

Analiza Problemu Decyzyjnego

Onureg[®] (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 09 marca 2022 r.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92. 0)	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Rozpoznanie i klasyfikacja.....	18
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	25
2.5 Obraz kliniczny.....	27
2.6 Epidemiologia	28
2.7 Leczenie ostrej białaczki szpikowej.....	33
2.7.1 Ocena wyników leczenia AML	43
2.7.2 Wytyczne kliniczne	45
2.7.2.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	45
2.7.2.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	46
2.7.2.2.1 European Society of Medical Oncology (ESMO)	46
2.7.2.2.2 <i>National Institute of Care Excellence (NICE) Pathways</i>	46
2.7.2.2.3 <i>Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON)</i>	46
2.7.2.2.4 <i>Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines (PLHOOG)</i>	47
2.7.2.2.5 <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>	47
2.7.2.2.6 <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	47
2.7.2.2.7 <i>American Society of Hematology (ASH)</i>	48
2.7.2.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	48
2.7.3 Finansowanie leczenia ostrej białaczki szpikowej.....	52
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	54
2.9 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	54
2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	60
3 Wybór populacji docelowej.....	62
3.1 Wskazania i przeciwwskazania do HSCT u chorych dorosłych.....	62

4	Liczebność populacji docelowej	64
5	Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydyna doustna)	66
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	68
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	75
6	Rekomendacji agencji HTA	76
6.1	Rekomendacje AOTMiT	76
6.2	Rekomendacje zagraniczne	76
7	Dobór komparatorów.....	80
8	Dobór punktów końcowych	83
9	Zakres analiz.....	86
9.1	Analiza kliniczna.....	86
9.2	Analiza ekonomiczna	87
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	88
10	Załączniki.....	90
10.1	Aktualnie obowiązujący program lekowy	90
10.2	Wnioskowany program lekowy	94
10.1	Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	96
10.2	Wkład autorów w opracowanie raportu	98
	Spis Tabel.....	99
	Spis Wykresów.....	101
	Piśmiennictwo	102

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (z ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
allo-HSCT	Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
auto-HSCT	Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APL	Ostra białaczka promielocytowa (z ang. <i>Acute Promyelocytic Leukemia</i>)
AR	Stosunku alleliczny (z ang. <i>Allelic Ratio</i>)
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZA	Azacytydyna
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIMP	Komórki nowotworowe o dużym stopniu metylacji wysp CpG (z ang. <i>CpG-island hypermethylator phenotypes</i>)
CR	Remisja całkowita (z ang. <i>Complete Remission</i>)
CRi	Remisja całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi (z ang. <i>complete remission with incomplete blood count recovery</i>)
CTH	Chemioterapia
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>
DIC	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (z ang. <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>)
DNMTi	Inhibitory metylotransferaz kwasu deoksyrybonukleinowego (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid Methyltransferase Inhibitors</i>)
DSF	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FAB	Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (z ang. <i>French-American-British</i>) AML
FACIT-F	<i>The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FDP	Produkty degradacji fibrynogenu (z ang. <i>Fibrin Degradation Products</i>)
FISH	Technika fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HCT-CI	Transplantacyjny wskaźnik chorób współistniejących (z ang. <i>Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index</i>)
HLA	Główny układ zgodności tkankowej
HMA	Leki hipometylujące (z ang. <i>Hypomethylating Agents</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HSCT	Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Haema-topoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITD	Duplikacja wewnątrzrandemowa (z ang. <i>Internal Tandem Duplication</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LAIP	Białaczkowe fenotypy aberrantne (z ang. <i>Leukemia-Associated Immunophenotypes</i>)
LDAC	Chemioterapia z niskodawkową cytarabiną (z ang. <i>Low-Dose Cytarabine</i>)
LSC	Białaczkowe komórki macierzyste (z ang. <i>Leukemic Stem Cell</i>)
MDR	Oporność wielolekowa (z ang. <i>Multidrug Resistance</i>)
MDS	Zespół mielodysplastyczny (z ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i>)
MPAL	Ostra białaczka o mieszanym fenotypie (z ang. <i>Mixed Phenotype Acute Leukemia</i>)
MPN	Nowotwór mieloproliferacyjny (z ang. <i>Myeloproliferative Neoplasm</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

MSibD	Zgodny dawca rodzinny (z ang. <i>Matched Sibling Donor</i>)
MUD	Zgodny dawca niespokrewniony (z ang. <i>Matched Unrelated Donor</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	AML nieokreślona (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
pCODR	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PLHOCG	<i>Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines</i>
PR	Remisja częściowa (z ang. <i>Partial Remission</i>)
PRD	Pierwotnie oporna choroba (z ang. <i>Primary Refractory Disease</i>)
PS	Stan ogólny chorego (z ang. <i>Performance Status</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RFS	Czas wolny od nawrotu (z ang. <i>Relapse-Free Survival</i>)
RIC	Zredukowane kondycjonowanie (z ang. <i>Reduced-Intensity Conditioning</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT-qPCR	Ilościowa metoda polimerazy reakcji łańcuchowej z odwrotną transkrypcją (z ang. <i>Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SWOG	<i>SWOG Cancer Research Network</i>
TKD	Mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Domain</i>)
TRM	Śmiertelność związaną z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Mortality</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

YYL	Utracone lata życia (z ang. <i>Years of Life Lost</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Onureg® (azacytydyna doustna) w ramach programu lekowego, w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML, z ang. *acute myeloid leukemia*) jest chorobą, w której dochodzi do proliferacji i kumulacji w szpiku kostnym niedojrzałych komórek blastycznych, wywodzących się ze stransformowanej nowotworowo prekursorowej komórki mieloidalnej.

Najpoważniejsze objawy AML wynikają z obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej i narządach wewnętrznych. Następstwem niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych w szpiku jest niewydolność

prawidłowej hematopoezy manifestująca się objawami niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Pomimo to najczęstszymi objawami ogólnymi z jakimi pacjenci zgłaszają się do lekarza są: gorączka, osłabienie, ból kości i stawów, uporczywe zakażenia jamy ustnej (afty/owrzodzenia/zmiany okołożębowe), gardła (ciężka angina) i/lub płuc.

Zgodnie z najnowszymi dostępnymi danymi opublikowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2018 r. odnotowano 1 176 przypadków białaczki szpikowej (tj. oznaczonych kodem rozpoznania ICD-10 C92), a współczynnik zachorowalności wynosił 2,39/100 000 osób. W tym samym roku odnotowano 1 316 zgonów związanych z tym rozpoznaniem, a współczynnik umieralności wyniósł 2,38/100 000 osób.

Zmiany cytogenetyczne oraz wiek powyżej 60. roku życia jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w AML. U starszych chorych stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące anomalie cytogenetyczne. Korzystniejsze rokowanie u chorych na AML związane jest głównie z wydłużeniem okresu remisji po zastosowanym leczeniu I linii. Mediana przeżycia całkowitego u chorych zarejestrowanych w systemie NFZ w latach 2009–2015 z rozpoznaniem AML wynosiła 6 miesięcy, a szacowane 3- i 5-letnie OS osiągnęło odpowiednio 26,5% i 23,4% chorych. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania.

Oceniana interwencja

Azacytydyna doustna zaliczana jest do leków hipometylujących. Po podaniu, na skutek włączenie się do DNA azacytydyna prowadzi do zmiany ekspresji genów, w tym ponownej

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

ekspresji genów regulujących supresję nowotworów, szlaki odpornościowe, cykl komórkowy i różnicowanie komórek. Włączenie azacytydyny do RNA komórek AML hamowało metylotransferazę RNA oraz zmniejszało metylację RNA, stabilność RNA i syntezę białek.

Produkt leczniczy Onureg jest lekiem doustnym. Został on zarejestrowany na terenie USA przez FDA 1 września 2020 r. Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Onureg został zarejestrowany 17 czerwca 2021 r. we wskazaniu do leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji (CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

Do rozpoczęcia leczenia azacytydyną doustną nie jest konieczne oznaczenie mutacji, jednak produkt leczniczy Onureg® jest jedynym zarejestrowanym lekiem dla pacjentów bez mutacji FLT3, czyli dla większości chorych na AML (80-90% populacji).

Doustna azacytydyna różni się profilem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym od formy do wstrzyknięć, a więc formy te nie są biorównoważne i nie mogą być stosowane zamiennie.

Wybór populacji docelowej

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są spójne z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu Onureg (azacytydyna doustna), określonymi w charakterystyce produktu leczniczego.

Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego leczeniem doustną azacytydyną będą objęci dorośli (≥ 18 r.ż.) chorzy na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej całkowitej remisji lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę i którzy nie mają przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego. Przeciwwskazania te obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz karmienie piersią.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

W warunkach polskich chorzy na AML mają dostęp do części zalecanych wytycznymi klinicznymi schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu I linii (tj. leczeniu indukującym remisję oraz stosowanym u części chorych leczeniu konsolidującym) lub HSCT. Potencjalną opcją terapeutyczną, która z założenia ma na celu wyleczenie jest przeprowadzenie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, finansowanego ze środków publicznych. Postępowanie to nie jest jednak możliwe u wszystkich pacjentów, zwłaszcza starszych. U chorych tych dochodzi bowiem, wraz z wiekiem, do rozwoju chorób współistniejących lub niewydolności narządów uniemożliwiających wykonanie HSCT. Nie należy również zapominać, że istotnym problemem jest brak dawców, a część z pacjentów może odmawiać poddania się HSCT.

W chwili obecnej w Polsce brak jest finansowania terapii rekomendowanych wytycznymi klinicznymi jako leczenie podtrzymujące remisję. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w większości wskazują, że **leczenie podtrzymujące**

stanowi obiecującą część postępowania terapeutycznego u chorych na AML, u których niemożliwe (z uwagi na przeciwwskazania, zaawansowany wiek, brak dawcy lub brak zgody) jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. W rekomendacjach wzmiankowano o toczącym się badaniu klinicznym *QUAZAR AML-001* nad zastosowaniem azacytydyny dostawnej w leczeniu podtrzymującym lub przytoczono jego wyniki. Należy jednak zauważyć, że dokumenty te opracowano przed zarejestrowaniem terapii lekiem Onureg przez FDA/EMA. Eksperti amerykańskiego towarzystwa *National Comprehensive Cancer Network* w opublikowanych w grudniu 2021 r. zaleceniach wydali bezpośrednią rekomendację, zalecając terapię podtrzymującą azacytydyną doustną (w dawce 300 mg/dzień, dni 1-14 każdego 28-dniowego cyklu; do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności) u pacjentów z grup pośredniego lub wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali wcześniejszą intensywną chemioterapię i obecnie są w remisji oraz nie byli poddani leczeniu konsolidującemu lub je rozpoczęli lub ukończyli oraz nie jest u nich planowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Spośród innych terapii wymienianych jako możliwe do zastosowania w ramach leczenia podtrzymującego wskazywano na midostaurynę – stosowaną w ramach wskazania rejestracyjnego oraz sorafenib – stosowny u pacjentów po allo-HSCT, w remisji i z mutacją *FLT3-ITD* w wywiadzie. Polscy chorzy na AML mają dostęp do terapii midostauryną w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0)”, jednak finansowaniem objęte jest wyłącznie jej stosowanie w leczeniu indukującym i konsolidującym. Dodatkowo porównując zakres wskazania rejestracyjnego produktów leczniczych Onureg® i Rydapt,

widocznym jest, że populacja, w której mogłyby być one stosowane jako leczenie podtrzymujące nie jest do końca zbieżna. Lek Rydapt może być stosowany w leczeniu podtrzymującym wyłącznie w sytuacji, gdy leczenie midostauryną było stosowane na etapie leczenia indukującego i konsolidującego, a więc w ramach kontynuacji terapii tą samą substancją leczniczą. Z kolei w przypadku leku Onureg® nie określono wymagań dotyczących substancji stosowanych w ramach leczenia indukującego lub indukującego i konsolidującego, a więc w zakresie wcześniejszego leczenia wspomniana populacja dla leku Onureg będzie szersza od potencjalnej populacji docelowej dla leku Rydapt stosowanego jako leczenie podtrzymujące. Ponadto zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego i refundacyjnego produkt leczniczy Rydapt może być stosowany wyłącznie u pacjentów z mutacją genu *FLT3*, podczas gdy dla populacji rejestracyjnej i wnioskowanej w ramach programu lekowego dla leku Onureg® nie wprowadzono takich ograniczeń.

Z kolei sorafenib zalecany jest wyłącznie przez ekspertów NCCN, a populacja docelowa wskazana w wytycznych nie odpowiada populacji docelowej dla leku Onureg®. Ponadto lek ten nie posiada rejestracji w EMA we wspomnianym wskazaniu.

Z uwagi na powyższe **właściwym komparatorem dla azacytydyny doustnej we wnioskowanej populacji docelowej jest najlepsza opieka medyczna (BSC) zapewniania chorym w sytuacji braku dostępu do leczenia rekomendowanego wytycznymi praktyki klinicznej (+/- placebo)**. Najlepsza opieka medyczną (BSC) może obejmować m.in. procedury stosowane w ramach leczenia wspomagającego: przetoczenie produktów krwiopochodnych, podawanie leków stymulujące erytropoezę, podawanie

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

czynników stymulujących formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF), suplementację składnikami odżywczymi, podanie antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych, przeciwwymiotnych oraz leków przeciwbiegunkowych.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (Higgins 2020).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**

- dorośli (≥ 18 r.ż.) pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej;
- wystąpienie pierwszej całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej;
- pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę;

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – azacytydyna podawana doustnie (Onureg®) [AZA] zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – najlepsza opieka medyczna (brak leczenia podtrzymującego) [BSC] \pm PBO;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), ryzyko nawrotu choroby; jakość życia (FACIT-Fatigue, EQ-5D), hospitalizacje, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Onureg® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Onureg® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W

przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Onureg® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Onureg® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Onureg® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na AML.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych

specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Onureg®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia AML. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych,

ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Onureg® (azacytydyna doustna) w ramach programu lekowego w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRI) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92. 0)

Ostra białaczka szpikowa (AML, z ang. *acute myeloid leukemia*) jest chorobą, w której dochodzi do proliferacji i kumulacji w szpiku kostnym niedojrzałych komórek blastycznych, wywodzących się ze stransformowanej nowotworowo prekursorowej komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii (Wierzbowska 2020).

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 ostrej białaczce szpikowej przypisuje się kod C92.0 (ICD-10 2019), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 2A60 (ICD-11 2021).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia AML jest złożona (Hołowiecki 2021). U podłoża ostrej białaczki szpikowej leży kumulacja nabytych zaburzeń genetycznych w wyniku ekspozycji na czynniki środowiskowe, takie jak: promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne (np. benzen), leki (np. fenylbutazon i cytostatyki – leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy II) oraz palenie tytoniu (Wierzbowska 2020, Hołowiecki 2021). Do przypuszczalnych czynników należy również narażenie na inne czynniki środowiskowe i cywilizacyjne: rozpuszczalniki organiczne, radon, produkty przerobu ropy naftowej, herbicydy i pestycydy (Hołowiecki 2021).

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Do rozwoju AML predysponuje również obecność innych klonalnych chorób układu krwiotwórczego m.in. nowotworów mieloproliferacyjnych, MDS, niedokrwistości aplastycznej czy nocnej napadowej hemoglobinurii (*Hołowiecki 2021*).

Podkreśla się również rolę czynnika genetycznego. Z wyższym ryzykiem rozwoju AML wiążą się choroby uwarunkowane genetycznie (np. zespół Downa, zespół Blooma, niedokrwistość Fanconiego, zespół Shwachmana i Diamonda i in.), które charakteryzuje niestabilność DNA lub upośledzenie mechanizmów naprawy DNA (*Wierzbowska 2020*).

Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji nowotworowej komórki macierzystej układu krwiotwórczego, do której dochodzi przy współudziale:

- osłabienia wewnątrzkomórkowych lub immunologicznych mechanizmów kontroli proliferacji np. czynników o działaniu supresyjnym wobec komórek zmieniających fenotyp na nowotworowy tj. białko p53 czy czynnik regulujący interferony 1 (gen *IRF1*);
- czynników zewnętrznych (kofaktorów), które powodują mutacje genów, mogą ułatwiać transformację białaczkową i osłabiać kontrolę przeciwnowotworową i immunologiczną (*Hołowiecki 2021*).

Zasadnicze znaczenie przypisuje się zmianom (mutacjom/ fuzjom/ aplikacjom/ rearanżacjom) w genach zebranych w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zmiany genetyczne mogące predysponować do rozwoju AML (*Hołowiecki 2021*).

Kategoria funkcjonalna*	Częstość występowania	Geny
1. czynniki transkrypcyjne	18%	<i>PML-RARA, CFBF-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, CALM-AF10 (PICALM-MLLT10)</i>
2. <i>NPM1</i>	27%	
3. geny supresorowe	16%	<i>TP53, WT1, PHF6</i>
4. metylacja DNA	44%	<i>DNMT3A, DNMT3B, DNMT1, TET2, IDH1, IDH2</i>
5. aktywacja szlaków sygnałowych proliferacji	59%	<i>FLT3, KIT, inne kinazy tyrozynowe i serynowo-treoninowe, KRAS, NRAS, PTPs</i>
6. mieloidalne czynniki transkrypcyjne	22%	<i>RUNX1, CEBPA</i>
7. modyfikacje chromatyny	30%	fuzje <i>KMT2A (MLL), KMT2A-PTD (MLL-PTD), NUP98-NSD1, ASXL1, EZH2, KDM6A</i>
8. kompleks spliceosomowy		
9. kompleks kohezyny		

* wg Cancer Genome Atlas Research Network.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

W ostatnich latach pojawiły się liczne prace wskazujące na wysoką częstość mutacji genów zaangażowanych w regulację metylacji DNA i modyfikacji histonów u chorych na AML, co w konsekwencji składa się na charakterystyczny fenotyp epigenetyczny (np. zmianę profilu globalnej metylacji DNA) i może stanowić dowód na wspólny **wpływ zaburzeń genetycznych oraz epigenetycznych na transformację nowotworową w AML**. Z klinicznego punktu widzenia istotny jest fakt, że zaburzenia epigenetyczne mają charakter odwracalny, co stwarza możliwość opracowania leków niwelujących biologiczne efekty mutacji regulatorów epigenetycznych w komórce nowotworowej. Metylacja DNA polega głównie na przyłączeniu reszty metylowej do cytozyny (rzadziej do adenozyne), co zmienia strukturę chromatyny na bardziej zwartą i w konsekwencji prowadzi do obniżenia ekspresji genu znajdującego się w pobliżu zmetylowanego regionu DNA. Obszary DNA, które szczególnie często podlegają hipermetylacji w komórkach AML, to tak zwane wyspy CpG — krótkie odcinki DNA wyjątkowo bogate w cytozynę i guaninę. Wyspy CpG są zlokalizowane w regionach promotorowych genów o decydującym znaczeniu dla prawidłowego funkcjonowania komórek, jak na przykład geny supresorów nowotworzenia, które zapobiegają niekontrolowanemu podziałom komórkowym. Komórki nowotworowe o dużym stopniu metylacji wysp CpG, określa się jako CIMP (z ang. *CpG-island hypermethylator phenotypes*). Hipermetylacja DNA obniża ekspresję genu na co najmniej dwa sposoby: 1) zmetylowane wyspy CpG są rozpoznawane przez białko wiążące się z metylowanymi wyspami CpG (MeCP-1, z ang. *methyl- CpG-binding protein 1*), którego przyłączenie osłabia ekspresję genu; 2) hipermetylacja DNA powoduje, że jest ono ściślej owinięte wokół białek histonowych, co w znaczny sposób utrudnia dostęp czynnikom transkrypcyjnym i polimerazie RNA. Ponadto hipermetylowane sekwencje DNA częściej ulegają mutacjom, które mogą mieć potencjalnie onkogeny charakter (*Wiśniewski 2018*).

2.3 Rozpoznanie i klasyfikacja

Podstawowym badaniem, na podstawie którego można podejrzewać AML, jest **morfologia krwi obwodowej**. W morfologii stwierdza się zazwyczaj niedokrwistość oraz małopłytkowość. Niedokrwistość ma najczęściej charakter niedokrwistości normocytarnej (niedokrwistość z wyparcia), jednakże u chorych z białaczką poprzedzoną zespołem mielodysplastycznym (MDS, z ang. *myelodysplastic syndrome*) lub z białaczką *de novo* z towarzyszącą mielodysplazją obserwuje się makrocytozę. Liczba krwinek białych (WBC, z ang. *white blood count*) jest zwykle podwyższona (niekiedy do > 200 G/l), jednak u 40–50% chorych w morfologii stwierdza się prawidłową leukocytozę lub leukopenię. Charakterystyczną cechą ostrej białaczki jest obecność tak zwanej przerwy białaczkowej (*hiatus leucaemicus*) w rozmazie WBC. Polega ona na występowaniu we krwi obwodowej komórek blastycznych i resztkowych dojrzałych

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

granulocytów przy braku form o pośrednim stopniu dojrzałości. Bezwzględna liczba dojrzałych granulocytów we krwi jest znacznie zmniejszona (neutropenia) i często nie przekracza 0,5 G/l (ciężka neutropenia).

W celu diagnostyki osoczowych zaburzeń krzepnięcia mogących towarzyszyć białaczce (np. DIC) **wskazane jest oznaczenie w każdym przypadku stężenia fibrynogenu, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu i wskaźnika protrombinowego oraz D-dimerów i/lub produktów degradacji fibrynogenu (FDP, z ang. *fibrin degradation products*).** Należy także ocenić wydolność wątroby i nerek, a także oznaczyć stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. W ostrych białaczkach przebiegających z wysoką leukocytozą często obserwuje się podwyższone stężenia kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny, a także zaburzenia elektrolitowe (hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia) mogące świadczyć o tak zwanym zespole lizy guza (*Wierzbowska 2020*).

W diagnostyce przydatne są również **badania obrazowe**, w tym badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej i/lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w celu oceny objawów leukostazy lub infekcji) oraz badanie elektrokardiograficzne i badanie ultrasonograficzne serca (w celu oceny wydolności układu krążenia przed wyborem optymalnej strategii leczenia) (*Wierzbowska 2020*).

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania AML ma **badanie cytologiczne szpiku kostnego**. Trepanobiopsja szpiku nie jest rutynowym badaniem, jednakże powinna być wykonana w przypadku braku możliwości uzyskania adekwatnego materiału w biopsji aspiracyjnej, na przykład w tak zwanej punkcji suchej. Szpik kostny i krew obwodową poddaje się ocenom morfologicznej, immunofenotypowej i genetycznej, zgodnie z wytycznymi *European LeukemiaNet (ELN)* z 2017 r. (patrz tabela niżej). Ocenie cytologicznej należy poddać co najmniej 500 komórek jądrzastych szpiku. Szpik kostny jest zazwyczaj bogatokomórkowy, nacieczony komórkami białaczkowymi. Do blastów białaczkowych zalicza się mieloblasty, monoblasty i megakarioblasty. W białaczkach z różnicowaniem monocytowym lub mielomonocytowym monoblasty i promonocyty są liczone jako ekwiwalent blastów białaczkowych (*Wierzbowska 2020*).

Analiza ekspresji szerokiego panelu antygenów jest konieczna do potwierdzenia podejrzenia AML, a także do prawidłowego rozróżnienia danego typu nowotworu (*Wierzbowska 2020*). Minimalny panel markerów cytoplazmatycznych i powierzchniowych niezbędnych do diagnostyki AML i białaczek o mieszanym fenotypie podsumowano w tabeli poniżej. W ostatnich latach cytometrię przepływową coraz częściej wykorzystuje się także do oceny oznaczania białaczkowych fenotypów aberrantnych (LAIP, z

ang. *leukemia-associated immunophenotypes*) oraz białaczkowych komórek macierzystych (LSC, z ang. *leukemic stem cell*) wykorzystywanych do oceny i monitorowania minimalnej choroby resztkowej (MRD, z ang. *minimal residual disease*). **Ocena anomalii genetycznych klonu białaczkowego za pomocą klasycznej cytogenetyki i metodami molekularnymi jest bardzo ważnym elementem diagnostyki AML.** W konwencjonalnej analizie cytogenetycznej tak zwaną metodą prążkową aberracje chromosomalne stwierdza się u około 55% chorych. Technika fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, z ang. *fluorescent in situ hybridization*) jest coraz częściej wykorzystywana jako metoda uzupełniająca klasyczną cytogenetykę

Tabela 2. Panel badań diagnostycznych zalecanych u chorych na ostrą białaczkę szpikową wg rekomendacji *European LeukemiaNet* z 2017 r. (*Wierzbowska 2020*).

Panel badań diagnostycznych zalecanych u chorych na AML	
Badania służące potwierdzeniu rozpoznania AML	
Morfologia + rozmaz (liczony do 200 komórek)	
Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego (ocena 500 komórek jądrzastych):	
<ul style="list-style-type: none"> • ocena odsetka blastów • ocena odsetka dysplazji w poszczególnych liniach \geq lub $<$ 50% 	
Trepanobiopsja — w przypadku braku możliwości aspiracji grudek szpiku (tzw. punkcja sucha)	
Immunofenotyp komórek białaczkowych:	
<ul style="list-style-type: none"> • markery prekursorowe: CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR • opcjonalnie: CD38, CD123, CD133 (pomocne do identyfikacji białaczkowych komórek macierzystych (LSC)) • markery granulocytarne: CD65, cMPO (cytoplazmatyczna mieloperoksydaza); opcjonalnie: CD15, CD11b • markery monocytowe: CD14, CD36, CD64 • markery megakariocytowe: CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIIa), CD42(gp1b) • markery erytroidalne: CD235a (GfA), CD36 	
Fenotypowa diagnostyka białaczek o mieszanym fenotypie (MPAL)	
Linii mieloidalnej	MPO: w badaniu cytometrii przepływowej, immunohistochemicznym lub cytochemicznym <u>albo</u> różnicowanie monocytowe: obecność co najmniej dwóch markerów: niespecyficzna esteraza (+) w badaniu cytochemicznym, CD11c, CD14, CD64, lizozym w badaniu immunofenotypowym
Linii limfoidalnej T	Silna cytoplazmatyczna ekspresja CD3 <u>albo</u> CD3 powierzchniowe
Linii limfoidalnej D	Silna ekspresja CD19, której towarzyszy silna ekspresja \geq 1 dodatkowego antygeny: cytoplazmatyczne CD79a, cCD22 lub CD10 <u>albo</u> słaba ekspresja CD19, której towarzyszy silna ekspresja \geq 2 dodatkowych antygenów: cytoplazmatyczne CD79a, cCD22 lub CD10
Badania genetyczne	

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Panel badań diagnostycznych zalecanych u chorych na AML

Cytogenetyka klasyczna + FISH

Badania molekularne na obecność genów fuzyjnych ^a: *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *PML-RARA*, *BCR-ABL1*

Opcjonalnie: *MLL3-KMT2A*, *DEK-NUP214*, *GATA2*, *MECOM (EVI1)*

Badania molekularne na obecność mutacji ^b: *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*, *FLT3*, *TP53*, *ASXL1*

FISH — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (z ang. *fluorescent in situ hybridization*); LSC — białaczkowe komórki macierzyste (z ang. *leukemic stem cells*); MPAL — ostra białaczka o mieszanym fenotypie (z ang. *mixed phenotype acute leukemia*); MPO — mieloperoksydaza;

a badanie molekularne na obecność genów fuzyjnych powinno być wykonane, jeśli: jakość badania cytogenetycznego jest niewystarczająca lub obraz morfologiczny szpiku pozostaje typowy dla danej aberracji, ale nie stwierdza się jej obecności w konwencjonalnym badaniu genetycznym lub konieczne jest szybkie potwierdzenie ich obecności w celu rozpoczęcia odpowiedniej terapii;

b zaleca się, aby wyniki mutacji *NPM1* i *FLT3* były dostępne w ciągu 48–72 h, a pozostałych mutacji — przed wypisaniem pacjenta po pierwszym cyklu chemioterapii.

Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8;21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17), w których stwierdzenie wyżej wymienionych aberracji wystarcza, by dokonać rozpoznania, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi (Wierzbowska 2020).

W rozpoznaniu różnicowym u chorych z AML należy uwzględnić:

- 1) inne nowotwory przebiegające z zajęciem szpiku i krwi obwodowej, w tym ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, z ang. *acute lymphoblastic leukemia*), zespół mielodysplastyczny (MDS, z ang. *myelodysplastic syndrome*), nowotwór mieloproliferacyjny (MPN, z ang. *myeloproliferative neoplasm*);
- 2) przerzuty nowotworowe do szpiku przebiegające z obecnością mieloblastów i erytroblastów we krwi obwodowej;
- 3) niedokrwistość aplastyczną;
- 4) odczyny białaczkowe w przebiegu zakażeń, w tym zwłaszcza w gruźlicy przebiegającej z wysoką leukocytozą i odmłodzeniem obrazu białych krwinek;
- 5) choroby infekcyjne, w tym wrzodziejące zapalenie gardła i migdałków, anginę Plaut-Vincenta, ostrą agranulocytozę, mononukleozę zakaźną (Wierzbowska 2020).

Klasyfikacja AML opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, z ang. *World Health Organization*) w 2016 roku uwzględnia nie tylko cechy morfologiczne komórek białaczkowych, ale także ich charakterystykę genetyczną, immunofenotypową oraz wspólne dla poszczególnych podtypów cechy kliniczne. Z pozostałych, których nie można sklasyfikować na podstawie wskazanych cech, wydzielono: białaczki poprzedzone zespołem mielodysplastycznym (MDS) i białaczki po wcześniejszej chemo- i/lub radioterapii (białaczki wtórne). Pozostałe przypadki sklasyfikowano roboczo według kryteriów

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

francusko-amerykańsko brytyjskiej klasyfikacji morfologicznej (FAB), jako ostre białaczki szpikowe niekreślone (AML, NOS). Opisane systemy klasyfikacji przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 3. Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych i pokrewnych nowotworów mieloidalnych oraz ostrych białaczek o niejednoznacznym pochodzeniu liniowym wg WHO z 2016 r.

Rozpoznanie	
I	Nowotwory mieloidalne uwarunkowane predyspozycją genetyczną
II	Ostra białaczka szpikowa (AML) i nowotwory pokrewne
1	Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi
	AML z t(8; 21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> ^a
	AML z inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> ^a
	ostra białaczka promielocytowa z <i>PML-RARA</i> ^a
	AML z t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-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>RBM15-1MKL1</i>
	AML z <i>BCR/ABL1</i> (uwzględniona prowizorycznie)
	AML z mutacją <i>NPM1</i>
	AML z bialleliczną mutacją <i>CEBPA</i>
	AML z mutacją <i>RUNX1</i> (uwzględniona prowizorycznie)
2	AML związana ze zmianami mielodysplastycznymi
3	Nowotwory mieloidalne związane z wcześniejszym leczeniem
4	AML, nieokreślona (AML, NOS)
	AML z minimalnym różnicowaniem (dawniej FAB M0)
	AML bez dojrzewania (dawniej FAB M1)
	AML z dojrzewaniem (dawniej FAB M2)
	ostar białaczka mielomonocytowa (dawniej FAB M4)
	ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (dawniej FAB M5)
	białaczka czystoczewonokrwińkowa (mała część dawnej FAB M6) ^b
	ostra białaczka megakarioblastyczna (dawniej FAB M7)
	ostra białaczka bazofilowa
	ostra panmielozą z włóknieniem szpiku
5	Mięsak mieloidalny
6	Proliferacje mieloidalne związane z zespołem Downa
III	Nowotwór z komórek dendrytycznych blastycznych plazmacytoidalnych
IV	Ostre białaczki o niejednoznacznym pochodzeniu liniowym

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Rozpoznanie
ostra białaczka niezróżnicowana
ostra białaczka o mieszanym fenotypie (MPAL) z t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
MPAL z t(v;11q23.3); z rearanżacjami <i>KMT2A</i>
MPAL, B/mieloidalne, NOS
MPAL, T/ mieloidalne, NOS

FAB – francusko-amerykańsko brytyjska klasyfikacja morfologiczna AML (z ang. *French-American-British*); MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie (z ang. *mixed phenotype acute leukemia*); NOS – nieokreślona (z ang. *not otherwise specified*);

- a do rozpoznania tych podtypów wystarczy stwierdzenie zmian cytogenetycznych, nie jest konieczne wykazanie > 20% blastów we krwi obwodowej lub szpiku;
- b AML M6 to obecnie tylko białaczka czysto czerwokrwińkowa; usunięto ostrą białaczkę erytroblastyczną (kryteria: erytroblasty stanowią > 50% komórek jądrzastych i mieloblasty > 20% komórek nieerytroblastycznych) – te przypadki należy klasyfikować jako AML lub MDS w zależności od odsetka blastów względem wszystkich jądrzastych komórek szpiku.

Tabela 4. Charakterystyka podtypów ostrej białaczki szpikowej, nieokreślonej (AML, NOS) wg WHO.

Podtyp ^a	Badania cytochemiczne			Cechy morfologiczne ^d	Ekspresja w blastach antygenów różnicowania istotnych dla rozpoznania
	MPO i sudan czarny B	nieswoista esteraza	pałeczki Auera		
ostra białaczka mieloblastyczna z minimalnym różnicowaniem (M0)	+	-/± < 3% blastów	-	<ul style="list-style-type: none"> • postaci blastyczne; • trudne do zróżnicowania; 	CD34 ⁺ , CD13 ⁺ , CD117 ⁺ , HLA-DR ⁺ , CD38 ⁺
ostra białaczka mieloblastyczna bez dojrzewania (M1)	+	-/± ≥ 3% blastów	+/-	<ul style="list-style-type: none"> • dominują postaci mieloblastyczne; • dojrzewanie do granulocytów w < 10% komórek; 	CD34 ⁺ , CD33 ^{±/} , CD13 ⁺ , CD117 ⁺ , HLA-DR ⁺ , CD38 ⁺ , CD14 ⁺ , CD7 ^{/+}
ostra białaczka mieloblastyczna z dojrzewaniem (M2)	+	-/±	+	<ul style="list-style-type: none"> • przeważają mieloblasty, zwykle z azurochłonnymi ziarnistościami i pałeczkami Auera; • dojrzewanie do granulocytów w > 10% komórek; linia monoidalna < 20%; 	CD34 ^{±/} , CD65 ⁺ , CD33 ⁺ , CD13 ⁺ , CD15 ⁺ , HLA-DR ⁺ , CD14 ⁺ , CD64 ⁺
ostra białaczka mielomonocytoza (M4)	+	+ ^b	+/-	<ul style="list-style-type: none"> • mieloblasty i promielocyty jak w M2 stanowią > 20% komórek jądrzastych; • monoblasty, promonocyty i monocyty stanowią > 20% komórek jądrzastych; • obecna obwodowa monocytaza > 1000/μl 	koekspresja C15 i CD64, obecne populacje CD34 ^{±/} , CD65 ⁺ , CD33 ⁺ , CD13 ⁺ , CD15 ⁺ , HLA-DR ⁺ , CD14 ⁺ , CD64 ⁺ , CDMb ⁺ , CDMc ⁺ , CD68 ⁺ , CD163 ⁺ , CD4 ⁺
ostra białaczka monoblastyczna i monocytoza (M5a i M5b)	-	+ ^c	-	<ul style="list-style-type: none"> • monoblasty z dużą ilością cytoplazmy i luźną chromatyną jądrów stanowią > 80% komórek jądrzastych; mały odsetek promonocytów (M5a); 	<ul style="list-style-type: none"> • ekspresja zmienna, w postaciach monoblastycznych tylko niektóre obecne; • zwykle ≥ 2 markery z: CD14⁺, CD64⁺, CD11b i c⁺,

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Podtyp ^a	Badania cytochemiczne			Cechy morfologiczne ^d	Ekspresja w blastach antygenów różnicowania istotnych dla rozpoznania
	MPO i sudan czarny B	nieswoista esteraza	pałeczki Auera		
				<ul style="list-style-type: none"> • promonocyty z dużymi, wglębionymi jądrami i monocyty stanowią > 80% komórek jądrzastych; odsetek monocytów jest większy we krwi niż w szpiku (M5b); 	CD68 ⁺ , CD163 ⁺ , CD4 ⁺ , CD36 ⁺ ; <ul style="list-style-type: none"> • HLA-DR⁺, CD34⁺/-, zmienne: CD65⁺, CD33⁺/-, CD13⁺, CD15⁺/-, CD14⁺,
białaczka czysto czerwono-krwinkowa (M6)	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • > 80% erytroblastów przy > 30% proerytroblastów 	<ul style="list-style-type: none"> • glikoforyna A⁺, hemoglobina⁺, CD71⁺/-, markery mieloidalne: +/-
ostra białaczka megakarioblastyczna (M7)	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • niecharakterystyczne komórki blastyczne, często brak treści przy braku aspiracji szpiku 	<ul style="list-style-type: none"> • CD41⁺, CD61⁺, CD42⁺, HLA-DR⁺/+, CD45⁺, CD34⁺/-, CD33⁺/-, CD35⁺, TdT⁺
ostra białaczka bazofilowa	–	–		<ul style="list-style-type: none"> • dodatnie wybarwienie błękitem toluidyny 	<ul style="list-style-type: none"> • CD34⁺/-, CD33⁺, CD13⁺, CD123⁺, CD203c⁺, CD11b⁺, CD117⁻
ostra panmieloza z włóknieniem szpiku	wieloliniowa mieloproliferacja z możliwością atypii oraz włóknienie retikulinowe				<ul style="list-style-type: none"> • markery różnych linii

a w nawiasie stary symbol wg klasyfikacji FAB;

b w barwieniu zmniejszenie albo zahamowanie reakcji fluorkiem sodu;

c w barwieniu zahamowania reakcji fluorkiem sodu;

d w białaczkach M1-M5 wg FAB odsetki blastów oblicza się w stosunku do komórek nieerytroblastycznych/ Blastyczne komórki białaczkowe stanowią > 20% wszystkich jądrzastych komórek (przypadki z blastozą < 20% zalicza się do zespołów mielodysplastycznych), a erytroblasty stanowią < 50% wszystkich komórek jądrzastych;

± pojedyncze ziarna (niewielka aktywność).

Przytoczona w opisie klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (*French-American-British* – FAB) obecnie ma znaczenie historyczne, choć bywa stosowana. Została opracowana w roku 1976 (6 typów podstawowych) i jest oparta o cechy morfologiczne i cytochemiczne.

Tabela 5. Klasyfikacja FAB (AOTMiT 030/2021).

Oznaczenie	Opis
M0	Ostra białaczka szpikowa minimalnie zróżnicowana
M1	Ostra białaczka szpikowa bez dojrzewania
M2	Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem
M3	Hipergranularna ostra białaczka promielocytowa
M4	Ostra białaczka szpikowa mielomonocytowa
M4Eo wariant	Ze zwiększonym odsetkiem nieprawidłowych eozynofili w szpiku
M5	Ostra białaczka monocytowa
M6	Erytroleukemia (choroba DiGuglielmo)
M7	Ostra białaczka megakarioblastyczna

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Rewizji zaproponowanej klasyfikacji dokonano dwukrotnie, w roku 1985 (dodanie typu M7), a następnie w 1987 (wyodrębnienie typu M0) (*AOTMiT 030/2021*).

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Czynniki rokownicze można podzielić na te, które zależą od pacjenta (determinują tolerancję leczenia i śmiertelność wczesną związaną z leczeniem (TRM, z ang. *treatment-related mortality*), oraz czynniki zależne od charakterystyki klonu białaczkowego (determinują oporność na CTH). Do czynników tych zalicza się:

- czynniki rokownicze zależne od pacjenta:
 - stan ogólny chorego (PS, z ang. *performance status*): 0–1 vs 2 vs ≥ 3);
 - wiek: ≤ 60 lat vs > 60 lat);
 - choroby współistniejące oceniane według HCT-CI (z ang. *Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*);
- czynniki rokownicze zależne od klonu białaczkowego to anomalie cytogenetyczne i molekularne (*Wierzbowska 2020*).

Wiek powyżej 60. roku życia jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w AML. U starszych chorych stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące anomalie cytogenetyczne oraz fenotyp komórek białaczkowych wskazujący na oporność wielolekową (MDR, z ang. *multidrug resistance*) (*Wierzbowska 2020*).

W praktyce klinicznej do oceny ryzyka wykorzystuje się klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ELN, przedstawioną w tabeli poniżej.

Tabela 6. Klasyfikacja prognostyczna cytogenetyczno-molekularna wg *European LeukemiaNet* (*Wierzbowska 2020*).

Grupa ryzyka	
Rokowanie 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> • Kariotyp prawidłowy z <i>NPM1^{mut}</i> i bez mutacji <i>FLT3-ITD</i> lub z mutacją <i>FLT3</i> z niskim AR • Kariotyp prawidłowy z bialleliczną mutacją <i>CEBPA</i> i bez <i>FLT3-ITD</i>
Rokowanie pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> • Kariotyp prawidłowy <i>NPM-1^{mut}</i> i <i>FLT3-ITD (+)*</i> • Kariotyp prawidłowy <i>NPM-1^{wt}</i> i <i>FLT3-ITD (+)*</i> • Kariotyp prawidłowy <i>NPM-1^{wt}</i> i <i>FLT3-ITD (-)</i> • t(9;11)(p22;q23) <i>MLL3-KMT2A</i>

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Grupa ryzyka	
	<ul style="list-style-type: none"> Aberracje cytogenetyczne inne niż w grupie korzystnego i niekorzystnego ryzyka
Rokowanie 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** -5 lub del5; -7, -17, abn(17p) <i>RUNX1^{mut}</i> <i>AXLS1^{mut}</i> <i>p53^{mut}</i>

mut — mutacja; wt — brak mutacji (z ang. *wild-type*); ITD — duplikacja wewnątrzrandemowa (z ang. *internal tandem duplication*); TKD — mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (z ang. *tyrosine kinase domain*);

* rokowanie zależy od stosunku allelicznego (AR, z ang. *allelic ratio*) *FLT3-ITD/wt*: $\geq 0,5$ — niekorzystne rokowanie, $< 0,5$ — pośrednie rokowanie;

** kariotyp monosomalny definiuje się jako obecność ≥ 2 monosomii autosomalnych lub 1 monosomii autosomalnej skojarzonej z ≥ 1 aberracją strukturalną, charakteryzuje grupę chorych o szczególnie złym rokowaniu.

Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należy MDS lub MPN poprzedzający wystąpienie AML, wcześniejsze leczenie środkami cytotoksycznymi (tzw. AML zależna od terapii), a także brak remisji po pierwszym cyklu leczenia indukującego (Wierzbowska 2020).

Wyniki ostatnich badań wskazują, że monitorowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD, z ang. *minimal residual disease*) po leczeniu indukującym i konsolidującym dostarcza istotnych informacji prognostycznych. Obecność MRD po indukcji i/lub konsolidacji charakteryzuje grupę chorych o wyższym ryzyku nawrotu i krótszym całkowitym przeżyciu (OS, z ang. *overall survival*). Podobnie obecność MRD przed przeszczepieniem allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, z ang. *allogeneic stem cell transplantation*) jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla OS i czasu wolnego od nawrotu (RFS, z ang. *relapse-free survival*) (Wierzbowska 2020).

Przebieg naturalny

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u chorych w starszym wieku. Leczenie indukujące z zastosowaniem schematu Ara-C pozwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR) w 60–80% przypadków chorych poniżej 60 r.ż. Śmiertelność w okresie leczenia indukującego wynosi 5–10% i jest najczęściej spowodowana infekcją, krwawieniem lub opornością na leczenie. Z kolei leczenie indukujące u chorych w wieku powyżej 60 r.ż. pozwala uzyskać CR u 40–50% chorych. W okresie

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

leczenia indukującego oporność na CTH obserwuje się u 15–40%, natomiast do zgonów dochodzi u 22–54% pacjentów (*Wierzbowska 2020*).

W przypadku nawrotu AML czas trwania pierwszej remisji, grupa ryzyka cytogenetycznego w chwili rozpoznania, wiek oraz allo-HSCT w pierwszej remisji są najważniejszymi czynnikami rokowniczym dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych (*Wierzbowska 2020*). Szacuje się, że u większości pacjentów nawrót choroby ma miejsce w okresie 3 lat od terapii (*EPAR 2021*).

Mediana przeżycia całkowitego u chorych zarejestrowanych w systemie NFZ w latach 2009–2015 z rozpoznaniem AML wynosiła 6 miesięcy, a szacowane 3- i 5-letnie OS osiągnęło odpowiednio 26,5% i 23,4% chorych (*AOTMIT 19/02/2021*).

2.5 Obraz kliniczny

Objawy kliniczne pojawiają się zwykle 1–2 miesiące przed postawieniem rozpoznania (*Wierzbowska 2020*). Najczęstszymi **objawami ogólnymi** z jakimi pacjenci zgłaszają się do lekarza są: gorączka, osłabienie, ból kości i stawów, uporczywe zakażenia jamy ustnej (afty/owrzodzenia/zmiany okołozębowe), gardła (ciężka angina) i/lub płuc. Zwiększona podatność na zakażenia związana jest z upośledzeniem odporności (*Hołowiecki 2021*).

Najważniejsze objawy AML wynikają z obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej i narządach wewnętrznych. Następstwem niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych w szpiku jest niewydolność prawidłowej hematopoezy manifestująca się objawami niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii (*Wierzbowska 2020*).

Objawy związane z niedokrwistością to: postępujące osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zastąbnienia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. **Objawy skazy krwotocznej** pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet najczęściej wynikają z małopłytkowości. W skrajnych przypadkach małopłytkowość może prowadzić do zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, z ang. *disseminated intravascular coagulation*), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, z ang. *acute promyelocytic leukemia*). **Objawami związanymi z neutropenią** mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o

ciężkim przebiegu) i owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej (*Hołowiecki 2021, Wierzbowska 2020*). Duża liczba komórek białaczkowych we krwi obwodowej może prowadzić do tak zwanej **leukostazy** (zespół objawów chorobowych wynikających z zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu ustrojowym w wyniku jej nadmiernej lepkości w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN, zaburzenia widzenia, bóle głowy i objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych (*Wierzbowska 2020*). Objawy leukostazy występują u około 5% chorych (*Hołowiecki 2021*). **Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych** występują rzadko. Najczęściej stwierdza się nacieki skórne, przerost dziąseł oraz nacieki w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia). Zajęcie OUN pod postacią białaczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis leucaemica*) lub neurologicznych objawów ogniskowych albo w innych tkankach najczęściej obserwuje się w podtypach AML ze zróżnicowaniem monocytarnym/monoblastycznym (*Wierzbowska 2020*).

2.6 Epidemiologia

Świat

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML na świecie u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób >80. r.ż.) (*AOTMiT 030/2021*). Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 65-70 lat (*Hołowiecki 2021*). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs 3,0/100 000/rok). Mutacje *FLT3* zdarzają się w około 30% przypadków AML. Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat (*AOTMiT 030/2021*).

Europa

Obserwuje się zwiększającą się zapadalność na AML w Europie co tłumaczy się starzeniem społeczeństwa (*Hołowiecki 2021*). W 1976 r. zachorowalność na w Europie wynosiła 3,48/100 000 osób, natomiast w 2013 r. 5,06/100 000 osób w 2013. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 70 lat. We wszystkich grupach wiekowych częstość występowania AML jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet (*ESMO 2020*).

Polska

Zgodnie z najnowszymi dostępnymi danymi opublikowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2019 r. odnotowano 1 240 przypadków białaczki szpikowej (tj. oznaczonych kodem rozpoznania ICD-10

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

C92), a współczynnik zachorowalności wynosił 2,48. W tym samym roku odnotowano 1 271 zgonów związanych z tym rozpoznaniem, a współczynnik umieralności wyniósł 2,27 (KRN 2022). Szczegółowe informacje dotyczące zachorowalności i umieralności na białaczkę szpikową w latach 2014-2019 przedstawia Tabela 7 i Tabela 8 poniżej.

Tabela 7. Zachorowania na rozpoznanie ICD-10 C92 w latach 2014-2019 (KRN 2022).

Rok	Zachorowania ogółem		Zachorowania wśród mężczyzn		Zachorowania wśród kobiet	
	liczba	współczynnik*	liczba	współczynnik*	liczba	współczynnik*
2019	1 240	2,48	669	2,46	571	2,61
2018	1 176	2,39	590	2,74	586	2,11
2017	1 119	2,28	586	2,73	533	1,97
2016	1 096	2,25	582	2,73	514	1,92
2015	1 102	2,30	585	2,81	517	1,95
2014	1 276	2,71	673	3,29	603	2,32

* standaryzowany na populację Europy.

Tabela 8. Zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C92 w latach 2014-2019 (KRN 2022).

Rok	Zgony ogółem		Zgony wśród mężczyzn		Zgony wśród kobiet	
	liczba	współczynnik*	liczba	współczynnik*	liczba	współczynnik*
2019	1 271	2,27	684	2,20	587	2,54
2018	1 316	2,38	670	2,93	646	2,02
2017	1 327	2,45	694	3,11	633	2,01
2016	1 331	2,52	672	3,06	659	2,17
2015	1 289	2,50	687	3,22	602	2,01
2014	1 339	2,67	726	3,50	613	2,12

* standaryzowany na populację Europy.

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w AWA dla produktu leczniczego Rydapt liczba nowych rozpoznań ostrej białaczki szpikowej (zdeklarowanych jako rozpoznanie główne lub współistniejące) wśród osób dorosłych wyniosła w 2017 r. 1 852 osób (AOTMiT 010/2019). Wartość ta jest wyższa od raportowanej w KRN dla tego samego okresu (1 119 przypadków) (KRN 2022).

Tabela 9. Liczba nowozdiagnozowanych* dorosłych (≥ 18 r.ż.) chorych na AML (AOTMiT 010/2019).

Rok	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
2017	1 852	945	907
2016	1 837	934	903
2015	1 744	924	820

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Rok	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
2014	1 826	931	895
2013	1 704	877	827
2012	1 648	828	820

* unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjentów, u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące wg ICD-10 C92.0 na podstawie danych przekazanych pismem znak DGL.4450.53.2019 z dnia 04.03.2019 r.

Na podstawie danych zamieszczonych w Biuletynach Informacyjnych „Poltrasplant” za lata 2011-2018 i danych NFZ o rozpoznaniach AML AOTMiT 010/2019 widowym jest, że udział chorych na AML, u których przeprowadzane są zabiegi HSCT utrzymuje się na stałym, niskim poziomie, od 11,1% do 14,2%. Wskazuje to jednocześnie na wysoki odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do takiej procedury. W tabeli poniżej zamieszczono dane o liczbie przeprowadzonych zabiegów HSCT (ogółem, auto- i allo-HSCT) wśród polskich chorych na AML.

Tabela 10. Liczba przeprowadzonych HSCT w populacji polskich chorych na AML (opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w Biuletynach Informacyjnych „Poltrasplant” i AOTMiT 010/2019).

Rok	auto-HSCT	allo-HSCT, dawcy z rodziny	allo-HSCT, dawcy niespokrewnieni	allo-HSCT, dawcy haploidentyczni	wszystkie HSCT	Liczba rozpoznań AML wg NFZ	Odsetek HSCT wśród AML
2020	3	62	160	28	253	-	-
2019	7	59	151	38	255	-	-
2018	6	68	189	32	295	-	-
2017	1	56	163	17	237	1 852	12,8%
2016	4	59	173	13	249	1 837	13,6%
2015	6	67	174	0	247	1 744	14,2%
2014	10	66	159	0	235	1 826	12,9%
2013	4	60	125	0	189	1 704	11,1%
2012	13	74	94	0	181	1 648	0
2011	96	48	-	0	144	-	-

Z kolei w AWA dla produktu leczniczego Venclxyto przedstawiono dane z bazy SWIAD (za okres od 1 stycznia 2013 r. do 30 czerwca 2021 r.), w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10 oraz bazy LEK (za okres od 1 stycznia 2013 r. do 30 czerwca 2021 r.), gdzie zgromadzono dane o zużyciu leków wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. W oparciu o powyższe dane wyróżniono dwie podgrupy pacjentów, *fit* oraz *unfit* (czyli pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii) oraz grupę *promielo* (czyli pacjentów z białaczką promielocytową) (AOTMiT 161/2021), których charakterystykę podano w tabelach poniżej.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 11. Definicje grup pacjentów wyróżnionych w oszacowaniach liczebności populacji chorych na AML przedstawionych w AWA dla produktu leczniczego Venclyxto (AOTMiT 161/2021).

Grupa pacjentów	<i>fit</i>	<i>unfit</i>	<i>promielo</i>
Definicja	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci pediatryczni oraz dorośli do 74 roku życia; • pacjenci przyjmujący schematy typowe dla intensywnej chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ wysokie lub średnie dawki cytarabiny CYT, ○ wysokie lub średnie dawki cytarabiny połączone z podawaniem kladrybiny, przy czym identyfikowano schemat CYT+CLA w przypadku kiedy okres obserwacji pacjenta na to pozwalał, a podania towarzyszące kladrybiny odbyły się co najmniej 5 razy, ○ cytarabina w połączeniu ze stosowaniem fludarabiny i/lub idarubicyny CYT+/FLU+/IDA, ○ cytarabina w połączeniu z tioguaniną CYT+TIO 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci po 74 roku życia niezależnie od stosowanego schematu leczenia oraz inni, u których • zastosowano inne niż intensywne leczenie chemioterapią: <ul style="list-style-type: none"> ○ azacytydyna AZA; ○ niskie dawki cytarabiny LDAC, rozumiane jako stosowanie dawki 20-40 mg/m²; ○ niskie dawki cytarabiny w połączeniu z podawaniem kladrybiny, przy czym schemat ○ LDAC+CLA identyfikowano w przypadku kiedy okres obserwacji pacjenta na to pozwalał, a podania towarzyszące kladrybiny odbyły się co najmniej 5 razy; ○ wyłączone leczenie hydroksymocznikiem HU, merkaptopuryną MER lub osoczem 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci korzystający z tretynoiny

Analiza danych z tych dwóch baz pozwoliła na zidentyfikowanie w okresie między styczniem 2014 r. a czerwcem 2021 r. 4 271 (48,71%) pacjentów z grupy *fit*, 3 651 (41,64%) chorych z grupy *unfit*, 233 (2,66%) chorych z grupy *promielo* i 613 (6,99%) innych pacjentów, przy czym założono, że:

- pacjenci *fit* stanowili sumę zarówno kategorii *fit* jak i pacjentów początkowo sklasyfikowanych jako *unfit*, którzy przeszli na bardziej intensywny schemat leczenia (59 pacjentów);
- w kategorii *inni* znaleźli się pacjenci z niejednoznacznym przebiegiem terapeutycznym – zmiana kategorii *fit* na *unfit*.

Zaobserwowano, że udział pacjentów *unfit* był różny, jednak wykazuje trend wzrostowy. Między 2014 a 2019 wykazywano dynamiczny wzrost udziału pacjentów *unfit*, w ciągu ostatnich półtora roku odsetek w stosunku rok do roku zmniejszał się. Należy mieć jednak na uwadze, że od marca 2020 roku trwa pandemia wirusa SARS-CoV-2, może mieć to wpływ na strukturę i liczebność pacjentów. Dane te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 12. Udział pacjentów *unfit* w populacji chorych na AML w podziale na lata (AOTMiT 161/2021).

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba chorych (udział)	444 (29,29%)	353 (33,46%)	425 (38,96%)	500 (44,52%)	528 (46,03%)	590 (50,51%)	556 (48,14%)	243 (47,37%)

Przedstawiono również dane dotyczące przeżycia chorych w poszczególnych latach (patrz tabela niżej). Wśród wszystkich zdiagnozowanych 17,88% pacjentów pozostało przy życiu na dzień końca pierwszego półrocza 2021 roku, wśród pacjentów z 2020 roku odsetek wyniósł 37,53%.

Tabela 13. Liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych do kategorii *unfit* w podziale na płeć i lata z uwzględnieniem danych dotyczących przeżycia (AOTMiT 161/2021).

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
Ogółem	385	308	365	420	422	504	469	203	3 076
Żywi	4,68%	2,27%	2,47%	6,19%	6,40%	16,67%	37,53%	100,00%	17,88%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca, aktualność danych dotyczących daty zgonu może nie być aktualna na dzień 30.06.2021 r. w związku z innym sposobem raportowania;
Odsetki podane w wierszach z oznaczeniem „żywi” są odsetkiem pacjentów z danej podgrupy pozostałych przy życiu.

Należy jednak podkreślić, że przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja obliczeń dotyczących liczebności populacji docelowej kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Venclxyto „wskazywała na liczne ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna przeprowadzona przez analityków Agencji głównie w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, że przyjęte założenia zostały skonstruowane nieprawidłowo”. „Mając na uwadze wyniki badania przeprowadzonego przez analityków Agencji roczna liczba pacjentów nowo diagnozowanych z AML w 2019 i 2020 roku wyniosła odpowiednio 1 118 oraz 1 113. [...] Pacjenci *unfit* stanowili wówczas odpowiednio 51% oraz 48% pacjentów dorosłych” (AOTMiT 161/2021).

W AWA dla produktu leczniczego Venclxyto przedstawiono również oszacowania ekspertów dotyczące polskiej populacji chorych na AML, zgodnie z którymi obecna liczba chorych wynosi 4 200 osób, a rocznie odnotowuje się 1 500 – 1 800 nowych zachorowań (AOTMiT 161/2021). Dane te zebrano poniżej.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 14. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych o polskich chorych na AML (AOTMiT 161/2021).

	prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz dolnośląska KW w dz. hematologii	prof. Lidia Gil wielkopolska KW w dz. hematologii	dr Bożena Katarzyna Budziszewska mazowiecka KW w dz. hematologii
Obecna liczba chorych w Polsce	–	–	4 200
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 800	1 500	1 600
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnym	Dane NFZ + SEER Cancer Statistics Review 1975-2017, Leukemia	Dane NFZ	Budziszewska BK et al. Hematologia 2017, tom 8, nr 2, 89–104

2.7 Leczenie ostrej białaczki szpikowej

W AML nie określa się stopnia zaawansowania choroby. **Każde rozpoznanie AML, niezależnie od liczby blastów w szpiku, upoważnia do rozpoczęcia leczenia.** O wyborze terapii decydują czynniki predykcyjne i prognostyczne, które szczegółowo omówiono w rozdziale 2.4. W wyborze leczenia najistotniejszą rolę przypisuje się wiekowi pacjenta oraz ryzyku cytogenetyczno-molekularnemu (*Wierzbowska 2020*).

Przed rozpoczęciem leczenia u chorych na AML należy wykonać badania umożliwiające ocenę stanu chorego i ryzyko ciężkich powikłań związanych z CTH, a także szybkie zaplanowanie allo-HSCT (*Wierzbowska 2020*). Panel badań rekomendowanych przez ELN przed rozpoczęciem leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Dodatkowe badania i procedury zalecane w chwili rozpoznania u chorych na AML wg *European LeukemiaNet (Wierzbowska 2020)*.

Badania/procedury	Omówienie
Wywiad	<ul style="list-style-type: none"> Wywiad demograficzny i medyczny: rasa, grupa etniczna, uprzednia ekspozycja na środki genotoksyczne, wcześniejsze choroby nowotworowe, leczenie chorób nowotworowych, palenie tytoniu Szczegółowy wywiad rodzinny (podejrzanie nowotworów mieloidalnych z predyspozycją germinálną) Wywiad w kierunku epizodów krwawień (podejrzanie nowotworów mieloidalnych z predyspozycją germinálną poprzedzona chorobą układu płytkotwórczego)
Badania laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> Biochemia: mocznik, kreatynina, kwas moczowy, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, glukoza, bilirubina, AspAT, AlAT, FZ, LDH, CK, białko, cholesterol, TG Koagulogram: APTT, PT, INR Badanie ogólne moczu Badania wirusologiczne (WZW A, B, C; HIV)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Badania/procedury	Omówienie
	<ul style="list-style-type: none"> • Test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym)
Ocena stanu ogólnego	<ul style="list-style-type: none"> • Według klasyfikacji ECOG/WHO
Ocena chorób współistniejących	<ul style="list-style-type: none"> • Według HCT-CI
Badania obrazowe	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie radiologiczne klatki piersiowej • EKG + ECHO (w razie potrzeby)
Punkcja lędźwiowa	<ul style="list-style-type: none"> • Jedynie u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN, opcjonalnie u chorych z hiperleukocytozą
Wczesna ocena możliwości wykonania allo-HSCT	<ul style="list-style-type: none"> • Typowanie HLA, ocena stanu serologicznego CMV
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Informacja o możliwości krioprezerwacji nasienia i oocytów (zgodnie z wolą chorego)
Biobankowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Zabezpieczenie materiału (szpik kostny, krew obwodowa) do dalszych badań

ALAT — aminotransferaza alaninowa (z ang. *alanine aminotransferase*); allo-HSCT — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *allogeneic hematopoietic stem cells transplantation*); APTT — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. *activated partial thromboplastin time*); AspAT — aminotransferaza asparaginianowa (z ang. *aspartate aminotransferase*); CK — kinaza kreatynowa (z ang. *creatine kinase*); CMV — cytomegalowirus (z ang. *cytomegalovirus*); ECHO — badanie echokardiograficzne; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; EKG — badanie elektrokardiograficzne; FZ — fosfataza zasadowa; HCT-CI — *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index*; HIV — ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. *human immunodeficiency virus*); HLA — ludzkie antygeny leukocytarne (z ang. *human leukocyte antigens*); INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. *international normalized ratio*); LDH — dehydrogenaza mleczanowa (z ang. *lactate dehydrogenase*); OUN — ośrodkowy układ nerwowy; PT — czas protrombinowy (z ang. *prothrombin time*); TG — triglicerydy (z ang. *triglycerides*); WHO — Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*); WZW — wirusowe zapalenie wątroby;

W ramach standardowego leczenia AML wyróżnia się indukację remisji i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne), które razem stanowią leczenie pierwszej linii (Wierzbowska 2020).

Leczenie I linii u osób poniżej 60 r.ż.

W leczeniu I linii u osób poniżej 60 r.ż. podstawą **CTH indukującej remisję** jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni (terapia „3 + 7”). Najczęściej stosowaną antracykliną jest daunorubicyna (DNR) w dawce 60–90 mg/m²/dobę lub idarubicyna (IDA) w dawce 10–12 mg/m²/dobę. Arabinozyd cytozyny podaje się w ciągłym dożylnym wlewie kroplowym w dawce 100–200 mg/m²/dobę. Zastosowanie dużych dawek Ara-C w leczeniu indukującym nie ma przewagi nad dawkami standardowymi. Nie wykazano, by stosowanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od DNR lub IDA. Dołączenie trzeciego leku (np. etopozydu, 6-tioguaniny, topotekanu lub fludarabiny) nie poprawia skuteczności leczenia indukującego i nie jest rekomendowane (Wierzbowska 2020). Schematy stosowane w leczeniu indukującym remisję opisano w tabeli poniżej.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 16. Leczenie indukujące u chorych na AML w wieku poniżej 60–65 lat (*Wierzbowska 2020*).

Cykl	Schemat chemioterapii
Chemioterapia „3 + 7”	
DNR + Ara-C (DA)	DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.
IDA + Ara-C (IA)	IDA 10–12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /dobę c.i., dni 1.–7.
Chemioterapia „3 + 7” w skojarzeniu z 3. lekiem	
DNR + Ara-C + kladrybina (DAC)	DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7. Kladrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.
DNR + Ara-C + midostauryna	DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7. Midostauryna 50 mg p.o. 2 x/d., dni 8.–22.

Ara-C — arabinozyd cytozyny; c.i. — ciągła infuzja dożylna (z ang. *continuous infusion*); DNR — daunorubicyna; IDA — idarubicyna; p.o. — doustnie (z łac. *per os*).

Leczenie poremisyjne stosuje się w celu eliminacji resztkowych komórek białaczkowych, aby zapobiec wczesnym nawrotom oraz zwiększyć szansę na wyleczenie. W leczeniu poremisyjnym AML standardowo stosuje się:

- dodatkowe kursy CTH (tzw. leczenie konsolidujące);
- przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*);
- przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (*Wierzbowska 2020*).

Wybór odpowiedniej strategii leczenia poremisyjnego zależy w dużym stopniu od ryzyka nawrotu ocenianego na podstawie wielu czynników klinicznych i biologicznych w chwili rozpoznania (*Wierzbowska 2020*), zgodnie z zasadami przedstawionymi w rozdziale 2.4, Tabela 6. oraz od ryzyka nawrotu ocenianego na podstawie wielu czynników klinicznych i biologicznych w chwili rozpoznania oraz informacji pozyskiwanych na dalszych etapach leczenia, takich jak brak CR po pierwszym kursie leczenia lub niska jakość remisji (obecność MRD) (*Wierzbowska 2020*).

W leczeniu konsolidującym zazwyczaj stosowano od 1 do 4 kursów CTH dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C, high-dose Ara-C) (2–3 g/m² w dniach 1., 3. i 5.). Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) stanowi alternatywną opcję leczenia poremisyjnego u chorych z grup

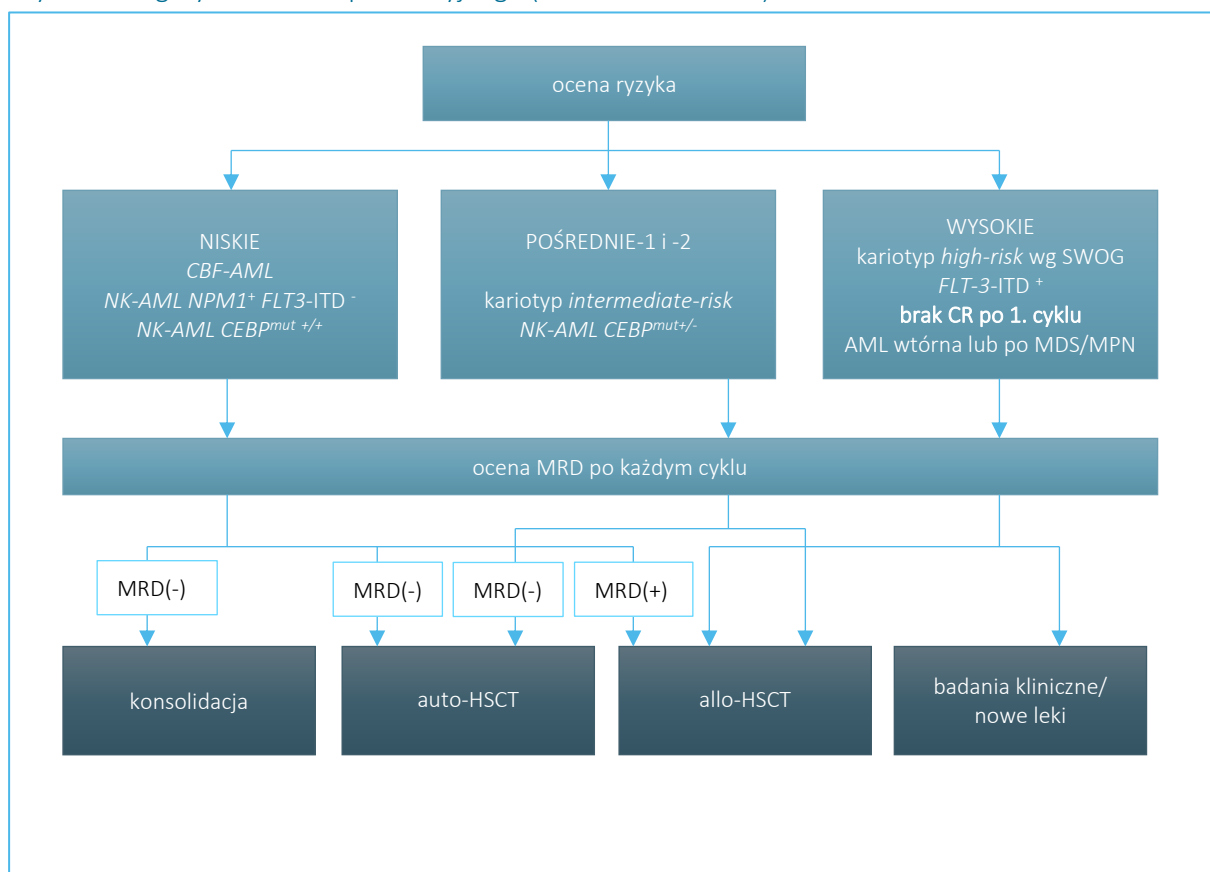
Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Leczenie to jest mało skuteczne u chorych z niekorzystnym kariotypem. Dla chorych na AML z grupy wysokiego i niekorzystnego ryzyka allo-HSCT pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Podstawowym problemem ograniczającym możliwość jej zastosowania jest brak zgodnego dawcy oraz wysoka śmiertelność wczesna w wyniku toksyczności narządowej, infekcji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, z ang. *graft-versus-host disease*). Właściwa selekcja pacjentów i wczesne wykonanie transplantacji mają istotny wpływ na wyniki leczenia. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie mają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, z ang. *human leukocyte antigens*), rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli od dawcy haploidentycznego, lub komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej (Wierzbowska 2020).

Algorytm leczenia poremisyjnego przedstawiono na wykresie poniżej, natomiast Tabela 17 prezentuje schematy stosowane w ramach leczenia poremisyjnego w poszczególnych grupach ryzyka.

Wykres 1. Algorytm leczenia poremisyjnego (Wierzbowska 2020).



allo-HSCT— przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); AML— ostra białaczka szpikowa (z ang. *acute myeloid leukemia*); auto-HSCT— przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); CR — całkowita remisja; MDS— zespół mielodysplastyczny (z ang.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

myelodysplastic syndrome); MPN— nowotwór mieloproliferacyjny (z ang. *myeloproliferative neoplasm*); MRD — minimalna choroba resztkowa (z ang. *minimal residual disease*); SWOG — *South-West Oncology Group*.

Tabela 17. Leczenie poremisyjne u chorych na AML w wieku poniżej 60–65 lat (*Wierzbowska 2020*).

Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii
Korzystne ryzyko	2–4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) Ara-C 1–1,5 g/m ² co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.) <u>lub</u> Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni
	2–4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) Ara-C 2–3 g/m ² co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.)
	auto-HSCT
Pośrednie ryzyko*	allo-HSCT od MSibD <u>lub</u> MUD
	2–4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) Ara-C 1–1,5 g/m ² co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.) <u>lub</u> Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni
	2–4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) Ara-C 2–3 g/m ² co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.)
	auto-HSCT
Wysokie ryzyko*	allo-HSCT od MSibD <u>lub</u> MUD

Ara-C — arabinozyd cytozyny; allo-HSCT— przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); auto-HSCT— przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); ELN — *European LeukemiaNet*; HD — *high-dose*; ID — *intermediate-dose*; i.v. — dożylnie (z ang. *intravenous*); MSibD— zgodny dawca rodzinny (z ang. *matched sibling donor*); MUD— zgodny dawca niespokrewniony (z ang. *matched unrelated donor*);

* chorzy z mutacją FLT3 mogą odnieść korzyść z dotłączenia midostauryny po każdym cyklu chemioterapii konsolidującej.

Leczenie I linii u osób powyżej 60 r.ż.

Ze względu na niezadowalające dotychczasowe wyniki leczenia chorych po 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego, chorób współistniejących i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Chorzy w dobrym stanie ogólnym, bez chorób współistniejących powinni być kwalifikowani do standardowej CTH indukującej. Opracowane przez panel ekspertów ELN kryteria umożliwiają wyodrębnienie chorych, którzy nie odniosą korzyści z intensywnej terapii (grupa chorych *unfit*) (*Wierzbowska 2020*). Kryteria te przedstawiono w tabeli poniżej.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 18. Kryteria definiujące chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii według *European LeukemiaNet (Wierzbowska 2020)*.

Kryteria unfit
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 65 lat + 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ PS 3–4 wg ECOG (jeśli nie jest zależny od AML) ○ stężenie kreatyniny > 1,5–2 mg/dl (jeśli nie jest zależna od AML) ○ stężenie bilirubiny > 1,5–2 mg/dl (jeśli nie jest zależna od AML) ○ LVEF < 40–45% ○ chory <i>frail</i> — w kompleksowej ocenie geriatrycznej ○ niekorzystne ryzyko wg ELN*

ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. *left ventricular ejection fraction*); PS — stan ogólny chorego (z ang. *performance status*);

* chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka wg ELN powinni być w pierwszej kolejności leczeni w ramach badań klinicznych.

U osób starszych stosuje się standardową CTH indukującą „3 + 7”. Zaleca się stosowanie takich samych dawek leków jak w populacji osób młodszych (*Wierzbowska 2020*). Schematy stosowane w leczeniu indukującym remisję u starszych pacjentów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Leczenie indukujące u chorych na AML w wieku ponad 60–65 lat (*Wierzbowska 2020*).

Cykl	Schemat chemioterapii
DNR + Ara-C (DA)	DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.
IDA + Ara-C (IA)	IDA 10–12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.
DNR + Ara-C + kładrybina (DAC)	DNR 45 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7. Kładrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.

Ara-C — arabinozyd cytozyny; c.i. — ciągła infuzja dożylna (z ang. *continuous infusion*); DNR — daunorubicyna; IDA — idarubicyna.

U pacjentów, którzy uzyskali CR po leczeniu indukującym, zwykle stosuje się leczenie konsolidujące za pomocą 1–2 cykli CTH z ID-Ara-C. Jednak wysoką skuteczność takiego postępowania potwierdzono jedynie u chorych z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego. Mimo leczenia konsolidującego nadal u ponad 75% chorych dochodzi do nawrotu choroby (*Wierzbowska 2020*). Schematy stosowane w leczeniu poremisyjnym u chorych na AML w wieku ponad 60–65 lat podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Leczenie poremisyjne u chorych na AML w wieku ponad 60–65 lat (*Wierzbowska 2020*).

Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii
Korzystne ryzyko	2–3 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) Ara-C 0,5–1 g/m ² co 12 h i.v./3 dni <u>lub</u>

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii
	Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni
Pośrednie ryzyko	allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSibD lub MUD* 1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) Ara-C 0,5–1 g/m ² co 12 h i.v./3 dni <u>lub</u> Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni
Wysokie ryzyko*	allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSibD lub MUD* 1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) Ara-C 0,5–1 g/m ² co 12 h i.v./3 dni <u>lub</u> Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni

allo-HSCT — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); Ara-C — arabinozyd cytozyny; ELN — *European LeukemiaNet*; ID — *intermediate-dose*; i.v. — dożylnie (z ang. *intravenous*); MSibD — zgodny dawca rodzinny (z ang. *matched sibling donor*); MUD — zgodny dawca niespokrewniony (z ang. *matched unrelated donor*); * u chorych z HCT-CI (z ang. *Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*) < 3.

Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej CTH (*Wierzbowska 2020*), w schematach opisanych poniżej. Przez wiele lat standardem leczenia były małe dawki Ara-C (LD-Ara-C, z ang. *low-dose Ara-C*), jednak obecnie alternatywą dla LD-Ara-C są HMA, w tym azacytydyna i decytabina.

Tabela 21. Leczenie chorych AML w wieku ponad 60–65 lat niekwalifikujący się do intensywnego leczenia (*Wierzbowska 2020*).

Cykl	Schemat chemioterapii
AZA	AZA 75 mg/m ² /d. s.c., dni 1.–7. co 4 tygodnie do progresji
DEC	DEC 20 mg/m ² /d., dni 1.–5. co 4 tygodnie do progresji
LD-Ara-C	LD-Ara-C 20 mg co 12 h s.c./d., dni 1.–10. co 4 tygodnie do progresji*
BSC**	Hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna

AZA — azacytydyna; BSC — najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem; przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia) (z ang. *best supportive care*); DEC — decytabina; s.c. — poskórnie (z ang. *subcutaneous*);

* małe dawki arabinozydu cytozyny (LD-Ara-C, low-dose cytosine arabinoside) nie są rekomendowane u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka wg *European LeukemiaNet*;

** tylko u chorych, którzy nie mogą tolerować żadnej innej terapii przeciwbiałaczkowej, lub nie wyrażają zgody na inne leczenie.

Leczenie podtrzymujące

Celem długotrwałego stosowania CTH o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące po uzyskaniu remisji (tzw. leczenie podtrzymujące) było dalsze zmniejszenie liczby komórek białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych, których poddano intensywnej terapii konsolidującej,

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

znaczenie standardowego leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. Obecnie są prowadzone badania z zastosowaniem w leczeniu podtrzymującym **leków hipometylujących (HMA, z ang. hypomethylating agents)**, do których zaliczana jest azacytydyna lub tak zwanych terapii celowanych (m.in. inhibitorów kinaz tyrozynowych, przeciwciał monoklonalnych anti-CD33, anti-CD123) (Wierzbowska 2020).

Standardowa CTH w leczeniu podtrzymującym u starszych chorych nie jest rekomendowana, dlatego duże zainteresowanie budzi możliwość wykorzystania nowych leków lub immunoterapii do podtrzymania remisji. U pacjentów w CR z grup pośredniego i wysokiego ryzyka i z dobrą tolerancją dotychczasowej CTH należy rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, z ang. *reduced-intensity conditioning*). Istotnym ograniczeniem RIC-allo-HSCT jest wysoki odsetek nawrotów, sięgający w niektórych badaniach do 60% (Wierzbowska 2020).

Leczenie choroby odpornej i nawrotowej

U chorych w częściowej remisji (PR, z ang. *partial remission*) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej CTH ratunkowej, zawierającej duże (2–3 g/m²) lub pośrednie (1–1,5 g/m²) dawki Ara-C (Wierzbowska 2020). W poniższej tabeli przedstawiono zasady leczenia odpornej lub nawrotowej AML, w podziale na wiek pacjentów.

Tabela 22. Zasady leczenia odpornej lub nawrotowej AML u chorych powyżej i poniżej 60. roku życia (Wierzbowska 2020).

< 60 r.ż.		> 60 r.ż.	
PRD lub nawrót < 12 mies.	Nawrót > 12 mies.	PRD lub nawrót < 12 mies.	Nawrót > 12 mies.
Badania kliniczne lub CTH „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub CTH „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny), lub CTH indukująca w 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub BSC, lub CTH „ratunkowa” + allo-HSCT** (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub CTH indukująca 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)***, lub BSC

BSC — najlepsze leczenie wspomagające (z ang. *best supportive care*); CTH— chemioterapia (z ang. *chemotherapy*); MRD — zgodny dawca rodzinny (z ang. *matched related donor*); MUD— zgodny dawca niespokrewniony (z ang. *matched unrelated donor*); PRD— pierwotnie oporna choroba (z ang. *primary refractory disease*);

* można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano 1. całkowitą remisję (CR);

** wskazania do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) należy rozważyć u chorych w 2. CR, w pozostałych przypadkach pozostaje procedura transplantacyjna w ramach badań klinicznych.

U chorych pierwotnie opornych na standardową CTH oraz chorych z wczesnym nawrotem (< 6 mies.) rokowanie jest gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Wyniki badań wskazują, allo-HSCT po uzyskaniu CR jest jedyną metodą umożliwiającą wydłużenie OS u chorych z oporną i

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

nawrotową AML. W przypadku braku możliwości uzyskania remisji można wykonać allo-HSCT w aktywnej chorobie. Postępowanie takie pozwala uzyskać CR po transplantacji u około 42% chorych i stwarza szansę długiego przeżycia u 9–22% chorych. Inną alternatywą jest podanie krótkiego kursu CTH (FLAMSA) z następowym RIC-allo-HSCT (tzw. FLAMSA-RIC) (Wierzbowska 2020). Najczęściej stosowane schematy leczenia ratunkowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Schematy leczenia ratunkowego stosowane u chorych z oporną lub nawrotową AML kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (Wierzbowska 2020).

Schemat	Stosowane leki
CLAG-M CLAG-IDA	Kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna
FLAG-IDA	Fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna
MEC	Etopozyd + cytarabina ± mitoksantron
FLAMSA-RIC*	Fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT
allo-HSCT*	

G-CSF — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); allo-HSCT — przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*);

* u chorych opornych na leczenie, którzy nie uzyskali całkowitej remisji.

Leczenie wspomagające

Leczenie wspomagające u chorych na AML ma kluczowe znaczenie dla ich przeżycia zarówno na etapie rozpoznania choroby, jak i podczas CTH. Obejmuje ono przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych i koncentratu krwinek płytkowych, profilaktykę zespołu lizy guza, profilaktykę i leczenie infekcji oraz stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu. Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych jest wskazane u chorych, u których stężenie hemoglobiny we krwi wynosi poniżej 8 g/dl. Jednostki koncentratu krwinek płytkowych należy przetaczać w takich ilościach, aby utrzymać liczbę płytek we krwi powyżej 10 G/l. U chorych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka krwawień (np. infekcja, dodatkowe zaburzenia hemostazy) liczba płytek powinna przekraczać 20 G/l, a u chorych z APL i cechami DIC — 50 G/l. Zaleca się przetaczanie ubogoleukocytarnych i napromienianych preparatów koncentratu krwinek czerwonych i koncentratu krwinek płytkowych. Infekcje bakteryjne i grzybicze są bardzo częstym problemem u chorych na AML w związku z przedłużającą się neutropenią wywołaną chorobą lub CTH. Są one również najczęstszą przyczyną zgonu w okresie neutropenii. Powszechne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu u chorych na AML nie jest zalecane. Należy jednak rozważyć ich zastosowanie w sytuacjach szczególnych, na przykład w przypadku ciężkich infekcji przed spodziewaną regeneracją (Wierzbowska 2020).

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Obserwacja po leczeniu

W ramach badań klinicznych, po uzyskaniu remisji zaleca się biopsję aspiracyjną szpiku co 3 miesiące w 2 pierwszych latach i co 6 miesięcy w następnych 2 latach. Poza protokołami badań klinicznych ocena szpiku w okresie remisji nie jest obligatoryjna. Powinna jednak być wykonana, jeśli obraz krwi obwodowej staje się nieprawidłowy (*Wierzbowska 2020*).

2.7.1 Ocena wyników leczenia AML

Zgodnie z zaleceniami ELN ocenę odpowiedzi po standardowym leczeniu indukującym zwykle przeprowadza się po 21–28 dniach lub później, jeśli istnieją objawy opóźnionej regeneracji (Wierzbowska 2020). Z kolei wg zaleceń ESMO i NCCN po 14-21 dniach od rozpoczęcia leczenia indukującego należy przeprowadzić ocenę odpowiedzi z mielogramem (biopsję aspiracyjną szpiku), w której najczęściej stwierdza się hipoplazję i mały odsetek blastów (< 5-10%), co wstępnie potwierdza skuteczność indukcji i rokuje uzyskanie CR. Następnie należy odczekać do regeneracji hematopoezy (zwykle do 28. dnia leczenia) i ponownie pobrać szpik w celu udokumentowania remisji. Stwierdzenie w pierwszej biopsji dużej komórkowości szpiku i > 10% blastów białaczkowych wskazuje na oporność i uzasadnia niezwłoczne zastosowanie bardziej intensywnego leczenia (Hołowiecki 2021).

Kryteria odpowiedzi uściślone przez ekspertów ELN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Kryteria odpowiedzi na leczenie według rekomendacji *European LeukemiaNet* (Wierzbowska 2020).

Kryterium	Definicja
Odpowiedź na leczenie	
Całkowita remisja bez minimalnej choroby resztkowej (CR _{MRD(-)})	CR z negatywizacją obecnego w chwili rozpoznania markera genetycznego (ocenianą metodą RT-qPCR) lub z negatywizacją MRD oznaczaną metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej
Całkowita remisja (CR)	Odsetek blastów w szpiku < 5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia > 1,0 G/l, liczba płytek krwi > 100 G/l; brak wskazań do przetaczania erytrocytów
CR z niepełną regeneracją (CRi)	Wszystkie kryteria CR z przetrwałą neutropenią (< 1,0 G/l) lub małopłytkowością (< 100 G/l)
Stan morfologiczny wolny od białaczki	Odsetek blastów < 5%, brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów białaczki pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna
Częściowa remisja (PR)	Dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie odsetka blastów w szpiku do 5–25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o ≥ 50%
Niepowodzenie leczenia	
Pierwotna oporność	Brak CR lub CRi po 2 cyklach intensywnego leczenia indukującego z wyłączeniem zgonu w aplazji lub zgonu z nieustalonej przyczyny
Zgon w aplazji	Zgon po ≥ 7 dniach od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem bez przetrwałej białaczki
Zgon z nieustalonej przyczyny	Zgon przed zakończeniem indukcji lub < 7 dni od jej zakończenia albo ≥ 7 dniach od zakończenia indukcji bez blastów we krwi lecz bez badania szpiku

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Kryterium	Definicja
Nawrót	
Nawrót hematologiczny (po uzyskaniu CR _{MRD(-)} , CR, lub CRi)	≥ 5% blastów w szpiku lub pojawienie się blastów w krwi obwodowej, lub pojawienie się pozaszpikowej lokalizacji choroby
Nawrót molekularny (po uzyskaniu CR _{MRD(-)})	Pojawienie się MRD w ocenie metodą RT-qPCR lub wielokolorowej cytometrii przepływowej

CR — całkowita remisja (z ang. *complete remission*); CRi — CR z niepełną regeneracją (z ang. *CR incomplete*); MRD — minimalna choroba resztkowa (z ang. *minimal residual disease*); PR — częściowa remisja (z ang. *partial remission*); RT-qPCR — ilościowa metoda polimerazy reakcji łańcuchowej z odwrotną transkrypcją (z ang. *reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*).

Obecnie eksperci NCCN zalecają również ocenę MRD (*NCCN 1.2022*), czyli obecności populacji komórek białaczkowych, która przetrwała stosowane leczenie, a której liczebność nie wywołuje u chorego objawów klinicznych (*Pukownik 2014*). Najczęściej zaleca się ocenę za pomocą ilościową metodą polimerazy reakcji łańcuchowej z odwrotną transkrypcją (RT-qPCR, z ang. *reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*) lub cytometrii przepływowej cytometria przepływowa (FC, z ang. *flow cytometry*) (*NCCN 1.2022, Wierzbowska 2020*).

2.7.2 Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia podtrzymującego w populacji docelowej (tj. chorych na AML po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę) dokonano przeglądu dokumentów i portali wiodących polskich, europejskich i północnoamerykańskich. Wyszukiwanie, z uwagi na rejestrację terapii azacytydyną doustną przez FDA ograniczono do dokumentów opublikowanych po 2020 r. Odnaleziono zalecenia opublikowane przez:

- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)– 2020 (Wierzbowska 2020);*
- *European Society of Medical Oncology (ESMO)– 2020 (ESMO 2020);*
- *National Institute of Care Excellence Pathways (NICE) – 2021 (NICE 2021¹);*
- *Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON) – 2021 (HOVON 2021);*
- *Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines – 2020 (PLHOOG 2020);*
- *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) – 2021 (DGHO 2021);*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)– 2021 (NCCN 1.2022);*
- *American Society of Hematology (ASH) – 2020 (ASH 2020).*

Data ostatniego wyszukiwania: 01.03.2022 r.

2.7.2.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Opublikowane w 2020 r. wytyczne *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) (Wierzbowska 2020)* w odniesieniu do leczenia podtrzymującego wskazują, że u chorych, których poddano intensywnej terapii konsolidującej postępowanie polegające na stosowaniu CTH o mniejszej intensywności niż w leczeniu indukującym jest kontrowersyjne. W wytycznych zaznaczono jednak, że prowadzone badania z zastosowaniem w leczeniu podtrzymującym **leków hipometylujących (HMA, z ang. hypomethylating agents)**, do których zaliczana jest **azacytydyna** lub tak zwanych terapii celowanych (m.in. inhibitorów kinaz tyrozynowych, przeciwciał monoklonalnych anti-CD33, anti-CD123) (*Wierzbowska 2020*).

¹ należy mieć na uwadze, że od 31 grudnia 2021 r. wytyczne publikowane w ramach *NICE Pathways* nie będą aktualizowane, a witryna na której się znajdują zostanie usunięta wiosną 2022 r.

2.7.2.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.7.2.2.1 European Society of Medical Oncology (ESMO)

Wytyczne *European Society of Medical Oncology* (ESMO) z 2020 r. wskazują, że w leczeniu podtrzymującym zarejestrowana jest **midostauryna** (u pacjentów, którzy są w całkowitej remisji po terapii indukującej i konsolidującej CTH). W opinii ekspertów klinicznych leczenie to nie powinno być stosowane u chorych po konsolidującej CTH [IV, D]. Zauważono także, że leczenie podtrzymujące midostauryną nie powinno zastępować allo-HSCT u pacjentów kwalifikujących się do tej procedury. W badaniach klinicznych wykazano, że **azacytydyna podawana podskórną** podawana starszym chorym, którzy osiągnęli CR po leczeniu indukującym i konsolidującym wydłuża okres przeżycia wolnego od choroby (DSF z ang. *disease-free survival*), ale nie OS. Z kolei dla **azacytydyny podawanej doustnie** w badaniach wykazano poprawę OS u chorych w wieku ≥ 55 lat, którzy osiągnęli CR po intensywnej CTH. Leczenie to nie było jednak zarejestrowane w momencie tworzenia wytycznych (ESMO 2020).

2.7.2.2.2 National Institute of Care Excellence (NICE) Pathways

Zgodnie z algorytmem przedstawionym przez *National Institute of Care Excellence (Pathways)*² **midostauryna** jest rekomendowana jako opcja leczenia dorosłych chorych z nowozdiagnozowaną AML z mutacją FLT3 leczonych standardowymi dawkami daunorubicyny i cytarabiny w ramach leczenia indukującego, wysokimi dawkami cytarabiny w ramach leczenia konsolidującego oraz w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u pacjentów osiągających CR, po zapewnieniu przez producenta leku dostaw po uzgodnionej cenie (NICE 2021).

2.7.2.2.3 Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON)

Eksperti *Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands* wskazują, że leczenie podtrzymujące azacytydyną doustną można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy są w remisji po intensywnej chemioterapii, ale nie kwalifikują się do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [A] (HOVON 2021).

² należy mieć na uwadze, że od 31 grudnia 2021 r. wytyczne publikowane w ramach *NICE Pathways* nie będą aktualizowane, a witryna na której się znajdują zostanie usunięta wiosną 2022 r.

2.7.2.2.4 *Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines (PLHOOG)*

Podobnie w opublikowanym w styczniu 2020 r. dokumencie *Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines* stwierdzono, że **midostauryna** może być podawana w ramach leczenia podtrzymującego chorym na AML z mutacją *FLT3* przez okres do 48 tygodni (*PLHOOG 2020*).

2.7.2.2.5 *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*

Wytyczne opracowane przez *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (DGHO) w styczniu 2021 rekomendują stosowanie midostauryny w przypadku pacjentów z mutacją *FLT3-ITD* lub *FLT3-TKD*, u których stosowano leczenie konsolidujące oparte na cytarabinie, podawanie **midostauryny** od 8. do 21. dnia leczenia konsolidującego, jeśli midostaurynę stosowano w indukcji. Po zakończeniu chemiokonsolidacji u tych pacjentów należy zastosować leczenie podtrzymujące midostauryną przez 12 cykli po 28 dni każdy (*DGHO 2021*).

W rekomendacjach przytoczono wyniki badania klinicznego, w którym pacjenci w podeszłym wieku (≥ 55 lat) z pośrednim lub niekorzystnym ryzykiem genetycznym i z CR/CRi po intensywnej terapii indukcyjnej z lub bez wcześniejszej terapii konsolidującej, którzy nie kwalifikowali się do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, byli leczeni **azacytydyną podawaną doustnie** lub PBO. Podawanie doustnej azacytydyny spowodowało istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego do 24,7 miesiąca w porównaniu do 14,8 miesiąca w grupie placebo. Jak zaznaczono w dokumencie, na podstawie tych danych FDA zatwierdziła azacytydynę podawaną doustnie we wrześniu 2020 r. do stosowania jako terapię podtrzymującą u pacjentów z CR/CRi po intensywnej indukcji, których nie można leczyć terapią po remisji (*DGHO 2021*).

2.7.2.2.6 *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

Opublikowane w grudniu 2021 r. wytyczne *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 1.2022)* wskazują, że w leczeniu podtrzymującym należy stosować **azacytydynę doustną** (w dawce 300 mg/dzień, dni 1-14 każdego 28-dniowego cyklu; do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności) u pacjentów:

- z grup pośredniego lub wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali wcześniejszą intensywną chemioterapię i obecnie są w remisji oraz
- nie byli poddani leczeniu konsolidującemu lub je rozpoczęli lub ukończyli oraz

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

- nie jest u nich planowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych [2A] (NCCN 1.2022).

Leczenie to nie ma na celu zastąpienia leczenia konsolidującego. Pacjenci z grup pośredniego i/lub wysokiego ryzyka mogą odnieść korzyść z przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w czasie pierwszej CR i w ich przypadku nie ma danych świadczących, że leczenie podtrzymujące azacytydyną doustną może je zastąpić. Eksperti wskazali również, że w badaniu oceniającym azacytydynę doustną nie uwzględniano pacjentów młodszych lub z u chorych z białaczką CBF (CBF-AML, z ang. *core binding factor*) (NCCN 1.2022).

W przypadku pacjentów po allo-HSCT, w remisji i z mutacją *FLT3*-ITD w wywiadzie zaleca się leczenie podtrzymujące inhibitorem FLT3 – sorafenibem [2A]³. W pozostałych przypadkach nie należy stosować leczenia podtrzymującego [2A] (NCCN 1.2022).

2.7.2.2.7 American Society of Hematology (ASH)

W rekomendacjach *American Society of Hematology* (ASH) z 2020 r. przytoczono wyniki badania RCT *QUAZAR AML-001*, w którym wykazano znamienne przewagę w zakresie przeżycia całkowitego dla leczenia podtrzymującego azacytydyną doustną. Na ich podstawie panel ekspertów uznał, że leczenie podtrzymujące środkiem hipometylującym (**azacytydyną doustną**) może stanowić alternatywę lub nieść dodatkowe korzyści w porównaniu z tradycyjną terapią konsolidującą (ASH 2020).

2.7.2.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Tradycyjnie w leczeniu AML wyróżnia się terapię I linii, na którą składają się leczenie indukujące remisję oraz leczenie poremisyjne, stosowane w celu zapobiegania wczesnym nawrotom. W ramach leczenia poremisyjnego stosuje się leczenie konsolidujące (dodatkowe kursy CTH) lub przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (PTOK – *Wierzbowska 2020*).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w większości wskazują, że leczenie podtrzymujące stanowi obiecującą część postępowania terapeutycznego u chorych na AML, u których niemożliwe (z uwagi na przeciwwskazania, zaawansowany wiek, brak dawcy lub brak zgody) jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. W dokumentach wzmiankowano o toczącym się badaniu klinicznym *QUAZAR AML-001* nad zastosowaniem azacytydyny doustnej w leczeniu podtrzymującym (PTOK – *Wierzbowska*

³ produkt leczniczy Nexavar (sorafenib) nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu przez EMA (*ChPL Nexavar 2021*).

2020,) lub przytoczono jego wyniki (*ESMO 2020, DGHO 2021, ASH 2020*). Należy jednak zauważyć, że dokumenty te opracowano przed zarejestrowaniem terapii lekiem Onureg przez FDA/EMA. W dwóch dokumentach odnaleziono zalecenia dotyczące leczenia podtrzymującego azacytydyną doustną. Amerykańskie towarzystwo *National Comprehensive Cancer Network* w opublikowanych w grudniu 2021 r. zaleceniach wydało bezpośrednią rekomendację, zalecając terapię podtrzymującą azacytydyną doustną (w dawce 300 mg/dzień, dni 1-14 każdego 28-dniowego cyklu; do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności) u pacjentów z grup pośredniego lub wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali wcześniejszą intensywną chemioterapię i obecnie są w remisji oraz nie byli poddani leczeniu konsolidującemu lub je rozpoczęli lub ukończyli oraz nie jest u nich planowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (*NCCN 1.2022*). Podobnie, holenderska fundacja HOVON zaleca leczenie podtrzymujące azacytydyną doustną chorym, którzy są w remisji po intensywnej chemioterapii, ale nie kwalifikują się do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (*HOVON 2021*).

Spśród innych terapii wymienianych jako możliwe do zastosowania w ramach leczenia podtrzymującego wskazywano na:

- midostaurynę – stosowaną w ramach wskazania rejestracyjnego: w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunarubicyną i cytarabiną oraz konsolidującą dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną AML z mutacją genu *FLT3* (*ESMO 2020* – jedyna rekomendacja negatywna, *NICE 2021, PLHOCG 2020, DGHO 2021*);
- sorafenib – stosowny u pacjentów po allo-HSCT, w remisji i z mutacją *FLT3-ITD* w wywiadzie (*NCCN 1.2022*).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Terapie rekomendowane w ramach leczenia podtrzymującego u chorych na AML.

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie
wytyczne krajowe, Polska	Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2020 (Wierzbowska 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych, których poddano intensywnej terapii konsolidującej postępowanie polegające na stosowaniu CTH o mniejszej intensywności niż w leczeniu indukującym jest kontrowersyjne; • Obecnie prowadzone są badania z zastosowaniem w leczeniu podtrzymującym leków hipometylujących (HMA, z ang. hypomethylating agents), do których zaliczana jest azacytydyna lub tak zwanych terapii celowanych (m.in. inhibitorów kinaz tyrozynowych, przeciwciał monoklonalnych anty-CD33, anty-CD123).
wytyczne krajowe, Holandia	<i>Haemato Oncology Foundation for Adults in</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie podtrzymujące azacytydyną podawaną doustnie można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy są w remisji po intensywnej chemioterapii, ale nie

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie
	<i>the Netherlands, 2021 (HOVON 2021)</i>	<p>kwalifikują się do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [A];</p>
wytyczne krajowe, Niemcy	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2021 (DGHO 2021)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje się stosowanie w przypadku pacjentów z mutacją <i>FLT3</i>-ITD lub <i>FLT3</i>-TKD, u których stosowano leczenie konsolidujące oparte na cytarabinie, podawanie midostauryny od 8. do 21. dnia leczenia konsolidacyjnego, jeśli midostaurynę stosowano w indukcji. Po zakończeniu chemiokonsolidacji u tych pacjentów należy zastosować leczenie podtrzymujące midostauryną przez 12 cykli po 28 dni każdy. W rekomendacjach przytoczono wyniki badania klinicznego, w którym pacjenci w podeszłym wieku (≥ 55 lat) z pośrednim lub niekorzystnym ryzykiem genetycznym i z CR/CRi po intensywnej terapii indukcyjnej z lub bez wcześniejszej terapii konsolidującej, którzy nie kwalifikowali się do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, byli leczeni azacytydyną podawaną doustnie lub PBO. Podawanie doustnej azacytydyny spowodowało istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego do 24,7 miesiąca w porównaniu do 14,8 miesiąca w grupie placebo (HR = 0,69; p = 0,0009). Jak zaznaczono w dokumencie, na podstawie tych danych FDA zatwierdziła azacytydynę podawaną doustnie we wrześniu 2020 r. do stosowania jako terapię podtrzymującą u pacjentów z CR/CRi po intensywnej indukcji, których nie można leczyć terapią po remisji
wytyczne krajowe, Wielka Brytania/Londyn	<i>Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines, 2020 (PLHOOG 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Midostauryna może być podawana w ramach leczenia podtrzymującego chorym na AML z mutacją <i>FLT3</i> przez okres do 48 tygodni.
wytyczne krajowe, USA	<i>National Comprehensive Cancer Network, 2021 (NCCN 1.2022)</i>	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu podtrzymującym należy stosować azacytydynę doustną (w dawce 300 mg/dzień, dni 1-14 każdego 28-dniowego cyklu; do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności) u pacjentów z grup pośredniego lub wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali wcześniejszą intensywną chemioterapię i obecnie są w remisji oraz nie byli poddani leczeniu konsolidacyjnemu lub je rozpoczęli lub ukończyli oraz nie jest u nich planowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych [2A] W przypadku pacjentów po allo-HSCT, w remisji i z mutacją <i>FLT3</i>-ITD w wywiadzie zaleca się leczenie podtrzymujące inhibitorem <i>FLT3</i> – sorafenibem [2A]. W pozostałych przypadkach nie należy stosować leczenia podtrzymującego [2A]
wytyczne krajowe, USA	<i>American Society of Hematology, 2020 (ASH 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Przytoczono wyniki badania RCT <i>QUAZAR AML-001</i>, w którym wykazano znamienne przewagę w zakresie przeżycia całkowitego dla leczenia podtrzymującego azacytydyną doustną. Na ich podstawie panel ekspertów uznał, że leczenie podtrzymujące środkiem hipometylującym (azacytydyną doustną) może stanowić alternatywę lub nieść dodatkowe korzyści w porównaniu z tradycyjną terapią konsolidującą.
wytyczne krajowe, Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence, 2021 (NICE 2021)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Midostauryna jest rekomendowana jako opcja leczenia dorosłych chorych z nowodiagnozowaną AML z mutacją <i>FLT3</i> leczonych standardowymi dawkami daunorubicyny i cytarabiny w ramach leczenia indukcyjnego, wysokimi dawkami cytarabiny w ramach leczenia konsolidującego oraz w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u pacjentów osiagających CR, po zapewnieniu przez producenta leku dostaw po uzgodnionej cenie
wytyczne międzynarodowe, Europa	<i>European Society of Medical Oncology, 2020 (ESMO 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu podtrzymującym zarejestrowana jest midostauryna (u pacjentów, którzy są w całkowitej remisji po terapii indukcyjnej i konsolidującej CTH). Leczenie to nie powinno być stosowane u chorych po konsolidującej CTH [IV, D]. Leczenie podtrzymujące midostauryną nie powinno zastępować allo-HSCT u pacjentów kwalifikujących się do tej procedury. W badaniach klinicznych wykazano, że azacytydyna podawana podskórnie podawana starszym chorym, którzy osiągnęli CR po leczeniu indukcyjnym i konsolidującym wydłuża okres przeżycia wolnego od choroby (DSF z ang. <i>disease-free survival</i>), ale nie OS.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie
		<ul style="list-style-type: none">W badaniach klinicznych dla azacytydyny podawanej doustnie wykazano poprawę OS u chorych w wieku ≥ 55 lat, którzy osiągnęli CR po intensywnej CTH. Leczenie to nie było jednak zarejestrowane w momencie tworzenia wytycznych.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

2.7.3 Finansowanie leczenia ostrej białaczki szpikowej

Leczenie finansowane w ramach programu lekowego

Od maja 2021 r. polscy chorzy na AML mają dostęp do terapii midostauryną (produkt leczniczy Rydapt) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0)” (załącznik B.114 do MZ 21/02/2022; opis programu zamieszczono w załączniku 10 do APD). Leczeniem objęci są dorośli (≥ 18 r.ż.) pacjenci z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością mutacji genu *FLT3* (wewnątrzrandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]), kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej. Leczenie midostauryną w ramach programu lekowego obejmuje leczenie indukujące (maksymalnie dwa cykle 28-dniowe), gdzie po każdym następuje ocena odpowiedzi na leczenie (remisji), przy czym jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi ekspertów *European LeukemiaNet*, możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego. U pacjentów, którzy osiągają remisję całkowitą po jednym lub dwóch cyklach leczenia indukującego możliwa jest kontynuacja leczenia w postaci leczenia konsolidującego (do 4 cykli leczenia po 28 dni każdy). Leczenie podtrzymujące nie jest finansowane w ramach programu lekowego.

Chemioterapia

W ramach katalogu chemioterapii (załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) chorzy na AML mają dostęp do terapii:

- siarczanem bleomycyny (załącznik C.3), busulfanem (załącznik C.4), karboplatyną (załącznik C.6.), cisplatyną (załącznik C.11), kładrybiną (załącznik C.12), cyklofosfamidem (załącznik C.13), cytarabiną (załącznik C.14), dakarbazyną (załącznik C.16), doksorubicyną (załącznik C.20), epirubicyną (załącznik C.23), etopozydem (załącznik C.24), fludarabiną (załącznik C.25), hydroksymocznikiem (załącznik C.29), idarubicyną (załącznik C.30), ifosfamidem (załącznik C.31), melfalanem (załącznik C.39), merkaptopuryną (załącznik C.40), metotreksatem (załącznik C.41), pegaspargazą (załącznik C.48), tioguaniną (załącznik C.56), tretynoiną (załącznik C.58), winkrystyną (załącznik C.61), mitoksantronem (załącznik C.77.a) – wszystkie we wskazaniu ICD-10 C92.0 ostra białaczka szpikowa;

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

- pozakonazolem (załącznik C.0.14.a w zakresie wskazania: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych; załącznik C.0.14.b m.in. w zakresie wskazania: nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia);
- klofarabiną (załącznik C.66.b w zakresie wskazania ostra białaczka szpikowa - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej);
- azacytydyną s.c. (załącznik C.69.a w zakresie wskazania: ostra białaczka szpikowa (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych; załącznik C.69.b w zakresie wskazania ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych) (MZ 21/02/2022).

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Z uwagi na gwałtowną progresję choroby oraz związane z tym niekorzystne rokowanie ocena jakości życia chorych na ostrą białaczkę szpikową jest bardzo istotnym zagadnieniem.

Na szczególną uwagę zasługują pacjenci w podeszłym wieku i/lub z chorobami współistniejącymi, które uniemożliwiają im rozpoczęcie i/lub kontynuację intensywnego leczenia oraz poddanie się przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. W grupie tej częściej dochodzi do nawrotów choroby lub oporności, a w konsekwencji są oni najbardziej narażeni na utratę jakości życia. U chorych tych w porównaniu z pacjentami nowozdiagnozowanymi obserwuje się zwiększone nasilenie objawów oraz niepokoję/lęku (*Oliva 2021*).

Najczęstszym objawem stwierdzanymi u starszych chorych na AML było zmęczenie, zgłaszane przez ponad 90% badanych. Zmęczenie to prowadziło do zmniejszenia zdolności do podjęcia codziennych czynności i upośledzonej jakości życia, a często przyczyniało się do przedwczesnego przerwania leczenia (*Laribi 2021*).

Istotne wpływ diagnozy AML odnotowano również wśród osób opiekujących się chorymi. W badaniach potwierdzono, że ma ona negatywny wpływ psychologiczny, behawioralny i fizjologiczny na opiekunów pacjentów z AML (*Yucel 2021*).

2.9 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na ostrą białaczkę szpikową stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego.

Według danych (GBD) z 2019 roku wskaźniki dla utraconych lat życia (YYL, z ang. *years of life lost*) związanych z rozpoznaniem AML dla Polski wynosiły (współczynnik na 100 tys.) ogółem 81,93 (95% CI: 51,39; 100,83), a w podziale na płeć 71,13 (41,77; 92,66) u kobiet i 93,43 (49,50; 123,34) u mężczyzn. Zgodnie z danymi GBD z 2019 r. średnie wagi niesprawności dla AML, w zależności od fazy choroby, wynoszą od 0,049 do 0,54 (*AOTMiT 19/02/2021*), co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Średnie wagi niesprawności dla AML (AOTMiT 19/02/2021).

Faza choroby	Waga (95% CI)
diagnoza i pierwsza faza terapii ostrej białaczki szpikowej	0,288 (0,193; 0,399)
faza przerzutowa ostrej białaczki szpikowej	0,451 (0,307; 0,6)
terminalna/końcowa faza ostrej białaczki szpikowej	0,54 (0,377; 0,687)
kontrolowana faza ostrej białaczki szpikowej	0,049 (0,031; 0,072)

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu białaczki szpikowej w 2020 roku wydano 2 683 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 47 174. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C92 (ZUS 2022).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	47 174	2 683
2019	38 329	2 456
2018	59 368	2 855
2017	59 271	2 597
2016	50 566	2 290
2015	53 701	2 347

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania białaczka szpikowa C.92 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 160 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 61 osób. Zanotowano, że w 2020 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem białaczki szpikowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 28. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C92 (ZUS 2022).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	160	79	80	1	61	37	24	-
2019	124	68	53	3	40	20	20	-
2018	144	82	59	3	57	33	23	1
2017	120	74	43	3	47	21	26	-
2016	98	47	48	3	43	22	21	-
2015	141	63	76	2	57	29	28	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2020 ogółem wydano 113 pierwszorazowych i 325 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 29. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych dla rozpoznania ICD-10: C92 (ZUS 2022).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2020	113	68	45	-	325	187	138	-
2019	123	64	52	7	275	167	107	1
2018	108	62	44	2	234	121	111	2
2017	92	46	43	3	304	173	127	4
2016	108	52	53	3	296	185	104	7
2015	115	65	46	4	294	167	125	2

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2020	17	8	9	-	39	23	16	-
2019	24	11	11	2	38	22	15	1
2018	15	10	5	-	36	15	20	1
2017	14	6	8	-	55	36	15	4
2016	13	9	4	-	64	43	19	2
2015	22	13	8	1	54	30	23	1
całkowita niezdolność do pracy								
2020	78	48	30	-	152	86	66	-
2019	79	41	33	5	121	70	51	-
2018	80	47	31	2	107	58	48	1
2017	56	27	26	3	118	64	54	-
2016	76	34	39	3	123	72	46	5
2015	84	48	33	3	133	74	58	1
częściowa niezdolność do pracy								
2020	18	12	6	-	134	78	56	-
2019	20	12	8	-	116	75	41	-
2018	13	5	8	-	91	48	43	-
2017	22	13	9	-	131	73	58	-
2016	19	9	10	-	109	70	39	-
2015	9	4	5	-	107	63	44	-

Chorzy z rozpoznaniem białaczki szpikowej mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2020 roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: C92 przyznano 43 osobom, w tym 24 kobietom i 19 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2019, gdzie rentę przyznano 35 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 30. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: C92 (ZUS 2022).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	43	19	24	-
2019	35	21	14	-
2018	35	21	14	-

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	29	13	16	-
2016	26	12	14	-
2015	42	23	19	-

W przebiegu AML najwyższe koszty bezpośrednie związane są z hospitalizacjami. Szacuje się, że stanowią one około 70% wszystkich kosztów bezpośrednich (*Oliva 2021a*). Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP) za rok 2020. Łączny koszt hospitalizacji rozliczonych w ramach grup S08, S22 i S23 z tytułu rozpoznania ICD-10 C92.0 wyniósł 82 355 231,23 zł. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 31. Koszty hospitalizacji rozliczone w 2020 r. w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania IDC-10 C92.0 (*NFZ 2022*).

Grupa	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C92.0	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C92.0
S08 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	936	1 132	48 225,08	767	36 988 636,36
S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	151	154	148 834,11	43	6 399 866,73
S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	364	368	302 067,66	129	38 966 728,14
łącznie					82 355 231,23

Należy jednak zauważyć, że dla części danych zebranych w JGP nie są sprawozdane kody rozpoznawcze wg ICD-10. Sytuacja ta dotyczy m.in. świadczeń uwzględnionych w katalogu świadczeń odrębnych:

- ostre odrzucenie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenie pacjenta od 31. dnia po wykonaniu przeszczepu (5.52.01.0001460);
- ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenie pacjenta od 31. dnia od wykonania przeszczepu (5.52.01.0001461);

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

- przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) (5.52.01.0001006);
- powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni (5.52.01.0001462);
- powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni (5.52.01.0001493);
- ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwwirusowego i/lub przeciwgrzybiczego – diagnostyka, leczenie pacjenta od 31. dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni (5.52.01.0001463);
- powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni (5.52.01.0001494);
- powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni (5.52.01.0001023) (NFZ 2022).

Sytuacja ta powoduje, że oszacowanie rzeczywistych kosztów hospitalizacji jest utrudnione, a przedstawione wyżej wyliczenia są zaniżone. Wskazują na to również dane Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant", zgodnie z którymi w 2020 r. przypadku przeszczepień alogenicznych od dawców rodzinnych najczęstszym wskazaniem do przeszczepienia była właśnie ostra białaczka szpikowa (37%, 62/168). Z kolei autotransplantacje wykonano u 3 pacjentów (0,3% wszystkich wykonanych), allotransplantacje od dawców niespokrewnionych u 160 chorych (41%), a allotransplantacje od dawcy haploidentycznego u 28 pacjentów (35%) (*Poltransplant 2021*).

Oszacowania z innych państw wskazują, że średni dzienny koszt hospitalizacji chorych na AML wynosi 1398 € w Hiszpanii i 696 £ w Wielkiej Brytanii. Porównując koszty hospitalizacji pacjentów leczonych doustną azacytydyną i BSC widoczny jest znaczny spadek wydatków związanych z hospitalizacjami do 8,025 € w Hiszpanii i 3,995 £ w Wielkiej Brytanii w okresie 24 miesięcy (*Oliva 2021a*).

2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Ostra białaczka szpikowa wciąż pozostaje chorobą obciążoną bardzo niekorzystnym rokowaniem, z przeżyciem długoterminowym na poziomie 35-30% u pacjentów w wieku ≤ 60 lat i jedynie 5-15% u pacjentów w wieku podeszłym, > 60 lat (EPAR 2021). Zgodnie z danymi o polskich chorych na AML sprawozdawanymi w systemie NFZ mediana przeżycia całkowitego w latach 2009–2015 wynosiła 6 miesięcy, a szacowane 3- i 5-letnie OS osiągnęło odpowiednio 26,5% i 23,4% chorych. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania (AOTMiT 19/02/2021).

Korzystniejsze rokowanie u chorych na AML związane jest głównie z wydłużeniem okresu remisji po zastosowanym leczeniu I linii. Standardem postępowania w ramach leczenia I linii jest zastosowanie u chorych kwalifikujących się do leczenia intensywnego (ogółem pacjentów młodszych/w lepszym stanie fizycznym) leczenia indukującego remisję i poremisyjnego, gdyż postępowanie to wydłuża okres remisji o 3 do 6 miesięcy w porównaniu z samym leczeniem indukującym. W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia intensywnego (tj. części pacjentów w wieku > 60 -65 lat, zwykle z grup niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego) stosuje się wyłącznie leczenie indukujące remisję (Wierzbowska 2020).

Potencjalną opcją terapeutyczną, która z założenia ma na celu wyleczenie jest przeprowadzenie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, zwykle w ramach leczenia po uzyskaniu remisji. Postępowanie to nie jest jednak możliwe u wszystkich pacjentów, zwłaszcza starszych. U chorych tych dochodzi bowiem, wraz z wiekiem, do rozwoju chorób współistniejących lub niewydolności narządów uniemożliwiających wykonanie HSCT. Nie należy również zapominać, że istotnym problemem jest brak dawców, a część z pacjentów może odmawiać poddania się HSCT. Jak wskazuje prof. dr hab. n. med. Lidia Gil „*jest też grupa pacjentów w podeszłym wieku, których nie możemy leczyć intensywnie, żeby kwalifikować ich do przeszczepienia. To powoduje, że w tej grupie chorych przeżycie wieloletnie jest na poziomie 30%, a czasami nawet mniejsze*” (Pilonis 2022).

Zastosowanie leczenia podtrzymującego może wydłużyć okres remisji i przeżycia w warunkach po leczeniu indukującym lub indukującym i konsolidującym, szczególnie u osób z pośrednim i wysokim ryzykiem, a także u tych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do HSCT (EPAR 2021). Jak do tej pory, pomimo zawiązania kilku terapii do stosowania w ramach leczenia podtrzymującego u chorych na AML, biorąc pod uwagę brak przekonujących korzyści klinicznych (zwłaszcza w zakresie wydłużenia przeżycia) leczenie podtrzymujące tymi lekami nie jest globalnie zalecane jako standard opieki (Bewersdorf 2021, EPAR 2021). W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do HSCT w ramach leczenia podtrzymującego

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

rozważano chemioterapię z niskodawkową cytarabiną (LDAC) lub tioguaniną, immunoterapię interleukiną-2 lub interferonem- α , jednak żadna z wymienionych nie zapewniała długotrwałych korzyści związanych z przeżyciem (aczkolwiek dostępne wyniki nie były jednorodne). Dodatkowo, obserwowano znaczną toksyczność terapii oraz wysokie odsetki przerwania leczenia z uwagi na występujące zdarzenia niepożądane (*Bewersdorf 2021*).

Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil pytana „Czy sytuacja pacjentów w Polsce różni się w znacznym stopniu od tego, jakie możliwości leczenia mają chorzy w innych krajach?” wskazywała, że „Polska pod tym względem wygląda dość mizernie” (*Pilonis 2022*). Podobnie wypowiadała się prof. dr hab. n. med. Agnieszka Wierzbowska: „Z przykrością muszę stwierdzić, że większość krajów europejskich ma dużo wyższy standard opieki nad pacjentami z ostrą białaczką szpikową, wynikający przede wszystkim z dostępności do nowych terapii” (*Stelmach 2022*). W opinii prof. dr hab. n. med. Lidii Gil lekiem, „który zmienia nasz horyzont myślenia o ostrej białaczce szpikowej to doustna azacytydyna” (*Pilonis 2022*).

Ostatnie wyniki badania *QUAZAR AML-001* nad doustną azacytydyną oraz rejestracja tego leku przez FDA i EMA doprowadziły do zmian w zakresie podejścia do leczenia chorych na AML, która wciąż pozostaje chorobą związaną z krótkim czasem przeżycia i wysoką niezaspokojoną potrzebą medyczną. W badaniu tym wykazano, że leczenie doustną azacytydyną w porównaniu do BSC + PBO wydłuża przeżycie całkowite o prawie 10 miesięcy (24,7 vs. 14,8 miesięcy, HR = 0,69, p = 0,0008) (*Wei 2021*). Występujące najczęściej działania niepożądane w obu grupach leczenia to zdarzenia o podłożu żołądkowo-jelitowym, stopnia 1 i 2.

Objęcie refundacją leku Onureg umożliwi więc polskim chorym na AML nie kwalifikującym się do HSCT lub nie wyrażającym zgody na taką procedurę dostęp do jedynej terapii. Należy także podkreślić, że azacytydyna jest doustnym lekiem zarejestrowanym i stosowanym w leczeniu podtrzymującym AML, co znacząco wpłynie na redukcję kosztów terapii, które w głównej mierze zależą od kosztów leczenia nawrotu/choroby odpornej. Ponadto, w przypadku azacytydyny doustnej nie ma wymogu oznaczania mutacji i jest to jedyny zarejestrowany lek dla pacjentów bez mutacji FLT3, czyli większości chorych na AML (ok. 80-90% populacji).

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

3 Wybór populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy na ostrą białaczkę szpikową, po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia azacytydyną doustną w ramach programu lekowego przedstawiono w projekcie opisu programu lekowego „Leczenie podtrzymujące chorych na ostrą białaczkę szpikową”, zamieszczonym w załączniku 10. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są spójne z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu Onureg (azacytydyna doustna), określonymi w charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Onureg 2021*).

Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego leczeniem doustną azacytydyną będą objęci dorośli (≥ 18 r.ż.) chorzy na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej całkowitej remisji lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę i którzy nie mają przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego. Przeciwwskazania te obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz karmienie piersią (*ChPL Onureg 2021*). Kryteria refundacyjne są zatem zgodne z rejestracyjnymi.

3.1 Wskazania i przeciwwskazania do HSCT u chorych dorosłych

O wskazaniach do HSCT oraz wyborze dawcy decydują: rozpoznanie, podtyp choroby (w tym czynniki ryzyka progresji), wiek, stan biologiczny chorego (*Giebel 2020*), co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wskazania* do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) u chorych dorosłych na AML (*Kanate 2020*).

Wskazanie	allo-HSCT	auto-HSCT
CR1, niskie ryzyko	<u>N</u>	C
CR1, pośrednie ryzyko	S	C
CR1, wysokie ryzyko	S	<u>N</u>
CR2	S	C
CR3+	S	<u>N</u>
bez remisji	S	<u>N</u>

CR — całkowita remisja;

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

* klasyfikacja wskazań:

S — wskazanie standardowe, udokumentowane wynikami badań klinicznych;

C — wskazanie standardowe, niewystarczająco udokumentowane wynikami badań klinicznych;

R — wskazanie standardowe, dotyczy chorób rzadkich, w odniesieniu do których zebranie dowodów klinicznych jest niemożliwe;

D — wskazanie rozwojowe, możliwe do rozważenia w ramach prospektywnych obserwacji klinicznych;

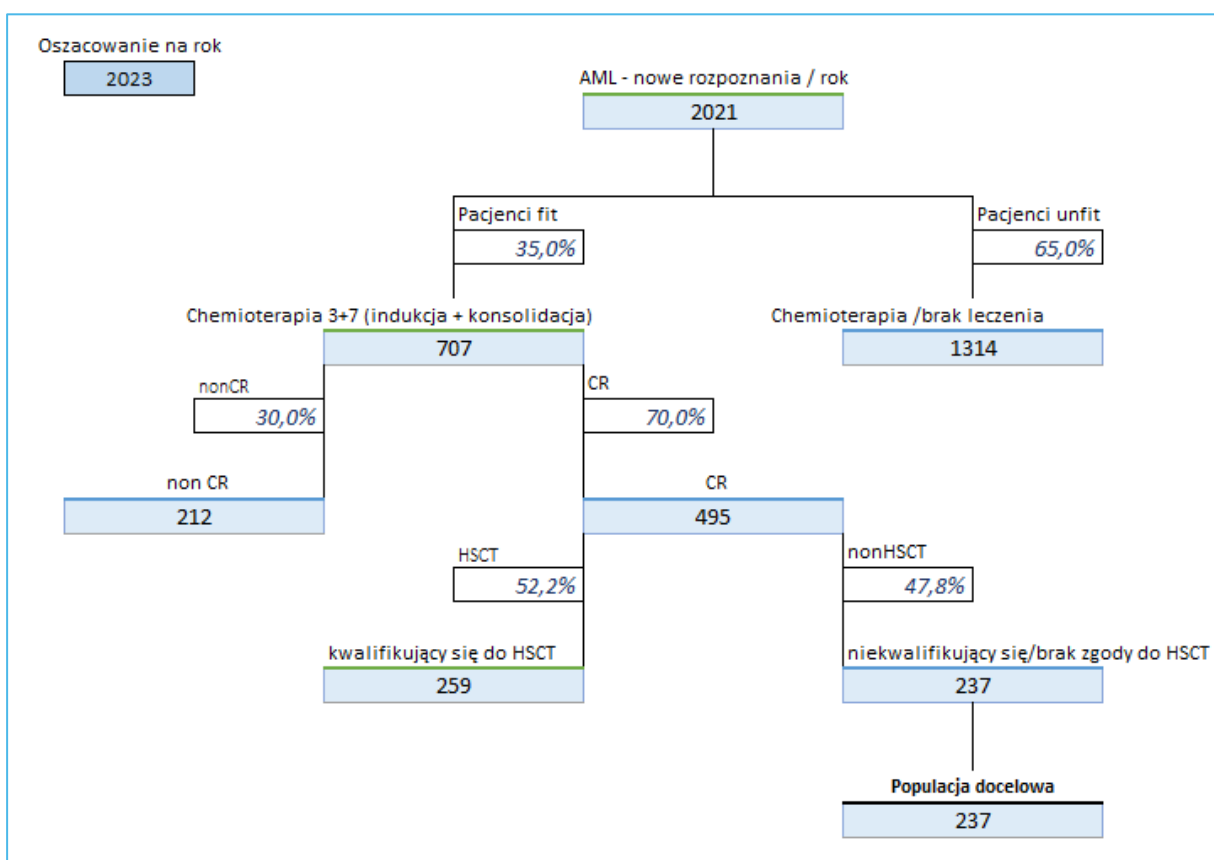
N — generalnie niezalecane.

Za górną granicę wieku w przypadku auto-HSCT uznaje się zazwyczaj 65 lat, a w przypadku allo-HSCT z przygotowaniem mieloablacyjnym — 55 lat. W obu przypadkach ważniejsza od wieku metrykalnego jest jednak indywidualna ocena stanu biologicznego pacjenta, zwłaszcza obecności istotnych schorzeń współistniejących (*Giebel 2020*) oraz ocena innych czynników, tj. stan funkcjonalny, ocena transplantacyjnego wskaźnika chorób współistniejących (HCT-CI, *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index*), ocena ryzyka związanego z przeszczepieniem algorytmem *European Society for Blood and Marrow Transplantation* oraz ocena ryzyka zgonu przed przeszczepieniem (*Kanate 2020*).

4 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności pacjentów kwalifikujących się do zastosowania produktu Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi NFZ i KRN dotyczącymi zachorowalności na ostrą białaczkę szpikową, danymi z biuletynów Poltransplant dotyczącymi liczby wykonywanych przeszczepień komórek krwiotwórczych oraz wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii. Wykonaną kalkulację liczby chorych w roku 2023 przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla azacytydyny doustnej.



Punktem wyjściowym do oszacowania populacji docelowej w zakresie leczenia podtrzymującego azacytydyną doustną chorych na ostrą białaczkę szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę, są dane dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę szpikową w latach 1999-2018, odnalezione w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2022) oraz dane NFZ przedstawione w AWA dla produktu leczniczego Rydapt, dotyczące liczby nowych

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

rozpoznać ostrej białaczki szpikowej z lat 2012-2017 (*AOTMiT 010/2019*). Obliczono, że prawdopodobna liczba nowych zachorowań na AML w roku 2023 wyniesie około 2 021 pacjentów.

W dalszym kroku oszacowano odsetki chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (pacjenci „fit”). Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii kryteria definiujące chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (pacjenci „fit”) spełnia 35% pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową. Zgodnie z wynikami badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych, odsetek pacjentów z CR/CRi przyjęto na poziomie 70%.

Ostatnim krokiem precyzującym populację docelową było kryterium dotyczące braku kwalifikowania się lub braku zgody chorego na zabieg przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Oszacowanie tego parametru przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące liczby procedur HSCT wykonywanych corocznie w Polsce u pacjentów chorych na AML, udostępnianych w *Rejestrze przeszczepień komórek krwiotwórczych szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej* i publikowanych przez Poltransplant (*Poltransplant 2017*). Znając na podstawie wyników badania ankietowego udział chorych na ciężką białaczkę szpikową, którzy spełniają kryterium „fit” do intensywnej chemioterapii (tj. 35%), w wyniku której uzyskują całkowitą remisję lub remisję z niepełną regeneracją morfologii krwi (tj. 70%) oraz liczbę przeszczepień HSCT w populacji chorych na ciężką białaczkę szpikową oszacowano odsetek chorych, którzy nie otrzymują przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po uzyskaniu CR lub CRi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej. Dla zachowania spójności obliczeń wykorzystano dane Poltransplantu z 2017 roku, ponieważ z tego roku pochodzą również najnowsze dane NFZ dotyczące liczby nowo rozpoznanych chorych z ciężką białaczką szpikową ($n = 1\ 852$, *AOTMiT 010/2019*). Według przeprowadzonych obliczeń, odsetek pacjentów, którzy nie otrzymują przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po uzyskaniu CR lub CRi wyniósł 47,8%. Ostatecznie, na podstawie dostępnych danych populacja docelowa dla azacytydyny doustnej została określona na poziomie **237 pacjentów.gil**

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej dla azacytydyny doustnej zostanie przedstawione w analizie wpływu na budżet dla leku Onureg®.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

5 Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydyna doustna)

Azacytydyna doustna zaliczana jest do leków hipometylujących, których efekt działania wynika głównie z hamowania metylotransferaz kwasu deoksyrybonukleinowego (DNMT1, z ang. *deoxyribonucleic acid methyltransferase inhibitors*). Azacytydyna, jako analog pierścieniowy cytozyny przyłącza się do DNA jako substytut cytydyny. Enzym DNMT rozpoznaje dinukleotyd decytabina/azacytydyna–G jako swój substrat i tworzy z nim nieodwracalne połączenie wynikiem czego jest brak możliwości uwolnienia enzymu i ostatecznie zmniejszenie stężenia DNMT. Dodatkowo brak DNMT1 zapobiega metylacji w nowo replikowanych niciach DNA – aberrantne profile metylacji nie są zatem przekazywane komórkom potomnym, co prowadzi do demetylacji DNA oraz reekspresji genów supresorowych (*Wiśniewski 2018a*), szlaki odpornościowe, cykl komórkowy i różnicowanie komórek. Włączenie azacytydyny do RNA komórek AML hamowało metylotransferazę RNA oraz zmniejszało metylację RNA, stabilność RNA i syntezę białek (*ChPL Onureg 2021*).

Produkt leczniczy Onureg® jest pierwszym dopuszczonym do stosowania wyłącznie w leczeniu podtrzymującym AML lekiem doustnym. Został on zarejestrowany na terenie USA przez FDA 1 września 2020 r. we wskazaniu „kontynuacja leczenia⁴ u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową, którzy osiągnęli CR lub CRi po intensywnej chemioterapii indukcyjnej i nie kwalifikują się do zakończenia intensywnej terapii leczniczej”. Lek ten na terenie USA ma status leku sierociego i był oceniany zgodnie z procedurą *priority review*, zarezerwowanej dla leków które, jeśli zostaną zatwierdzone, znacznie poprawią bezpieczeństwo lub skuteczność leczenia, diagnostykę lub zapobiegną poważnym stanom w porównaniu ze standardowym postępowaniem (*FDA 2020*). Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Onureg został zarejestrowany 17 czerwca 2021 r. we wskazaniu do leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji (CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę (*EMA 2021*). Ponadto, produkt leczniczy Onureg® może być zastosowany bez konieczności oznaczania

⁴ projekt badania *QUAZAR AML-001* powstał przed publikacją wytycznych branżowych FDA „Ostra białaczka szpikowa: opracowywanie leków i produktów biologicznych do terapii”. Do badania włączano pacjentów z AML zarówno z CR, jak i CRi, stąd zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych wskazanie do stosowania produktu leczniczego Onureg® spełnia definicję FDA dla „kontynuacji leczenia” i w związku z tym ten termin jest stosowany w amerykańskiej Informacji o leku.

mutacji FLT3 i jest jedynym zarejestrowany lekiem dla pacjentów bez mutacji FLT3, czyli dla większości chorych na AML (80-90% populacji).

Doustna azacytydyna różni się profilem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym od formy do wstrzyknięć, a więc formy te nie są biorównoważne i nie mogą być stosowane zamiennie (*ChPL Onureg 2021, Garcia-Manero 2021*).

Leczenie produktem Onureg powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Zalecana dawka wynosi 300 mg azacytydyny podawanej doustnie raz na dobę. Każdy powtarzany cykl składa się z 14-dniowego okresu leczenia, po którym następuje 14-dniowa przerwa (28-dniowy cykl leczenia). Leczenie produktem Onureg należy kontynuować do czasu zaobserwowania nie więcej niż 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym bądź do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (patrz wytyczne dotyczące modyfikacji schematu dawkowania w przypadku nawrotu choroby). Pacjentom należy podawać leki przeciwwymiotne na 30 minut przed podaniem każdej dawki produktu Onureg przez pierwsze 2 cykle leczenia. Profilaktyka przeciwwymiotna może zostać pominięta po 2 cyklach, jeśli nie wystąpiły nudności i wymioty (*ChPL Onureg 2021*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 06.09.2021 r. (*ChPL Onureg 2021*).

Tabela 33. Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydyna doustna).

Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydyna doustna)	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>
	<p>Grupa farmakoterapeutyczna</p> <p>Kod ATC</p> <p>Dostępne preparaty</p>
	<p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia</p> <p>Onureg 200 mg, tabletki powlekane</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/21/1556/001 • EU/1/21/1556/002 <p>Onureg 300 mg, tabletki powlekane</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/21/1556/003 • EU/1/21/1556/004 <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2021</p> <p>06.09.2021 r.</p> <p>Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn.</p> <p>L01BC07</p> <p>Onureg 200 mg, tabletki powlekane</p>

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydina doustna)

Onureg 300 mg, tabletki powlekane

Właściwości farmakodynamiczneMechanizm działania

Azacytydina jest inhibitorem metylotransferaz DNA i modyfikatorem epigenetycznym. Po pobraniu do komórek i enzymatycznej biotransformacji do trifosforanów nukleozydów azacytydina jest włączana do DNA i RNA. Włączenie azacytydiny do DNA komórek AML powodowało modyfikację szlaków epigenetycznych, przez hamowanie metylotransferaz DNA i redukcję metylacji DNA. Prowadziło to do zmiany ekspresji genów, w tym ponownej ekspresji genów regulujących supresję nowotworów, szlaki odpornościowe, cykl komórkowy i różnicowanie komórek. Włączenie azacytydiny do RNA komórek AML hamowało metylotransferazę RNA oraz zmniejszało metylację RNA, stabilność RNA i syntezę białek.

Właściwości farmakokinetyczneWchłanianie

Ekspozycja była na ogół liniowa z proporcjonalnym do dawki wzrostem ekspozycji ogólnoustrojowej; zaobserwowano dużą zmienność osobniczą. Średnia geometryczna (współczynnik zmienności [%CV]) wartości C_{max} i AUC po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg wyniosły odpowiednio 145,1 ng/ml (63,7) i 241,6 ng · h/ml (64,5). Wielokrotne podanie w zalecanym schemacie dawkowania nie spowodowało kumulacji leku. Wchłanianie azacytydiny było szybkie, z medianą T_{max} wynoszącą 1 godzinę po podaniu. Średnia biodostępność po podaniu doustnym w stosunku do podania podskórnego (S.C.) wynosiła około 11%.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczneWpływ jedzenia

Wpływ jedzenia na ekspozycję na produkt Onureg był minimalny, dlatego może być on przyjmowany z posiłkiem lub bez.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji wynosiła 12,6 l/kg dla osoby o masie 70 kg. Poziom wiązania azacytydiny z białkami osocza wynosił od 6% do 12%.

Metabolizm

W oparciu o dane z badań *in vitro* nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydiny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP). Azacytydina ulega spontanicznej hydrolizie oraz deaminacji z udziałem deaminazy cytydiny.

Eliminacja

Średnia geometryczna klirensu wynosiła 1242 l/h, a średnia geometryczna czasu półtrwania w fazie eliminacji wynosiła około 0,5 h. Po podaniu dożylnym 14C-azacytydiny 5 chorym onkologicznym 85% podanej radioaktywności było wykrywane w moczu, podczas gdy w kale stwierdzano < 1% podanej dawki radioaktywności w ciągu 3 dni. Średni poziom wydalania radioaktywności w moczu po podskórnym podaniu 14C-azacytydiny wynosił 50%. Ilość niezmienionej azacytydiny odzyskanej w moczu w stosunku do dawki wynosiła < 2% po podaniu podskórnym (S.C.) lub doustnym. Nie mierzono wydalania w kale po podaniu doustnym.

Działanie farmakodynamiczne**Onureg® (azacytydina doustna)**

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydyna doustna)

Epigenetyczny, regulatorowy wpływ azacytydyny na globalne zmniejszenie metylacji DNA we krwi utrzymywał się przy przedłużonej ekspozycji 300 mg dziennie, podawanej przez 14 lub 21 dni z 28-dniowego cyku u pacjentów z nowotworami szpiku, w tym AML, w badaniu fazy I/II. Zaobserwowano dodatnią korelację między ekspozycją na azacytydynę mierzoną na podstawie jej stężenia w osoczu a działaniem farmakodynamicznym w postaci ogólnej redukcji metylacji DNA we krwi.

Szczególne grupy pacjentów*Osoby w podeszłym wieku*

W analizie farmakokinetyki populacyjnej z uwzględnieniem 286 pacjentów z AML wiek (od 46 do 93 lat) nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę produktu Onureg. Dlatego też modyfikacja dawki produktu Onureg ze względu na wiek pacjenta nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę w stopniu mającym znaczenie kliniczne, ponieważ azacytydyna ulega spontanicznej hydrolizie i deaminacji za pośrednictwem deaminazy cytydyny. W analizie farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że AspAT (8 do 155 U/l), AlAT (5 do 185 U/l) i łagodne zaburzenia czynności wątroby (BIL ≤ GGN i AspAT > GGN, lub BIL 1 do 1,5 × GGN i jakiegokolwiek AspAT) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę azacytydyny. Wpływ umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności wątroby (BIL > 1,5 × GGN i AspAT) na farmakokinetykę azacytydyny nie jest znany.

Zaburzenia czynności nerek

U chorych onkologicznych porównano farmakokinetykę azacytydyny u 6 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLcr > 80 ml/min) i 6 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr < 30 ml/min) po podskórnym podawaniu raz na dobę (dni 1.–5.) dawki 75 mg/m² /dobę. Ciężkie zaburzenia czynności nerek zwiększyły ekspozycję na azacytydynę o około 70% po pojedynczym podaniu i 41% po wielokrotnym podaniu podskórnym. Wzrost ekspozycji nie był skorelowany ze wzrostem liczby zdarzeń niepożądanych.

Analiza populacyjna farmakokinetyki po podaniu dawki 300 mg produktu Onureg wykazała, że u pacjentów z łagodnymi (CLcr: ≥ 60 do < 90 ml/min), umiarkowanymi (CLcr: ≥ 30 do < 60 ml/min) i ciężkimi (CLcr: < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek występowało zwiększenie AUC azacytydyny w osoczu odpowiednio o 19%, 25% i 38%. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę produktu Onureg był podobny do opisanego powyżej badania klinicznego dotyczącego zaburzeń czynności nerek z zastosowaniem azacytydyny podawanej we wstrzyknięciu (zwiększenie AUC o ok. 40%). Ekspozycja na azacytydynę (AUC) jest o około 75% niższa po podaniu doustnym w porównaniu z ekspozycją osiągniętą po podaniu podskórnym; z tego powodu wzrost ekspozycji o około 40% po podaniu doustnym jest nadal uważany za bezpieczny i tolerowany. Dlatego też nie zaleca się dostosowywania dawki produktu Onureg u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Rasa i pochodzenie etniczne

Wpływ rasy i pochodzenia etnicznego na farmakokinetykę produktu Onureg jest nieznan.

Wskazanie

Produkt Onureg jest wskazany do leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydyna doustna)

Dawkowanie i sposób podawania

niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRI) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

Leczenie produktem Onureg powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków.

Pacjentom należy podawać leki przeciwwymiotne na 30 minut przed podaniem każdej dawki produktu Onureg przez pierwsze 2 cykle leczenia. Profilaktyka przeciwwymiotna może zostać pominięta po 2 cyklach, jeśli nie wystąpiły nudności i wymioty.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 300 mg azacytydyny podawanej doustnie raz na dobę. Każdy powtarzany cykl składa się z 14-dniowego okresu leczenia, po którym następuje 14-dniowa przerwa (28-dniowy cykl leczenia).

Leczenie produktem Onureg należy kontynuować do czasu zaobserwowania nie więcej niż 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym bądź do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (patrz wytyczne dotyczące modyfikacji schematu dawkowania w przypadku nawrotu choroby).

Produktu Onureg nie należy podawać zamiennie z azacytydyną w formie wstrzyknięć ze względu na różnice w ekspozycji, dawce i schemacie leczenia. Pracownikom służby zdrowia zaleca się sprawdzenie nazwy produktu leczniczego, dawki i drogi podania.

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi. Zalecane jest monitorowanie pełnej morfologii krwi co drugi tydzień przez pierwsze 2 cykle leczenia (56 dni), i co drugi tydzień przez następne 2 cykle leczenia po dostosowaniu dawki, a następnie co miesiąc przed rozpoczęciem kolejnych cykli leczenia.

Dostosowanie dawki z powodu nawrotu AML

W przypadku nawrotu choroby, gdy odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym wynosi 5–15%, należy, po wykonaniu oceny klinicznej, rozważyć wydłużenie schematu dawkowania z 14 do 21 dni powtarzającego się 28-dniowego cyklu. Produktu leczniczego nie należy podawać dłużej niż 21 dni w ciągu każdego 28-dniowego cyklu. Należy przerwać podawanie produktu Onureg w przypadku zaobserwowania więcej niż 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym bądź zgodnie z decyzją lekarza.

Dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych są uzależnione od wyników badań klinicznych i laboratoryjnych, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Dostosowanie dawki z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych:

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydyna doustna)	
Kryteria*	Zalecenia
Neutropenia stopnia 4. lub gorączka neutropeniczna stopnia 3.	<p><u>Pierwsze wystąpienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwać podawanie produktu Onureg. Wznowić leczenie w tej samej dawce, kiedy liczba neutrofilów powróci do stopnia 2. lub mniejszego. Zastosować leczenie wspomagające czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colonystimulating factor</i>, G-CSF), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. <p><u>Wystąpienie w 2 kolejnych cyklach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwać podawanie produktu Onureg. Wznowić leczenie w dawce zmniejszonej do 200 mg, kiedy liczba neutrofilów powróci do stopnia 2. lub mniejszego. Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni. Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Onureg. Zastosować leczenie wspomagające G-CSF, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Małopłytkowość stopnia 4. lub małopłytkowość stopnia 3. z krwawieniem	<p><u>Pierwsze wystąpienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwać podawanie produktu Onureg. Wznowić leczenie w tej samej dawce, kiedy liczba płytek krwi powróci do stopnia 2. lub mniejszego. <p><u>Wystąpienie w 2 kolejnych cyklach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwać podawanie produktu Onureg. Wznowić leczenie w dawce zmniejszonej do 200 mg, kiedy liczba płytek krwi powróci do stopnia 2. lub mniejszego. Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni. Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Onureg.
Nudności, wymioty lub biegunka stopnia 3. lub większego	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać podawanie produktu Onureg. Wznowić leczenie w tej samej dawce po zmniejszeniu stopnia toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Zastosować leczenie wspomagające, takie jak podanie leków przeciwwymiotnych i wdrożyć leczenie biegunki od wystąpienia jej pierwszych objawów. Jeżeli działania niepożądane wystąpią ponownie, należy przerwać podawanie aż do powrotu do stopnia 1. lub mniejszego i zmniejszyć dawkę do 200 mg. Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydyna doustna)

Inne reakcje niehematologiczne stopnia 3. lub większego	<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Onureg. • Przerwać podawanie produktu Onureg i zapewnić pomoc medyczną zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Wznowić leczenie w tej samej dawce po zmniejszeniu stopnia toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. • Jeżeli działania niepożądane wystąpią ponownie, należy przerwać podawanie produktu Onureg aż do zmniejszenia stopnia toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego lub zmniejszyć dawkę do 200 mg. • Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni. • Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Onureg.
---	---

* Stopień 1. – działanie o łagodnym przebiegu, stopień 2. – działanie o umiarkowanym przebiegu, stopień 3. – działanie o ciężkim przebiegu, stopień 4. – zagrożenie dla zdrowia i życia. Stopnie toksyczności według klasyfikacji *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE wersja 4.3).

Pominięcie lub opóźnienie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Onureg lub nieprzyjęcia dawki o zwykłej porze pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej tego samego dnia. Kolejną przypisaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia. Dwie dawki leku nie powinny zostać przyjęte tego samego dnia. Jeśli po przyjęciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, tego dnia nie należy już przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt Onureg można podawać pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bez dostosowywania dawki początkowej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej (BIL) \leq górna granica normy (GGN) i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $>$ GGN, lub BIL 1 do 1,5 \times GGN przy jakiegokolwiek aktywności AspAT) nie zaleca się dostosowywania dawki. Pacjentów z umiarkowanymi (BIL $>$ 1,5 do 3 \times GGN) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (BIL $>$ 3 \times GGN) należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych oraz odpowiednio dostosować im dawkę.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Onureg u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydyna doustna)

Przeciwwskazania	<p>Sposób podawania</p> <p>Produkt Onureg jest przeznaczony do podania doustnego. Produkt Onureg można przyjmować z posiłkiem lub bez. Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy ich dzielić, kruszyć, rozpuszczać ani żuć</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • Karmienie piersią
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Toksyczność hematologiczna</p> <p>Leczenie produktem Onureg może się wiązać z występowaniem neutropenii, małopłytkowości i gorączki neutropenicznej. Może być konieczne przerwanie, skrócenie lub zaprzestanie leczenia produktem Onureg w celu zwalczania toksyczności hematologicznej. Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał epizody gorączkowe. Pacjentom z małą liczbą płytek krwi należy zalecić zgłaszanie wczesnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych krwawienia. W przypadku neutropenii należy zapewnić leczenie wspomagające, obejmujące podanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgorączkowych mających na celu zwalczanie zakażenia i gorączki oraz G-CSF, biorąc pod uwagę indywidualne cechy pacjenta i jego odpowiedź na leczenie oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.</p> <p>Toksyczność żołądkowo-jelitowa</p> <p>U pacjentów leczonych produktem Onureg najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy dotyczące żołądka i jelit. Przez 2 pierwsze cykle leczenia produktem Onureg pacjentom należy profilaktycznie podawać leki przeciwwymiotne. Biegunkę należy leczyć natychmiast po wystąpieniu jej pierwszych objawów. Może być konieczne przerwanie, skrócenie lub zaprzestanie podawania produktu Onureg w celu leczenia objawów toksyczności żołądkowo-jelitowej.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po okresie leczenia. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po okresie leczenia.</p> <p>Nietolerancja laktozy</p> <p>Tabletki produktu Onureg zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Zawartość sodu</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p>Leczenie produktem Onureg powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków.</p> <p>Pacjentom należy podawać leki przeciwwymiotne na 30 minut przed podaniem każdej dawki produktu Onureg przez pierwsze 2 cykle leczenia. Profilaktyka przeciwwymiotna może zostać pominięta po 2 cyklach, jeśli nie wystąpiły nudności i wymioty.</p>

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Onureg® nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 21/02/2022).

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Onureg® (azacytydyna doustna) nie był poddawany ocenie przez AOTMiT.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego na-
Onureg® w leczeniu AML przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji
oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Data ostatniego wyszukiwania: 01.03.2022 r.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania azacytydyny doustnej w leczeniu podtrzymującym AML
odnaleziono na stronach: NICE, AWMSG, CADTH, HAS.

Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w ko-
lejności od najbardziej aktualnych.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką
szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do
przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 34. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Onureg® w leczeniu podtrzymującym AML.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	2022	pozytywna	We wskazaniu: w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na AML, którzy osiągnęli CR lub CRi po leczeniu indukującym lub indukującym i konsolidującym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (w tym pacjentów niewyrażających zgody) (<i>HAS 2022</i>).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	2021	Pozytywna (z dodatkowymi kryteriami klinicznymi)	We wskazaniu: w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na AML, którzy osiągnęli CR lub CRi po leczeniu indukującym lub indukującym i konsolidującym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, po spełnieniu dodatkowych kryteriów (<i>CADTH 2021</i>).
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	–	ocena w toku	We wskazaniu: w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na AML po leczeniu indukującym. Planowana data wydania rekomendacji: 10 sierpnia 2022 r. (<i>NICE 2021a</i>).
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	–	ocena zawieszona	Ocena zawieszona w związku z trwającą oceną NICE (<i>AWMSG 2021</i>).
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	–	–	–
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	–	–	–
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	–	–	–
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	–	–	–

Eksperti francuskiej *Haute Autorité de Santé* wydali pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania doustnej azacytydyny w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na AML, którzy osiągnęli CR lub CRi po leczeniu indukującym lub indukującym i konsolidującym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (w tym pacjentów niewyrażających zgody), z poziomem refundacji 100%. Jako komparator, zgodnie z powszechną praktyką kliniczną we Francji, wskazano

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

optymalne postępowanie lecznicze oraz midostaurynę – jedynie w zawężonej populacji obejmującej chorych z mutacją FLT3 z CR po leczeniu indukującym i konsolidującym z zastosowaniem midostauryny. W ocenie SMR (ocena stosunku efektywności do bezpieczeństwa; *Service Médical Rendu*) wskazano na znaczący (*important*) wpływ terapii lekiem Onureg na wyniki chorych z populacji wnioskowanej. W ocenie ASMR (ocena innowacyjności terapii, *Amélioration du Service Médical Rendu*) przyznano III stopień, wskazując, że zastosowanie leku związane jest ze znamienym wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów oraz czasu wolnego od choroby oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, przy silnie niezaspokojonej potrzebie klinicznej, a jednocześnie brak jest danych dotyczących wpływu terapii na jakość życia pacjentów (*HAS 2022*).

20 października 2021 r. eksperci *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) kanadyjskiej agencji HTA **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** wydali pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania produktu leczniczego Onureg® w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na AML, którzy osiągnęli CR lub CRi po leczeniu indukującym lub indukującym i konsolidującym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (*CADTH 2021*), zastrzegając konieczność spełnienia dodatkowych kryteriów opisanych w tabeli poniżej.

Tabela 35. Kryteria objęcia refundacją produktu leczniczego Onureg® w leczeniu podtrzymującym chorych na AML wg CADTH (*CADTH 2021*).

Kryterium	Szczegóły/uzasadnienie
Rozpoczęcie leczenia	
Pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML (<i>de novo</i> lub wtórna do MDS lub CMML) z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem*	Kryteria zgodne z kryteriami włączenia do badania <i>QUAZAR AML-001</i> . Nie dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnej azacytydyny u pacjentów z grup korzystnego ryzyka.
Pacjenci z CR lub CRi po leczeniu indukującym lub indukującym i konsolidującym	Zgodnie ze wskazaniem określonym przez <i>Health Canada</i> . Pacjenci zakwalifikowani do badania <i>QUAZAR AML-001</i> musieli osiągnąć CR lub CRi po terapii indukującej.
Pacjenci niekwalifikujący się do HSCT	Zgodnie ze wskazaniem określonym przez <i>Health Canada</i> . Z badania <i>QUAZAR AML-001</i> wykluczono pacjentów, którzy byli kandydatami do allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego lub komórek macierzystych w momencie skryningu. Nie ma dowodów potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania doustnej azacytydyny u pacjentów, którzy kwalifikują się do HSCT.
ECOG 0-3 i prawidłowa funkcja organów	Kryteria zgodne z kryteriami włączenia do badania <i>QUAZAR AML-001</i> .
Wiek \geq 18 lat	Zgodnie ze wskazaniem określonym przez <i>Health Canada</i> .
Przerwanie leczenia	
Doustną azacytydynam należy odstawić po wystąpieniu którejkolwiek z poniższych sytuacji:	Wskazane kryteria przerwania leczenia korespondują z zasadami przerwania terapii określonymi w badaniu <i>QUAZAR AML-001</i> .

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Kryterium	Szczegóły/uzasadnienie
<ul style="list-style-type: none"> nawrotu choroby (tj. pojawienie się > 5% blastów w szpiku kostnym lub krwi obwodowej); niedopuszczalnej toksyczności; uzyskaniu przez pacjenta (według uznania lekarza prowadzącego) kwalifikacji do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego lub krwiotwórczych komórek macierzystych w trakcie leczenia 	
Prowadzenie leczenia	
<p>Doustna azacytydyna powinna być przepisywana wyłącznie przez lekarzy, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> posiadają wiedzę specjalistyczną w zakresie diagnozy i postępowania z chorymi na AML są zaznajomieni z profilem toksyczności związanym z stosowaniem doustnej azacytydyny 	Wskazane wymagania pozwalają zapewnić stosowanie doustnej azacytydyny w odpowiednich grupach pacjentów, z optymalną dbałością o zarządzanie toksycznością.
Pacjenci powinni mieć dostęp do regionalnej poradni onkologicznej w celu kontroli tolerancji leczenia oraz oceny nawrotu.	Onureg® jest lekiem doustnym, który jest podawany samodzielnie, ale wymaga monitorowania parametrów krwi w celu oceny odpowiedzi na leczenie.
Cena leku	
Obniżenie ceny leku	Wartość ICER dla doustnej azacytydyny wynosi 355 456 \$ w porównaniu z BSC. Wymagana jest obniżka ceny o co najmniej 85%, aby móc osiągnąć ICER w wysokości 50 000 \$/QALY w porównaniu do BSC.

BSC – brak aktywnej terapii (z ang. *best supportive care*), które obejmowało transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi; stosowanie leku stymulującego erytropoezę; terapia antybiotykową, przeciwwirusową i/lub przeciwgrzybiczą; wsparcie żywieniowe; i/lub podawanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów u pacjentów doświadczających infekcji neutropenicznych;

CMMML – przewlekła białaczka mielomonocytna (z ang. *chronic myelomonocytic leukemia*); HSCT – przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (z ang. *haema-topoietic stem cell transplantation*); MDS – zespół mielodysplastyczny (z ang. *myelodysplastic syndrome*); QALY – długość życia skorygowana o jego jakość (z ang. *quality-adjusted life-year*);

* określone zgodnie z zaleceniami *European LeukemiaNet* (ELN) z 2017 r.

Na stronach brytyjskiej agencji **National Institute for Health and Care Excellence** zamieszczono informację o trwającej ocenie azacytydyny doustnej stosowanej w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na AML po leczeniu indukującym. Planowana data wydania rekomendacji została wyznaczona na 10 sierpnia 2022 r. Jako komparator wskazano midostaurynę oraz ustalone postępowanie medyczne nieobejmujące podawania doustnej azacytydyny (polegające na stosowaniu strategii watch and wait strategii i BSC, niskich dawek cytarabiny lub azacytydyny podawanej podskórnie) (*NICE 2021a*). W związku z trwającą oceną w NICE walijska agencja **All Wales Medicines Strategy Group** odroczyła wydanie własnej rekomendacji dla produktu leczniczego Onureg (*AWMSG 2021*).

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Populację docelową dla wnioskowanego programu lekowego stanowią chorzy na AML po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy są w pierwszej całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę, którzy będą otrzymywali azacytydynę doustną w ramach leczenia podtrzymującego. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w większości wskazują, że **leczenie podtrzymujące stanowi obiecującą część postępowania terapeutycznego u chorych na AML, u których niemożliwe (z uwagi na przeciwwskazania, zaawansowany wiek, brak dawcy lub brak zgody) jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych**. W rekomendacjach wzmiankowano o toczącym się badaniu klinicznym *QUAZAR AML-001* nad zastosowaniem azacytydyny doustnej w leczeniu podtrzymującym (PTOK – *Wierzbowska 2020*) lub przytoczono jego wyniki (*ESMO 2020, DGHO 2021, ASH 2020*). Należy jednak zauważyć, że dokumenty te opracowano przed zarejestrowaniem terapii lekiem Onureg przez FDA/EMA. Eksperti amerykańskiego towarzystwa *National Comprehensive Cancer Network* w opublikowanych w grudniu 2021 r. zaleceniach wydali bezpośrednią rekomendację, zalecając terapię podtrzymującą azacytydyną doustną (w dawce 300 mg/dzień, dni 1-14 każdego 28-dniowego cyklu; do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności) u pacjentów z grup pośredniego lub wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali wcześniejszą intensywną chemioterapię i obecnie są w remisji oraz nie byli poddani leczeniu konsolidującemu lub je rozpoczęli lub ukończyli oraz nie jest u nich planowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych [2A] (*NCCN 1.2022*). Podobnie, holenderska fundacja HOVON zaleca leczenie podtrzymujące azacytydyną doustną chorym, którzy są w remisji po intensywnej chemioterapii, ale nie kwalifikują się do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (*HOVON 2021*). Spośród innych terapii wymienianych jako

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

możliwe do zastosowania w ramach leczenia podtrzymującego wskazywano na midostaurynę – stosowaną w ramach wskazania rejestracyjnego (*ESMO 2020* – jedyna rekomendacja negatywna, *NICE 2021*, *PLHOOG 2020*, *DGHO 2021*) oraz sorafenib – stosowany u pacjentów po allo-HSCT, w remisji i z mutacją *FLT3-ITD* w wywiadzie (*NCCN 1.2022*).

W warunkach polskich chorzy na AML mają dostęp do części zalecanych wytycznymi klinicznymi schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu I linii (tj. leczeniu indukującym remisję oraz stosowanym u części chorych leczeniu konsolidującym) lub HSCT. **Brak jest jednak finansowania terapii rekomendowanych wytycznymi klinicznymi jako leczenie podtrzymujące remisję.**

W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0)” (załącznik B.114 do *MZ 21/02/2022*; opis programu zamieszczono w załączniku 10 do APD) polscy chorzy na AML mają dostęp do terapii midostauryną (produkt leczniczy Rydapt). Lek ten, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (patrz tabela niżej) oraz odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej mógłby być również stosowany w ramach leczenia podtrzymującego, jednak obecne zapisy programu lekowego wskazują, że finansowaniem objęte jest wyłącznie jego stosowanie w leczeniu indukującym i konsolidującym.

Tabela 36. Porównanie zakresu wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych produktów leczniczych Onureg® i Rydapt.

Zakres wskazania	Onureg	Rydapt
rejestracyjnego	<ul style="list-style-type: none"> wskazany do leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę 	<ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunarubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją genu <i>FLT3</i>
refundacyjnego	–	<ul style="list-style-type: none"> dorośli (≥ 18 r.ż.) pacjenci z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością mutacji genu <i>FLT3</i> (wewnątrzdomowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]), kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej; leczenie midostauryną w ramach programu lekowego obejmuje leczenie indukujące (maksymalnie dwa cykle 28-dniowe), gdzie po każdym następuje ocena odpowiedzi na leczenie (remisji), przy czym jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi ekspertów <i>European LeukemiaNet</i>, możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego; u pacjentów, którzy osiągają remisję całkowitą po jednym lub dwóch cyklach leczenia indukującego

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zakres wskazanias	Onureg	Rydapt
		<u>możliwa jest kontynuacja leczenia w postaci leczenia konsolidującego</u> (do 4 cykli leczenia po 28 dni każdy)

Dodatkowo porównując zakres wskazanias rejestracyjnego produktów leczniczych Onureg® i Rydapt, widocznym jest, że populacja, w której mogłyby być one stosowane jako leczenie podtrzymujące nie jest do końca zbieżna. Lek Rydapt może być stosowany w leczeniu podtrzymującym wyłącznie w sytuacji, gdy leczenie midostauryną było stosowane na etapie leczenia indukującego i konsolidującego, a więc w ramach kontynuacji terapii tą samą substancją leczniczą. Z kolei w przypadku leku Onureg® nie określono wymagań dotyczących substancji stosowanych w ramach leczenia indukującego lub indukującego i konsolidującego, a więc w zakresie wcześniejszego leczenia wspomniana populacja dla leku Onureg będzie szersza od potencjalnej populacji docelowej dla leku Rydapt stosowanego jako leczenie podtrzymujące (jako iż do chwili obecnej brak finansowania produktu leczniczego Rydapt w leczeniu podtrzymującym). Ponadto zgodnie z zakresem wskazanias rejestracyjnego i refundacyjnego produkt leczniczy Rydapt może być stosowany wyłącznie u pacjentów z potwierdzoną mutacją genu *FLT3*, podczas gdy dla populacji rejestracyjnej i wnioskowanej w ramach programu lekowego dla leku Onureg® nie wprowadzono takich ograniczeń (tj. nie ma konieczności przeprowadzania oznaczeń).

Z kolei sorafenib zalecany jest wyłącznie przez ekspertów NCCN, a populacja docelowa wskazana w wytycznych nie odpowiada populacji docelowej dla leku Onureg®. Ponadto lek ten nie posiada rejestracji w EMA we wspomnianym wskazanias (*ChPL Nexavar 2021*).

Z uwagi na powyższe **właściwym komparatorem dla azacytydyny doustnej we wnioskowanej populacji docelowej jest najlepsza opieka medyczna (BSC) zapewniania chorym w sytuacji braku dostępu do leczenia rekomendowanego wytycznymi praktyki klinicznej**. Najlepsza opieka medyczną (BSC) może obejmować m.in. procedury stosowane w ramach leczenia wspomagającego: przetoczenie produktów krwiopochodnych, podawanie leków stymulujące erytropoezę, podawanie czynników stymulujących formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF), suplementację składnikami odżywczymi, podanie antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych, przeciwwymiotnych oraz leków przeciwbiegunkowych.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Tradycyjnie ocena terapii onkologicznych uwzględnia wskaźniki odpowiedzi długoterminowej takie jak przeżycie całkowite (OS) oraz czas do progresji (PFS). Ponadto w ocenie leków hematologicznych należy uwzględnić kwestie indukcji remisji choroby i czas jej trwania, a także jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii.

Punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych dotyczących leków stosowanych w chorobach onkologicznych powinny wykazywać czy oceniana interwencja zapewnia korzyści kliniczne. Wybrane punkty końcowe powinny dostarczać wiarygodnych informacji na temat skuteczności preparatów w docelowej populacji pacjentów (EMA 2019). W wytycznych EMA dotyczących oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych u ludzi eksperci zalecają uwzględnianie parametrów PFS oraz DFS. **Przeżycie wolne od progresji** (PFS, z ang. *progression-free survival*) to parametr zdefiniowany jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby. Z kolei **czas przeżycia wolny od choroby** (DFS, z ang. *disease-free survival*) to czas od randomizacji do obiektywnego nawrotu choroby lub śmierci (bez względu na przyczynę), cokolwiek pojawi się pierwsze (EMA 2012). Eksperci EMA zwracają również uwagę na istotne znaczenie oceny parametru **przeżycia całkowitego** (OS, z ang. *overall survival*) w kontekście analizy leków przeciwnowotworowych. Ponadto, w większości przypadków terapii, na które składają się etapy leczenia indukcyjnego oraz konsolidacyjnego i/lub podtrzymującego, korzystne jest uwzględnienie takich punktów końcowych jak remisja całkowita (CR, z ang. *complete remission*) czy ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD, z ang. *minimal residual disease*) (EMA 2019). Z uwagi na charakter ocenianej terapii (leczenia podtrzymującego, które ma na celu zapobieganie nawrotowi choroby), istotne jest podanie ocenie **przeżycia wolnego od nawrotu choroby** (RFS, z ang. *relapse-free survival*), czyli czasu od randomizacji do nawrotu choroby lub śmierci oraz **ryzyka nawrotu choroby** (odsetka pacjentów z nawrotem oraz czasu do nawrotu od momentu osiągnięcia CR/CRi).

Wśród punktów końcowych branych pod uwagę przy ocenie skuteczności leków stosowanych w hematologii należy uwzględnić parametry typu **PROs** (z ang. *patient reported outcomes*), które dotyczą wyników zorientowanych na pacjenta, czyli zgłaszanych bezpośrednio przez niego w oparciu o jego postrzeganie choroby i leczenia. W zakresie PROs wyróżnia się ocenę objawów, HRQL, stanu zdrowia,

stosowania się do zaleceń lekarskich i satysfakcji z terapii. Wg zaleceń EMA, w onkologicznych badaniach klinicznych, rekomenduje się ocenę parametru PROs jako drugorzędowy punkt końcowy. Analiza wyników z perspektywy pacjenta umożliwia choremu określenie obciążenia chorobą poprzez zrozumienie w jaki sposób terapia wpływa na funkcjonowanie i dobre samopoczucie. Ponadto, wyniki oceniane przez pacjenta mogą zostać porównane z klinicznymi punktami końcowym, co umożliwi lepsze zrozumienie związku pomiędzy obiektywną odpowiedzią kliniczną a perspektywą chorego. W celu oceny parametru PROs należy używać instrumentów w postaci np. kwestionariuszy, które umożliwiają uzyskanie danych od pacjenta (EMA 2016). Istotne jest przeprowadzenie oceny **jakości życia** chorych, z użyciem zwalidowanych skal i kwestionariuszy (Salas 2020). W tym celu można wykorzystać m.in. skalę **FACIT-Fatigue** (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale*) i kwestionariusz **EQ-5D** (*EuroQol 5-Dimension 3-Level*) (szczegółowy ich opis zamieszczono w załączniku do AKL). Ryzyko nawrotu lub zaostrzenia objawów powiązane jest z koniecznością **hospitalizacji** pacjenta, a więc w ocenie należy wziąć pod uwagę również ten aspekt.

Istotne jest również przeprowadzenie oceny **bezpieczeństwa**, uwzględniającej częstość i charakter występujących w trakcie terapii zdarzeń niepożądanych. Należy ocenić częstość występujących zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem oraz poszczególnych stopni, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), zdarzeń niepożądanych o charakterze hematologicznym, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz do zgonu, ocena oznak życiowych i parametrów laboratoryjnych.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 37. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> AML w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu.
Przeżycie wolne od nawrotu choroby, ryzyko nawrotu choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia związek ze śmiertelnością – wystąpienie nawrotu oznacza nieskuteczność

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			<p>obecnego leczenia, pogorszenie objawów chorobowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • AML jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych. Ocena jakości życia umożliwia także pośrednio ocenę wpływu toksyczności leczenia
Hospitalizacje	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej i do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • związek ze śmiertelnością i przebiegiem choroby – wystąpienie konieczności hospitalizacji bezpośrednio wynika z zaostrzenia objawów choroby i/lub nawrotu • związek z jakością życia – konieczność hospitalizacji wpływa na jakość życia pacjentów
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Onureg® w leczeniu podtrzymującym chorych na ostrą białaczkę szpikową w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 38. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli (≥ 18 r.ż.) pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej ▪ wystąpienie pierwszej całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej ▪ pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci i młodzież (< 18 r.ż.) ▪ inne postaci białaczki (np. ostra białaczka promielocytowa) ▪ przeciwskazania wynikające z Charakterystyki Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ azacytydyna podawana doustnie (Onureg®) [AZA] zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inna chemioterapia ▪ dawkowanie lub postać leku niezgodna z zalecanym
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ najlepsza opieka medyczna (brak leczenia podtrzymującego) [BSC] \pm PBO 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne terapie aktywne stosowane w leczeniu podtrzymującym
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS) ▪ Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki ▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ryzyko nawrotu choroby ▪ Jakość życia ▪ Hospitalizacje ▪ Bezpieczeństwo 	<p>klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</p>
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne ▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Onureg® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Onureg® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Onureg® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Onureg® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Onureg® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na AML.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Onureg®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia AML. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 39. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0)” (załącznik B.114 do MZ 21/02/2022).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do programu</p> <p>1) noworozpoznana ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> – AML) z Zalecana dawka midostauryny wynosi 50 mg doustnie udokumentowaną obecnością mutacji dwa razy na dobę. genu <i>FLT3</i> (wewnątrzrandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]);</p> <p>2) pacjenci ≥ 18 r.ż., kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej;</p> <p>3) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Midostaurynę podaje się od 8. do 21. dnia 28-dniowych cykli:</p> <p>1) chemioterapii indukującej daunorubicyną i cytarabiną;</p> <p>2) chemioterapii konsolidującej wysokodawkową cytarabiną;</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) ocena stanu ogólnego (ECOG/WHO);</p> <p>2) ocena chorób współistniejących (HCT-CI);</p> <p>3) badania laboratoryjne:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>b) biochemia: mocznik, kreatynina, kwas moczowy, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, glukoza, bilirubina, AST, ALT;</p> <p>c) koagulogram: APTT, PT, fibrynogen;</p> <p>d) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>4) badanie na obecność mutacji <i>FLT3</i> (wewnątrzrandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]).</p> <p>5) EKG</p> <p>6) ECHO serca (do decyzji lekarza);</p> <p>7) RTG klatki piersiowej (do decyzji lekarza);</p> <p>8) punkcja łędźwiowa (tylko u chorych z podejrzeniem</p>

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

2. Kryteria wykluczające udział w programie

- 1) ostra białaczka promielocytowa;
- 2) ciężka niewydolność wątroby;
- 3) ciężka niewydolność serca;
- 4) czynne, ciężkie zakażenie;
- 5) ciąża lub karmienie piersią;
- 6) nadwrażliwość na midostaurynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;

Dawkowanie, w tym jego modyfikacje, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

zajęcia OUN).

3. Kryteria zakończenia udziału w programie

- 1) ciąża lub karmienie piersią;
- 2) brak skuteczności terapii – brak uzyskania całkowitej remisji choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European Leukemia-Net:

po maksymalnie dwóch cyklach leczenia indukującego;

- 3) przeprowadzenie zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;
- 4) wznowa choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet w trakcie stosowania terapii podtrzymującej;
- 5) pojawienie się objawów toksyczności lub nadwrażliwości na terapię, które wymagają całkowitego jej zaprzestania i nie pozwalają na modyfikację dawki / czasowe

2. Monitorowanie leczenia

- 1) biopsja aspiracyjna szpiku wraz z oceną odpowiedzi na leczenie po pierwszym (oraz drugim jeżeli był podany) cyklu indukującym;
- 2) Co najmniej dwa razy w tygodniu w trakcie terapii indukującej oraz raz na tydzień w trakcie terapii konsolidującej a także przed każdym cyklem konsolidującym lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi:
 - a) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) Raz w tygodniu w trakcie terapii indukującej i konsolidującej, a także przed każdym cyklem konsolidującym lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi:
 - a) elektrolity: Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺;
 - b) biochemia: AST, ALT,; kreatynina, , glukoza, bilirubina;
 - c) koagulogram: APTT, PT
- 4) Badanie EKG przed rozpoczęciem każdego cyklu lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT)

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>wstrzymanie terapii (w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego);</p> <p>6) rezygnacja pacjenta.</p> <p>4. Określenie czasu leczenia midostauryną w programie</p> <p>1) leczenie indukujące – maksymalnie dwa cykle 28-dniowe (jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet, możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego),</p> <p>2) gdy osiągnięta zostanie całkowita remisja choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet po jednym lub dwóch cyklach indukujących, kontynuacja leczenia w postaci leczenia konsolidującego – do 4 cykli leczenia po 28 dni każdy;</p> <p>U pacjentów będących biorcami przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplant</i> - SCT) leczenie</p>		<p>dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE

BADANIA DIAGNOSTYCZNE
WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

midostauryną należy przerwać 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego poprzedzającego SCT.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

10.2 Wnioskowany program lekowy

Tabela 40. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5. Kryteria kwalifikacji do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci ≥ 18 r.ż., 2) ostra białaczka szpikowa w pierwszej całkowitej remisji lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej; 3) pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę; 4) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego. 	<p>2. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie, w tym jego modyfikacje, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>4. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 2) Badanie potwierdzające remisję choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) biopsja aspiracyjna szpiku;
<p>Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</p> <p>6. Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub karmienie piersią; 2) brak możliwości stosowania skutecznej antykoncepcji; 3) ostra białaczka promielocytowa; 		<p>5. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Morfologia krwi z rozmazem <ol style="list-style-type: none"> a) co drugi tydzień przez pierwsze 2 cykle leczenia (56 dni), a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia b) w przypadku modyfikacji dawki leku konieczne dodatkowe monitorowanie morfologii co drugi tydzień przez następne 2 cykle leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi;

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	---

4) nadwrażliwość na doustną azacytydyną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;

2) Biopsja aspiracyjna szpiku w przypadku podejrzenia nawrotu/ progresji choroby lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi

7. Kryteria zakończenia udziału w programie

- 1) progresji choroby (ponad 15% blastów zaobserwowanych we krwi obwodowej lub w szpiku kostnym);
- 2) pojawienie się objawów toksyczności lub nadwrażliwości na terapię, które wymagają całkowitego jej zaprzestania i nie pozwalają na modyfikację dawki / czasowe wstrzymanie terapii (w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego);
- 3) rezygnacja pacjenta.

8. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie kontynuuje się do progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności na lek.

6. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontroli Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

10.1 Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 41. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Jakość dowodów naukowych	
I	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją
II	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)
III	Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
IV	Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów
Kategorie	
A	Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
B	Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
C	Wskazania określane indywidualnie

Tabela 42. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.

	Szczegóły	
Poziom dowodów naukowych	1a	Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną
	1b	≥ 1 badanie z randomizacją
	2a	≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją
	2b	≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe
	3	Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne
	4	Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków.
Kategoria rekomendacji	1	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o wysokiej jakości dowody naukowe
	2A	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	3	Brak konsensus ekspertów NCCN, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych

Tabela 43. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *European Society for Medical Oncology (ESMO)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Poziom/stopień	Szczegóły
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji (SoR)	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

10.2 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Zmiany genetyczne mogące predysponować do rozwoju AML (<i>Hołowiecki 2021</i>).....	17
Tabela 2. Panel badań diagnostycznych zalecanych u chorych na ostrą białaczkę szpikową wg rekomendacji <i>European LeukemiaNet</i> z 2017 r. (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	20
Tabela 3. Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych i pokrewnych nowotworów mieloidalnych oraz ostrych białaczek o niejednoznacznym pochodzeniu liniowym wg WHO z 2016 r.....	22
Tabela 4. Charakterystyka podtypów ostrej białaczki szpikowej, nieokreślonej (AML, NOS) wg WHO.....	23
Tabela 5. Klasyfikacja FAB (<i>AOTMiT 030/2021</i>).....	24
Tabela 6. Klasyfikacja prognostyczna cytogenetyczno-molekularna wg <i>European LeukemiaNet</i> (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	25
Tabela 7. Zachorowania na rozpoznanie ICD-10 C92 w latach 2014-2019 (<i>KRN 2022</i>).....	29
Tabela 8. Zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C92 w latach 2014-2019 (<i>KRN 2022</i>).....	29
Tabela 9. Liczba nowozdiagnozowanych* dorosłych (≥ 18 r.ż.) chorych na AML (<i>AOTMiT 010/2019</i>).....	29
Tabela 10. Liczba przeprowadzonych HSCT w populacji polskich chorych na AML (opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w Biuletynach Informacyjnych „Poltrasplant” i <i>AOTMiT 010/2019</i>).....	30
Tabela 11. Definicje grup pacjentów wyróżnionych w oszacowaniach liczebności populacji chorych na AML przedstawionych w AWA dla produktu leczniczego Venclyxto (<i>AOTMiT 161/2021</i>).....	31
Tabela 12. Udział pacjentów <i>unfit</i> w populacji chorych na AML w podziale na lata (<i>AOTMiT 161/2021</i>).....	32
Tabela 13. Liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych do kategorii <i>unfit</i> w podziale na płeć i lata z uwzględnieniem danych dotyczących przeżycia (<i>AOTMiT 161/2021</i>).....	32
Tabela 14. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych o polskich chorych na AML (<i>AOTMiT 161/2021</i>).....	33
Tabela 15. Dodatkowe badania i procedury zalecane w chwili rozpoznania u chorych na AML wg <i>European LeukemiaNet</i> (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	33
Tabela 16. Leczenie indukujące u chorych na AML w wieku poniżej 60–65 lat (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	35
Tabela 17. Leczenie poremisyjne u chorych na AML w wieku poniżej 60–65 lat (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	37
Tabela 18. Kryteria definiujące chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii według <i>European LeukemiaNet</i> (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	38
Tabela 19. Leczenie indukujące u chorych na AML w wieku ponad 60–65 lat (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	38
Tabela 20. Leczenie poremisyjne u chorych na AML w wieku ponad 60–65 lat (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	38
Tabela 21. Leczenie chorych AML w wieku ponad 60–65 lat niekwalifikujący się do intensywnego leczenia (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	39
Tabela 22. Zasady leczenia odpornej lub nawrotowej AML u chorych powyżej i poniżej 60. roku życia (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	40

Tabela 23. Schematy leczenia ratunkowego stosowane u chorych z oporną lub nawrotową AML kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	41
Tabela 24. Kryteria odpowiedzi na leczenie według rekomendacji <i>European LeukemiaNet</i> (<i>Wierzbowska 2020</i>). ..	43
Tabela 25. Terapie rekomendowane w ramach leczenia podtrzymującego u chorych na AML.	49
Tabela 26. Średnie wagi niesprawności dla AML (<i>AOTMiT 19/02/2021</i>).	55
Tabela 27. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C92 (<i>ZUS 2022</i>).	55
Tabela 28. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C92 (<i>ZUS 2022</i>).....	56
Tabela 29. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych dla rozpoznania ICD-10: C92 (<i>ZUS 2022</i>).	56
Tabela 30. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: C92 (<i>ZUS 2022</i>).....	57
Tabela 31. Koszty hospitalizacji rozliczone w 2020 r. w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania IDC-10 C92.0 (<i>NFZ 2022</i>).	58
Tabela 32. Wskazania* do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) u chorych dorosłych na AML (<i>Kanate 2020</i>).....	62
Tabela 33. Opis ocenianej interwencji – Onureg® (azacytydyna doustna).	68
Tabela 34. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Onureg® w leczeniu podtrzymującym AML.	77
Tabela 35. Kryteria objęcia refundacją produktu leczniczego Onureg® w leczeniu podtrzymującym chorych na AML wg CADTH (<i>CADTH 2021</i>).	78
Tabela 36. Porównanie zakresu wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych produktów leczniczych Onureg® i Rydapt.	81
Tabela 37. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	84
Tabela 38. Kryteria PICOS.....	86
Tabela 39. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0)” (załącznik B.114 do MZ 21/02/2022).	90
Tabela 40. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową”.	94
Tabela 41. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</i> (PTOK).	96
Tabela 42. Kategorie rekomendacji w wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN).	96
Tabela 43. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO).	96

Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm leczenia poremisyjnego (<i>Wierzbowska 2020</i>).....	36
Wykres 2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla azacytydyny doustnej.	64

Piśmiennictwo

- AOTMiT 010/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0)”. analiza weryfikacyjna. Nr OT.4331.1.2019. Data ukończenia: 22.03.2019 r.
Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/AWA/010_AWA_OT.4331.1.2019_Rydapt_AML_do_publikacji_w_BIP.pdf Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- AOTMiT 030/2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr OT.412.10.2021. Data ukończenia: 03.03.2021 r. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/030/RPT/30_OT.412.10.2021_Vidaza_RDTL_BIP.pdf Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- AOTMiT 19/02/2021** Podsumowanie wyników dla technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Opracowanie zbiorcze nr BP.425.1.2021. Data ukończenia: 19 lutego 2021 r. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/Opracowanie_zbiorcze.pdf Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- ASH 2020** 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, O'Dwyer K, Rosko A, Stone R, Agarwal A, Colunga-Lozano LE, Chang Y, Hao Q, Brignardello-Petersen R. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv.* 2020;4(15):3528-3549.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWMSG 2021** Azacitidine (Onureg®). Reference numer: 4913. Status: Excluded due to NICE appraisal. Date of issue: 14/05/2021. Dostępne online pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/azacitidine-onureg/>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- Bewersdorf 2021** Bewersdorf JP, Tallman MS, Stahl M. Maintenance therapies in acute myeloid leukemia: the renaissance of an old therapeutic concept. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(6):658-669.
- CADTH 2021** Azacitidine (Onureg). Project Number: PC0245-000. Last Updated : October 19, 2021.

Onureg® (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

- Dostępne online pod adresem: <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0245%20Onureg%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- ChPL Nexavar 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar – EMEA/H/C/000690 - IA/0054 z dnia 12.05.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar> Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- ChPL Onureg 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Onureg – EMEA/H/C/004761 - IAIN/0002 z dnia 06.09.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onureg> Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- Chyziak 2021** Chyziak M. Ostra białaczka szpikowa – chorzy nie mogą dłużej czekać na nowoczesne leczenie. Termedia, 29.11.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.termedia.pl/onkologia/Ostra-bialaczka-szpikowa-chorzy-nie-moga-dluzej-czekac-na-nowoczesne-leczenie,44609.html>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- DGHO 2021** DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien. Akute Myeloische Leukämie (AML). Stand: Januar 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukemie-aml/@@guideline/html/index.html>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man. 13 December 2012. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Dostęp on-line pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. EMA/CHMP/292464/2014. 1 April 2016
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- EMA 2019** European Medicines Agency. Draft guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- EMA 2021** EMA. Onureg (azacitidine). Authorisation details. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onureg>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- EPAR 2021** EMA. Assessment report Onureg. EMA/308711/2021. 22 April 2021. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report_en.pdf Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.

- ESMO 2020** Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Jun;31(6):697-712. Erratum in: *Ann Oncol.* 2021 Jun;32(6):821.
- FDA 2020** FDA approves Onureg (azacitidine tablets) for acute myeloid leukemia. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-onureg-azacitidine-tablets-acute-myeloid-leukemia>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- Garcia-Manero 2021** Garcia-Manero G, Döhner H, Wei AH, La Torre I, Skikne B, Beach CL, Santini V. Oral Azacitidine (CC-486) for the Treatment of Myeloid Malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Oct 8:S2152-2650(21)02070-X. doi: 10.1016/j.clml.2021.09.021. Epub ahead of print.
- Giebel 2020** Giebel S. 3.1. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja*; 2020; 6 (Supl. A): 527-541.
- HAS 2022** ONUREG 200 - 300 mg (azacitidine). AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 10 janv. 2022. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305324/fr/onureg-200-300-mg-azacitidine
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hołowiecki 2021** Hołowiecki J. Ostre białaczki szpikowe. W: *Interna Szczeklika. VI. Choroby układu krwiotwórczego. E. Białaczki ostre; Medycyna Praktyczna, Kraków 2021; 1805-1821.*
- HOVON 2021** HOVON. Richtlijn AML. Versiedatum: 29-06-2021. Dostępne online pod adresem: https://hovon.nl/_asset/_public/TreatmentGuidelines/TreatmentGuidelines_Leukemia/AML-richtlijn-versie-2021-06-29-definitief.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- ICD-10 2019** ICD-10 Version 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C94.2>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 05/2021). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/8864887>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- Kanate 2020** Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, Giral SA, LeMaitre CF, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Veys PA, Carpenter PA, Hamadani M. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1247-1256.
- KRN 2022** Opracowanie własne na podstawie danych opublikowanych na portalu Krajowego Rejestru Nowotworów - Raporty. Dostęp on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.

- Laribi 2021** Laribi K, Sobh M, Ghez D, Baugier de Materre A. Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review. *Ann Hematol.* 2021;100(6):1359-1376.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/02/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.
- NFZ 2022** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP
Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- NICE 2021** NICE Pathways. Myeloid leukaemia. NICE Pathway last updated: 16 December 2021. Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/myeloid-leukaemia#content=view-node:nodes-acute-myeloid-leukaemia>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- NICE 2021a** Oral azacitidine for maintenance treatment of acute myeloid leukaemia after induction therapy [ID3892]. In development [GID-TA10775]. Expected publication date: 10 August 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10775>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- Oliva 2021** Oliva EN, Ronnebaum SM, Zaidi O, Patel DA, Nehme SA, Chen C, Almeida AM. A systematic literature review of disease burden and clinical efficacy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Am J Blood Res.* 2021;11(4):325-360.
- Oliva 2021a** Oliva EN, Pocock C, Montesinos P, Braun T, Kambhampati S, Oriol A, La Torre I, Skikne B, CL Beach CL, Zhong J, Chen C, Ranjan S, Potluri R. EHA Library. Estimated hospitalization-related costs with oral azacitidine (oral-aza) vs placebo (pbo) for remission maintenance in patients with acute myeloid leukemia (AML) in Spain and The United Kingdom (UK). 06/09/21; 324719; S311
- Pilonis 2022** Pilonis H. Prof. L. Gil: Nowe leki zmieniają horyzont myślenia o białaczce. Dostępne online pod adresem: <https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/prof-l-gil-nowe-leki-zmieniaja-horyzont-myslenia-o-bialaczce>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- PLHOCG 2020** Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines. Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms. Part 2: Acute Myeloid Leukaemia. RM Partners, South East London Cancer Alliance, North Central and East London Cancer Alliance. January 2020. Dostępne online pod adresem: <https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-AML-Guidelines-Jan-2020.pdf>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.

- Poltransplant 2017** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn Informacyjny 2017. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- Poltransplant 2021** Poltransplant. Biuletyn informacyjny. Nr 1 (30) 2021. ISSN 1428-0825. Dostęp on-line pod adresem: https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- Pukownik 2014** Minimal residual disease in acute leukemias in children and adults. Acta Haematol Pol 2014;45(4):330-339.
- Salas 2020** Salas M, Henderson M, Wientzek-Fleischmann A, Islam Z, Tu N, Bilitou A, Elsharkawy M, Stellmacher U. Validated Instruments of Quality of Life (QOL) in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Other Cancers. Front Pharmacol. 2020 Jul 24;11:1109.
- Stelmach 2022** Stelmach M. Spośród dostępnych w Europie siedmiu nowych leków na ostrą białaczkę szpikową polscy pacjenci mają jeden. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.termedia.pl/onkologia/Sposrod-dostepnych-w-Europie-siedmiu-nowych-lekow-na-ostra-bialaczke-szpikowa-polscy-pacjenci-maja-jeden,45341.html> pdf Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.
- Wei 2021** Wei AH, Döhner H, Sayar H, Ravandi F, Montesinos P, Dombret H, Selleslag D, Porkka K, Jang JH, Skikne B, Beach CL, Tian Y, Roboz GJ. Long-Term Overall Survival (OS) with Oral Azacitidine (Oral-AZA) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission after Intensive Chemotherapy (IC): Updated Results from the Phase 3 QUAZAR AML-001 Trial. Blood 2021; 138 (Suppl 1): 871. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-147501>.
- Wierzbowska 2020** Wierzbowska A. 1.10. Ostra białaczka szpikowa. Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja; 2020: 6 (Supl. A): 119-144.
- Wiśniewski 2018** Wiśniewski K, Białopiotrowicz E, Góra-Tybor J. Zaburzenia mechanizmów epigenetycznych w ostrej białaczce szpikowej. Hematologia 2018; 9(2): 100–109.
- Wiśniewski 2018a** Wiśniewski K, Góra-Tybor J. Leki wpływające na mechanizmy epigenetyczne w ostrej białaczce szpikowej. Hematologia 2018; 9(2): 110–122.
- Yucel 2021** Yucel E, Zhang S, Panjabi S. Health-Related and Economic Burden Among Family Caregivers of Patients with Acute Myeloid Leukemia or Hematological Malignancies. Adv Ther. 2021;38(10):5002-5024.
- ZUS 2022** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>.
Data ostatniego dostępu: 01.03.2022 r.