, 32, 45–47]. Spośród ww. substancji aktualnie refundowanych w Polsce jest pięć substancji czynnych, tj. **azacytydyna, niskodawkowa cytarabina, hydroksymocznik, 6-merkaptopuryna oraz melfalan** [48]. Pozostałe opcje terapeutyczne nie są obecnie refundowane w leczeniu AML, wobec czego nie stanowią odpowiedniego komparatora w analizach HTA.

[REDACTED]

¹ Obecnie terapia skojarzona wenetoklaksem z niskimi dawkami cytarabiny nie jest zarejestrowana na terenie Unii Europejskiej.

[Redacted text]

[Redacted text] [51]. W związku z powyższym, w analizach HTA komparatorem dla terapii VEN + AZA będzie azacytydyna w monoterapii.

Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18. Uzasadnienie wyboru komparatorów dla terapii VEN + AZA

Terapia	Wytyczne	Rejestracja w AML	Refundacja w AML	Aktualna praktyka	Komparator w analizach HTA
AZA	Opcja preferowana	TAK	TAK	■	TAK
DEC	Opcja preferowana	TAK	NIE	■	NIE
LDAC	Opcja preferowana	TAK	TAK	■	NIE
Hydroksymocznik	Opcja zalecana ^a	TAK	TAK	■	NIE
6-merkaptopuryna	Opcja zalecana ^a	NIE	TAK	■	NIE
Melfalan	Opcja zalecana ^a	NIE	TAK	■	NIE
Glasdegib + LDAC	Opcja zalecana ^a	TAK	NIE	■	NIE
Gemtuzumab ozogamycyny	Opcja zalecana ^a	TAK	NIE	■	NIE
Iwozydenib	Opcja zalecana ^a	NIE	NIE	■	NIE
Enazydenib	Opcja zalecana ^a	NIE	NIE	■	NIE
AZA + sorafenib	Opcja zalecana ^a	NIE	NIE	■	NIE
DEC + sorafenib	Opcja zalecana ^a	NIE	NIE	■	NIE

a) Wyłącznie dla wybranych pacjentów.
 b) Dla pacjentów nie mogących stosować AZA.

6. Charakterystyka interwencji i komparatorów

6.1. Wenetoklaks (Venclyxto®)

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe; kod ATC: L01XX52 [8].

Mechanizm działania: wenetoklaks jest silnie działającym selektywnym inhibitorem antyapoptotycznego białka BCL-2, którego nadekspresję wykazano w licznych badaniach poświęconych wyjaśnieniu mechanizmu etiopatogenezy AML. Wenetoklaks łączy się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w białku BCL-2 i unieczynnia go, co doprowadza do zapoczątkowania procesu wzrostu przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej, aktywacji kaspaz i programowanej śmierci komórki. Ponadto w badaniach nieklinicznych VEN wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją BCL-2 [8].

Wskazania do stosowania: wenetoklaks w skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii [8].

Ponadto wenetoklaks jest wskazany:

- w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową;
- w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii;
- w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się;
- w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B [8].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny [8].

Dawkowanie: terapię wenetoklaksem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem liczba białych krwinek u wszystkich pacjentów powinna wynosić $<25 \times 10^9/l$, wobec czego konieczne może być wcześniejsze przeprowadzenie cytoredukcji. Ponadto należy również wykonać badania biochemiczne krwi (stężenia potasu, kwasu moczowego, fosforu, wapnia, kreatyniny) i dokonać korekty już występujących nieprawidłowości przed pierwszym podaniem terapii. Dodatkowo, należy podjąć działania profilaktyczne zapobiegające wystąpieniu zespołu rozpadu guza, opisane w ChPL.

Wenetoklaks w terapii skojarzonej ze związkiem hipometylującym (azacytydyna lub decytabina) podaje się w 28-dniowych cyklach. Docelowa dawka wenetoklaksu w przypadku skojarzenia ze związkiem hipometylującym wynosi 400 mg. Dawkę należy zwiększać stopniowo przez 3 kolejne dni, zgodnie z schematem podawania przedstawionymi w tabeli poniżej (Tabela 19). Po osiągnięciu dawki docelowej, leczenie należy kontynuować do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, codziennie podczas posiłku o podobnej porze dnia. Podczas fazy dostosowania dawki, wenetoklaks należy przyjmować rano, aby ułatwić wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych. W trakcie leczenia należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewińskich i karamboli oraz ich przetworów. W przypadku wystąpienia działań toksycznych dawkę wenetoklaksu należy modyfikować zgodnie ze wskazówkami zawartymi w ChPL [8].

Azacytydynę podaje się w dawce 75 mg/m² p. c. dożylnie lub podskórnie w dniach 1–7 każdego 28-dniowego cyklu, począwszy od dnia 1. cyklu 1. Decytabina podawana jest w dawce 20 mg/m² p. c. dożylnie w dniach 1–5 każdego 28-dniowego cyklu, począwszy od dnia 1. cyklu 1 [8].

Tabela 19.
Miareczkowanie dawki wenetoklaksu w AML [8]

Dzień	Dobowa dawka wenetoklaksu w skojarzeniu z lekiem hipometylującym
1	100 mg
2	200 mg
3 i kolejne	400 mg

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [8].

Tabela 20.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia AML wenetoklaksem [8]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	zapalenie płuc, posocznica, zakażenie dróg moczowych, neutropenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, małopłytkowość, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy/omdlenie, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, krwotok, duszność, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, ból stawów, uczucie zmęczenia, astenia, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Często (≥1/100 do <1/10)	zespół rozpadu guza, zapalenie pęcherzyka żółciowego/kamica żółciowa

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Venclyxto® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego dnia 5 grudnia 2016 r. [8]. Wenetoklaks w skojarzeniu z lekiem hipometylującym w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii został zarejestrowany w maju 2021 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [49].

Status refundacyjny: aktualnie produkt leczniczy Venclyxto® nie jest finansowany ze środków publicznych w AML. Jest natomiast refundowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach programu lekowego B.103 [48].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Venclyxto® (Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG) – dawka 10 mg, 50 mg, 100 mg [49].

6.2. Azacytydyna (Vidaza®, Azacitidine Accord®, Azacitidine Mylan®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy, analogi pirymidyn; kod ATC: L01BC07 [56–58].

Mechanizm działania: azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, które obejmują m.in. działanie cytotoksycznie oraz hipometylację DNA. Cytotoksyczność azacytydyny przejawia się w procesach takich jak: zahamowanie syntezy białek, RNA i DNA oraz aktywacja szlaków odpowiedzi w wyniku uszkodzenia DNA. Z kolei włączenie azacytydyny do DNA zmienionych nowotworowo komórek powoduje dezaktywację metylotransferaz, która prowadzi do hipometylacji DNA, skutkującej przywróceniem ekspresji genów zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego, różnicowanie oraz ukierunkowanie na szlak programowanej śmierci komórkowej [56–58].

Wskazania do stosowania: azacytydyna jest wskazana do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych z AML z 20–30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO oraz z AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO [56–58].

Ponadto azacytydyna jest wskazana do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych z:

- zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS, *International Prognostic Scoring System*),
- przewlekłą białaczką mielomonocytoję z 10–29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej [56–58].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby, karmienie piersią [56–58].

Dawkowanie: leczenie azacytydyną powinno odbywać się pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapeutyków. Zalecana dawka wynosi 75 mg/m² p. c. podawana podskórną codziennie, przez 7 dni. Pełen cykl leczenia obejmuje 28-dni, w tym trwający 21 dni okres odpoczynku. Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub osiągnięcia korzyści z leczenia. Produkty należy podawać w ramię, udo lub brzuch, zmieniając miejsca wstrzyknięcia przy kolejnych podaniach. Nowe wstrzyknięcia należy podawać co

najmniej 2,5 cm od poprzedniego i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasiniaczone, zaczerwienione lub stwardniałe [56–58].

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [56–58].

Tabela 21.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia azacytydyną [56–58]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe i grzybicze) ^a , zapalenie nosogardzieli, gorączka neutropeniczna ^a , neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, anoreksja, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, duszność, krwawienie z nosa, biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha (w tym dyskomfort brzucha i nadbrzusza), wybroczyny punktowe, świąd (w tym uogólniony), wysypka, podskórne wylewy krwawe, bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym pleców, kości i ból w kończynie), gorączka ^a , zmęczenie, osłabienie, bóle klatki piersiowej, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odczyn w miejscu podania, zmniejszenie masy ciała
Często (≥1/100 do <1/10)	posocznica (w tym bakteryjna, wirusowa i grzybicza) ^a , posocznica neutropeniczna ^a , zakażenie dróg oddechowych (w tym górnych dróg oddechowych i oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłków, grzybica jamy ustnej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita, zakażenie skóry, pancytopenia ^a , niewydolność szpiku kostnego, odwodnienie, stan splątania, lęk, krwotok śródczaszkowy ^a , omdlenie, senność, letarg, krwotok oczny, krwotok spojówkowy, wysięk osierdziowy, niedociśnienie tętnicze ^a , nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, krwiaki, wysięk opłucnowy, duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani, krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym krwotok z jamy ustnej) ^a , krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie dziąseł, dyspepsja, plamica, łysienie, pokrzywka, rumień, wybroczyny plamkowe, skurcze mięśni, bóle mięśniowe, niewydolność nerek ^a , krwimocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok (w miejscu wstrzyknięcia), złe samopoczucie, dreszcze, krwawienie w miejscu wkłucia cewnika

a) Zgłaszano rzadkie przypadki śmiertelne.

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Vidaza® został dopuszczony do obrotu na terenie UE na podstawie pozwolenia wydanego dnia 17 grudnia 2008 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano w dniu 13 listopada 2013 r. Produkt leczniczy Azacitidine Accord® dopuszczono do obrotu na terenie UE dnia 13 lutego 2020 r., natomiast Azacitidine Mylan® – 27 marca 2020 r. Produkty wydawany są z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [49].

Status refundacyjny: produkty lecznicze Vidaza®, Azacitidine Accord® i Azacitidine Mylan® są obecnie finansowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu AML w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.69a² oraz C.69b³). Leki wydawane są bezpłatnie [48].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce⁴:

- Vidaza® (Celegne Europe BV) – dawka 25 mg/ml,
- Azacitidine Accord® (Accord Healthcare S.L.U.) – dawka 25 mg/ml,
- Azacitidine Mylan® (Mylan Ireland Limited) – dawka 25 mg/ml [49].

² Lek refundowany u pacjentów z AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

³ Lek refundowany u pacjentów z AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

⁴ W opisie charakterystyki nie uwzględniono nier refundowanych w Polsce preparatów zawierających azacytydynę (Azacitidine betapharm, Azacitidine Celegne).

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

7.2. Interwencja⁵

- Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z ChPL,

7.3. Komparator

- Azacytydyna w dawkowaniu zgodnym z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.

7.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena:

- punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego pacjenta (OS),
- punktów końcowych dotyczących przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS),
- punktów końcowych związanych z uzyskaniem remisji,
- minimalnej choroby resztkowej (MRD),
- jakości życia,
- bezpieczeństwa terapii (w tym AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa).

7.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne,
- Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world data*).
- Przeglądy systematyczne.

⁵ Zgodnie z ChPL Venclyxto®, produkt ten może być stosowany we wnioskowanej populacji również w skojarzeniu z decytabiną. Jednak z uwagi na brak refundacji decytabiny w warunkach polskich, odstąpiono od ubiegania się o refundację wenetoklaksu w tym skojarzeniu.

8. Zakres analiz

8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu stosowanego w skojarzeniu z azacytydyną w populacji dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone bezpośrednie porównanie terapii złożonej z wenetoklaksu i azacytydyny względem azacytydyny na podstawie badań z randomizacją i danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. W analizie klinicznej zostanie również przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa, uwzględniająca dodatkowe dane dla ocenianych interwencji, opublikowane na stronach URPL, EMA, FDA i WHO.

8.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej. Wybór metody analitycznej zostanie dokonany przy uwzględnieniu różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy wenetoklaksem i komparatorem. W przypadku stwierdzenia różnic przeprowadzona zostanie analiza kosztów-użyteczności, w której oszacowane będą koszty zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W przeciwnym przypadku analiza przybierze formę analizy minimalizacji kosztów.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona poprzez dostosowanie do warunków polskich modelu ekonomicznego *Cost Effectiveness Analysis of Venetoclax Combination Therapies in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy* dostarczonego przez Zamawiającego. Dostosowanie obejmie w szczególności parametry dotyczące efektów zdrowotnych i danych kosztowych oraz aktualizację użyteczności stanów zdrowia.

Biorąc pod uwagę charakter choroby jaką jest AML, modelowanie zostanie przeprowadzone w dożywotnym horyzoncie czasowym. Koszty leczenia zostaną wyznaczone zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki ekonomiczne będą dyskontowane stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%.

Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń będzie obejmował (w zależności od przyjętej formy analizy): lata życia skorygowane jakością (QALY), lata życia (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), współczynniki kosztów-efektywności (CER) oraz ceny progowe dla wenetoklaksu względem tych współczynników przy uwzględnianiu aktualnego w Polsce proggu opłacalności. W celu oceny niepewności uzyskiwanych wyników zostaną przeprowadzone jednokierunkowe analizy wrażliwości oraz probabilistyczna analiza wrażliwości.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzona zostanie w populacji zgodnej z populacją docelową uwzględnioną w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej. Analiza przeprowadzona zostanie z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Horyzont czasowy analizy obejmie dwa lata.

Liczebność populacji docelowej zostanie wyznaczona z wykorzystaniem danych epidemiologicznych oraz na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych. W przypadku braku danych polskich poszukiwane będą dane zagraniczne. Wyniki analizy przedstawione zostaną w postaci wydatków całkowitych ponoszonych w scenariuszu istniejącym, zakładającym brak finansowania wenetoklaksu ze środków publicznych oraz w scenariuszu nowym, w którym założone zostanie finansowanie wenetoklaksu u pacjentów z populacji docelowej. W analizie wyznaczone zostaną wydatki inkrementalne, stanowiące różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a scenariuszu istniejącym, oznaczające wysokość dodatkowych nakładów lub oszczędności, jakie zostaną wygenerowane poprzez finansowanie wenetoklaksu ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej.

8.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych


Obszar analizy		Szczegóły
Populacja		Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
Interwencja		• Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z ChPL.
Komparatory		• Azacytydyna w dawkowaniu zgodnym z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe dotyczące przeżycia pacjenta (OS), • Punkty końcowe dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), • Punkty końcowe związane z uzyskaniem remisji, • Minimalna choroba resztkowa (MRD) • Jakość życia

Obszar analizy		Szczegóły
	Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem • SAE ogółem • Szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa
	Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • Lata życia (LY) • Lata życia skorygowane jakością (QALY) • Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł) • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) • Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) • Współczynnik k kosztów-użyteczności (CUR) • Współczynnik k kosztów-efektywności (CER) • Cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto
	Analiza kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • Zgodny z dostępnymi dowodami naukowymi
Horyzont czasowy	Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • Dożywotni
	Analiza wpływu na budżet	<ul style="list-style-type: none"> • Dwuletni

9. Bibliografia

1. Seferyńska I, Warzocha K. (2014) Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 5(2):162–172.
2. Wierzbowska A. (2020) Wytyczne PTOK. Ostra białaczka szpikowa. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf.
3. Wiese M, Daver N. (2018) Unmet clinical needs and economic burden of disease in the treatment landscape of acute myeloid leukemia. *Am. J. Manag. Care* 24(16 Suppl):S347–S355.
4. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C. (2020) Wytyczne ESMO. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 31(6):697–712.
5. SEER stat fact sheets: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML). Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
6. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. (2020) SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/explorer/>. (17.9.2020).
7. Griffiths EA, Carraway HE, Chandhok NS, Prebet T. (2020) Advances in non-intensive chemotherapy treatment options for adults diagnosed with acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 91:106339.
8. ChPL Venclyxto (Wenenoklaks). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-par-product-information_pl.pdf.
9. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, i in. (2020) Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 383(7):617–629.
10. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens DA, Fiedler W, Pagoni M, Samoilova O, Hu Y, Anagnostopoulos A, Bergeron J, Hou J-Z, i in. (2020) Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 135(24):2137–2145.
11. FDA approves venetoclax in combination for AML in adults. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults> (22.9.2020).
12. (2016) Venetoclax Receives 3rd Breakthrough Therapy Designation from the FDA for the Combination Treatment of Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia not Eligible for Standard Induction Chemotherapy. Dostęp: <https://news.abbvie.com/news/venetoclax-receives-3rd-breakthrough-therapy-designation-from-fda-for-combination-treatment-patients-with-untreated-acute-myeloid-leukemia-not-eligible-for-standard-induction-chemotherapy.htm> (22.9.2020).
13. (2017) FDA Grants Venetoclax Breakthrough Therapy Designation for Geriatric Patients With Acute Myeloid Leukemia. Dostęp: <https://ascopost.com/News/57879> (22.9.2020).
14. Krawczyk K. Ostra białaczka szpikowa. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170548,ostra-bialaczka-szpikowa> (17.9.2020).
15. Arber DA, Orzi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127(20):2391–2405.
16. Schiffer C, Gurbuxani S. (2020) Classification of acute myeloid leukemia. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-acute-myeloid-leukemia> (21.9.2020).
17. Hołowiecki J. (2020) Ostre białaczki szpikowe. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.2>. (22.9.2020).
18. Prochorec-Sobieszek M. (2020) Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego. Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.2.Klasyfikacja_i_kryteria_diagnostyczne_nowotworow_ukladu_krwiotworczego_200520.pdf (17.9.2020).
19. Hjelle SM, Forthun RB, Haaland I, Reikvam H, Sjøholt G, Bruserud Ø, Gjertsen BT. (2010) Clinical proteomics of myeloid leukemia. *Genome Med.* 2(6):41.
20. Budziszewska BK, Więckowska B, Lech-Marańda E, Mikołajczyk T, Dągiel J, Jędrzejczak WW. (2017) Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. *Hematologia* 8(2):89–104.
21. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. (2020) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf (21.3.2020).
22. Zeidan AM, Mahmoud D, Kucmin-Bemelmans IT, Alleman CJ, Hensen M, Skikne B, Smith BD. (2016) Economic burden associated with acute myeloid leukemia treatment. *Expert Rev. Hematol.* 9(1):79–89.

23. Bosshard R, O'Reilly K, Ralston S, Chadda S, Cork D. (2018) Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Treat. Rev.* 69:224–232.
24. Wang H-I, Aas E, Howell D, Roman E, Patmore R, Jack A, Smith A. (2014) Long-Term Medical Costs and Life Expectancy of Acute Myeloid Leukemia: A Probabilistic Decision Model. *Value Health* 17(2):205–214.
25. Mahmoud D, Skikne BS, Kucmin-Bemelmans I, Alleman C, Hensen M. (2012) Overall Economic Burden of Total Treatment Costs in Acute Myeloid Leukemia throughout the Course of the Disease. *Blood* 120(21):3614–3614.
26. [REDACTED]
27. Stock W, Thirman M. Pathogenesis of acute myeloid leukemia. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-myeloid-leukemia> (21.9.2020).
28. Kata D, Kyrz-Krzemień S. (2011) Ostra białaczka szpikowa – współczesne poglądy na patogenezę, postępowanie diagnostyczne, klasyfikację, stratyfikację prognostyczną i leczenie. *Postępy Nauk Med.* XXIV(7):601–609.
29. Risk factors for Acute Myeloid Leukemia. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/causes-risks-prevention/risk-factors.html> (22.9.2020).
30. Kolitz J. (2020) Overview of myeloid leukemia in adults. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults> (22.9.2020).
31. The Cancer Genome Atlas Research Network. (2013) Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 368(22):2059–2074.
32. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenau P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, i in. (2017) Wytuczne ELN. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129(4):424–447.
33. Nordigarden A. (2013) The FLT3 Tyrosine Kinase in Leukemia : Deciphering the Downstream Signaling Events and Drug-Escape Mechanisms. Dostęp: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-FLT3-Tyrosine-Kinase-in-Leukemia-%3A-Deciphering-Nordig%C3%A5rden/33864b2941ad13e6ac8a074034918e69ec283554> (23.9.2020).
34. Robak T, Warzocha K. *Hematologia*. Gdańsk 2016.
35. Dhakal P, Shostrom V, Al-Kadhimi Z, Maness LJ, Gundabolu K, Bhatt VR. (2020) Usefulness of Charlson comorbidity index (CCI) to predict early mortality and overall survival (OS) in acute myeloid leukemia (AML). *J. Clin. Oncol.* 38(15_suppl):e19129–e19129.
36. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby KE. (2015) The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study. *BMC Cancer* 15:850.
37. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, Wheatley K, On behalf of the National Cancer Research Institute Haematological Oncology Study Group Adult Leukemia Working Party. (2007) A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 109(6):1114–1124.
38. Fenau P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, i in. (2010) Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 28(4):562–569.
39. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, i in. (2015) International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 126(3):291–299.
40. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau J-P, Chou W-C, Buckstein R, Cermak J, Kuo C-Y, Oriol A, Ravandi F, Faderl S, Delaunay J, i in. (2012) Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 30(21):2670–2677.
41. Latagliata R, Bongarzone V, Carosino I, Mengarelli A, Breccia M, Borza PA, D'Andrea M, D'Elia GM, Mecarocci S, Morano SG, Petti MC, Mandelli F, Alimena G. (2006) Acute myelogenous leukemia in elderly patients not eligible for intensive chemotherapy: the dark side of the moon. *Ann. Oncol.* 17(2):281–285.
42. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291965/> (18.8.2020).
43. CHMP EMA. (2015) Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201945.pdf.
44. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, i in. (2003) Revised Recommendations of

- the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 21(24):4642–4649.
45. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, Choe H, Desai P, Erba H, Hourigan CS, LeBlanc TW, Litzow M, MacEachern J, Michaelis LC, Mukherjee S, i in. (2020) Wytyczne ASH. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv.* 4(15):3528–3549.
 46. (2020) Wytyczne NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2021 - March 2, 2021.
 47. Röllig C, Beelen D, Braess J, Greil R, Heuser M, Manz M, Passweg J, Reinhardt D, Schlenk R. (2021) Akute Myeloische Leukämie (AML). Dostęp: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html> (15.1.2021).
 48. Obwieszczenie Ministra z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r> (20.2.2020).
 49. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
 50. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
 51. 
 52. (2020) Rekomendacja AOTMiT. Opinia nr 48/2020 z dnia 7 maja 2020 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu ostrej białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/082/REK/Rdtl_48_2020_Venclyxto_MKP.pdf (28.9.2020).
 53. PBAC. (2021) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania wenetoklaksu. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-03/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf> (27.4.2021).
 54. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). v 3.0. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/#>.
 55. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (2.2.2021).
 56. ChPL Azacitidine Accord (Azacytydyna). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-accord-epar-product-information_pl.pdf (28.8.2020).
 57. ChPL Azacitidine Mylan (Azacytydyna). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-mylan-epar-product-information_pl.pdf (28.8.2020).
 58. ChPL Vidaza (Azacytydyna). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_pl.pdf (28.8.2020).

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja ostrej białaczki szpikowej i pokrewnych nowotworów wg WHO 2016 [15, 16, 18].....	9
Tabela 2.	Dane epidemiologiczne zebrane w ramach KRN dla białaczki szpikowej (ICD-10: C92) w 2018 r. [21]	12
Tabela 3.	Szacowane 3- i 5-letnie przeżycie całkowite pacjentów z AML w zależności od grupy wiekowej [20].....	14
Tabela 4.	Koszty leczenia AML w przeliczeniu na pacjenta [22, 23]	15
Tabela 5.	Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia AML [17, 18, 28, 29].....	17
Tabela 6.	Podsumowanie głównych objawów w AML [2, 16, 17]	20
Tabela 7.	Badania wykorzystywane w diagnostyce AML [2, 15–17]	21
Tabela 8.	Klasyfikacja cytogenetycznych czynników prognostycznych [2, 17].....	24
Tabela 9.	Indeks prognostyczny dla chorych na ostrą białaczkę szpikową powyżej 60. roku życia [34]	24
Tabela 10.	Wpływ chorób współistniejących na śmiertelność w AML [36]	25
Tabela 11.	Przeżycie pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii w badaniach klinicznych.....	26
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej	29
Tabela 13.	Zalecane terapie przez wytyczne praktyki klinicznej w populacji docelowej [2, 4, 32, 45–47]	31
Tabela 14.	Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej [48–50]	33
Tabela 15.	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w I linii leczenia pacjentów z nowo diagnozowaną AML nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii [51]	34
Tabela 16.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dla wnioskowanej interwencji	35
Tabela 17.	Proponowany program lekowy „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (ICD-10: C.92.0)	36
Tabela 18.	Uzasadnienie wyboru komparatorów dla terapii VEN + AZA.....	39
Tabela 19.	Miareczkowanie dawki wenetoklaksu w AML [8]	41
Tabela 20.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia AML wenetoklaksem [8].....	41
Tabela 21.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia azacytydyną [56–58]	43
Tabela 22.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	46
Tabela 23.	Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu AML w Polsce [48–50]	53

10.2. Spis rysunków

Rysunek 1.	Komórki prekursorowe linii mieloidalnej mogące ulegać transformacji nowotworowej w AML (na podstawie: Hjelle 2010 [19]).....	10
Rysunek 2.	Hipoteza „dwóch uderzeń” w patogenezie AML [33]	18
Rysunek 3.	Rodzaje zaburzeń cytogenetycznych biorących udział w patogenezie AML wraz z częstością występowania [32].....	19
Rysunek 4.	Najważniejsze niekorzystne czynniki prognostyczne w AML [2].....	23

10.3. Spis wykresów

Wykres 1.	Wiek pacjentów w momencie rozpoznania AML na podstawie danych SEER [5]	12
Wykres 2.	Liczba zgłaszanych zachorowań na AML w Polsce w latach 2004–2010 [1]	13
Wykres 3.	Współczynnik zapadalności i umieralności pacjentów z AML na 100 tys. w latach 1992–2018 w USA na podstawie danych z rejestru SEER [5]	13

Wykres 4.	Przeżycie 5-letnie u pacjentów z AML na podstawie danych SEER z lat 2010–2016 [6]	14
Wykres 5.	Rozkład kosztów w ramach zredukowanej chemioterapii i BSC ponoszonych w Wielkiej Brytanii i USA u pacjentów z AML niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii [22]	16
Wykres 6.	Koszty leczenia niską dawką cytarabiny u pacjentów z AML niekwalifikujących się do leczenia intensywną chemioterapią w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie [24].....	16

Aneks A. Dodatkowe materiały

A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 23.

Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu AML w Polsce [48–50]

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w AML	Postać / dawka preparatu	KD	Refundacja w AML	
					✓ / x	Poziom odpłatności
Wenenoklaks	Venclyxto®	W skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii	tabletki powlekane / 10 mg, 50 mg, 100 mg	Rpz	x	100%
Azacytydyna	Azacitidine Celegne®, Azacitidine betapharm®, Azacitidine Sandoz®	U pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych z AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją WHO oraz AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.	proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań / 25 mg/ml	Rpz	x	100%
	Vidaza®, Azacitidine Mylan®, Azacitidine Accord®				✓	Bezpłatnie WLR C.69a, WLR C.69b ^a
Decytabina	Dacogen®	U dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny AML, zgodnie z klasyfikacją WHO, którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii.	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji / 50 mg	Rpz	x	100%
Cytarabina	Alexan®	W monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym AML.	roztwór do infuzji / 20 mg/ml, 50 mg/ml	Lz	✓	Bezpłatnie WLR C.14 ^b
	Cytosar®	Indukcja i podtrzymanie remisji w AML, zarówno u dorosłych i dzieci; w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 100 mg, 500 mg, 1 g			
	Cytarabine Accord® Cytarabine Kabi®	Indukcja remisji AML u dorosłych	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 20 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 100 mg/ml		x	100%
Hydroksymocznik	Hidorxyurea medac®, Hydroxycarbamid Teva®	Brak wskazania w AML	kapsułki / 500 mg	Rp	✓	Bezpłatnie WLR A (nowotwory złośliwe) i WLR C.29 ^b

Substancja	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w AML	Postać / dawka preparatu	KD	Refundacja w AML	
					✓ / x	Poziom odpłatności
	Siklos®		tabletki powlekane / 100 mg, 1000 mg	Rpz	x	100%
	Xromi®		roztwór doustny / 100 mg/ml			
6-merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS®	Wywołanie remisji i w leczenie podtrzymujące w ostrej białaczce mieloblastycznej	tabletki / 50 mg	Rp	✓	Bezpłatnie WLR A (nowotwory złośliwe) i WLR C.40 ^b
	Xaluprine®	Brak wskazania w AML	zawiesina doustna / 20 mg/ml	Rpz	x	100%
Melfalan	Alkeran®	Brak wskazania w AML	tabletki powlekane / 2 mg	Rp	✓	Bezpłatnie WLR A (nowotwory złośliwe) i WLR C.39 ^c
	Melphalan Tilomed®		proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji / 50 mg			
Glasdegib	Daurismo®	W skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML występującą <i>de novo</i> lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej	tabletki powlekane / 25 mg, 100 mg	Rpz	x	100%
Gemtuzumab ozogamycyny	Mylotarg®	W skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną AML z ekspresją antygenu CD-33 <i>de novo</i> , z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji / 5 mg	Rpz	x	100%
Iwozydenib		Brak rejestracji na terenie Unii Europejskiej				
Enazydenib		Brak rejestracji na terenie Unii Europejskiej				
Sorafenib	Nexavar®, Sorafenib Alvogen®, Sorafenib Sandoz®, Sorafenib Teva®, Sorafenib G.I., Sorafen b Zentiva®	Brak wskazania w AML	tabletki powlekane / 200 mg	Rpz	x	100%

STAN NA DZIEŃ: 1 maja 2021 r.

a) W leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0): z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (WLR C.69a) oraz z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (WLR C.69b)

b) W białaczce szpikowej (ICD-10: C92.0–C.92.7).

c) W ostrej białaczce szpikowej (ICD-10: C92.0)