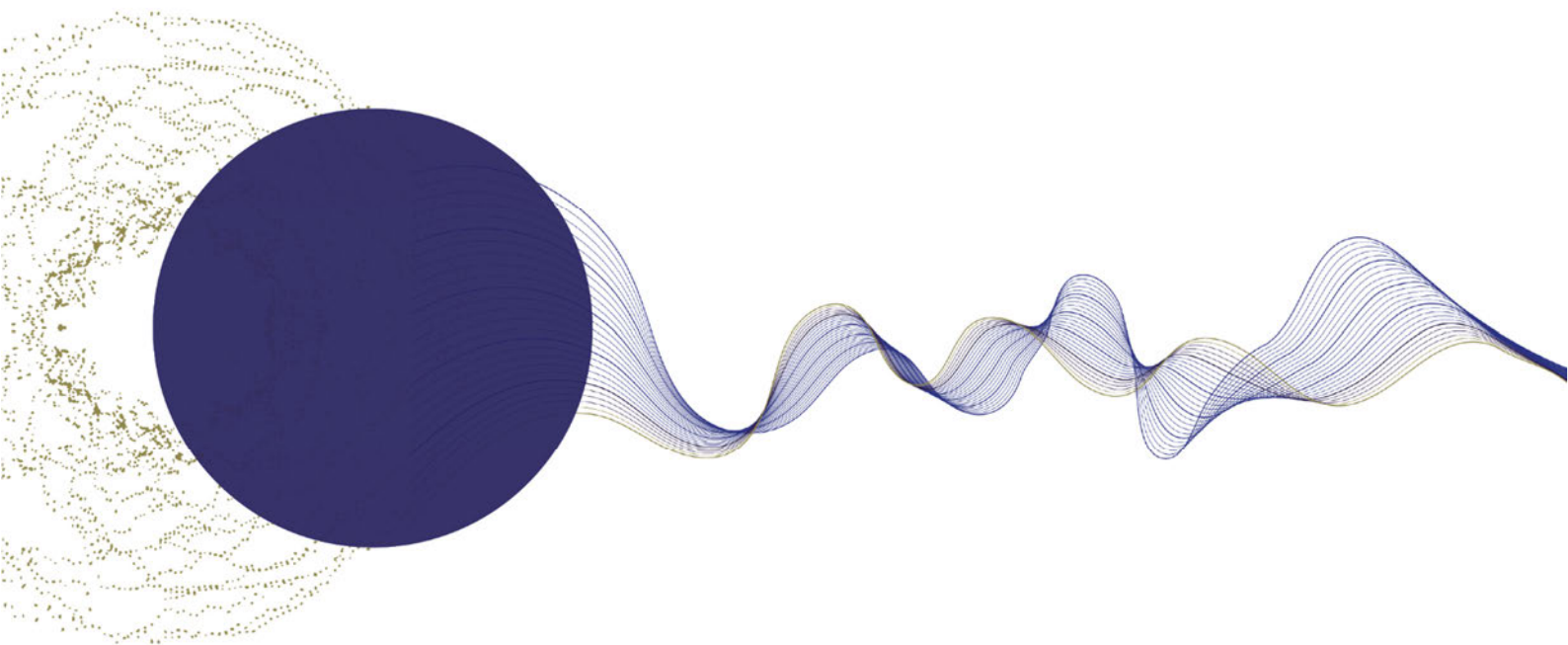




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Iwosydenib (Tibsovo®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej

WERSJA 1.0,
KRAKÓW 2026



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 7 maja 2026 r.

Dokument zaktualizowano 19.06.2026 r. w zakresie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

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

Kontrola merytoryczna i językowa: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Servier Polska sp. z o. o.

Burakowska 14

01-066 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	4
1. Cel analizy problemu decyzyjnego.....	7
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Definicja i klasyfikacja.....	8
2.2. Epidemiologia.....	9
2.2.1. Dane światowe	9
2.2.2. Dane polskie	11
2.2.3. Liczebność populacji docelowej.....	12
2.3. Etiopatogeneza.....	12
2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie.....	13
2.5. Rokowanie.....	15
2.5.1. Ocena rokownicza i czynniki prognostyczne.....	15
2.5.2. Rokowanie u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii.....	18
2.6. Leczenie	19
2.6.1. Postępowanie terapeutyczne.....	19
2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	21
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	22
3. Wytyczne praktyki klinicznej	25
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	29
4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	29
4.2. Rekomendacje finansowe	29
5. Aktualna praktyka kliniczna.....	32
6. Uzasadnienie wyboru komparatorów	34
7. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	35
8. Charakterystyka ocenianych interwencji i komparatorów.....	36
8.1. Iwosydenib.....	36
8.2. Wenetoklaks.....	39
8.3. Azacytydyna	42
9. Bibliografia	46
10. Spis tabel, rysunków i wykresów	50
Aneks A. Dodatkowe informacje	51
A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny	51

Indeks skrótów

2-HG	2-hydroksyglutaran
Allo-HCT	Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych <i>Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation</i>
AML	Ostra białaczka szpikowa <i>Acute Myeloid Leukemia</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne <i>American Society of Hematology</i>
AZA	Azacytydyna
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca <i>Best supportive care</i>
CADTH	Kanadyjska agencja HTA <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRh	Całkowita remisja z częściową regeneracją szpiku kostnego <i>Complete remission with partial hematologic recovery</i>
CRi	Całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku kostnego <i>Complete remission with incomplete hematologic recovery</i>
ECHO	Echokardiografia
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń <i>Event-free survival</i>
ELN	Europejska Sieć ds. Białaczek <i>European Leukemia Network</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <i>European Society of Clinical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków <i>Food and Drug Administration</i>
HAS	Francuska agencja HTA <i>Haute Autorité de Santé</i>
HMA	Związek hipometylujący <i>Hypomethylating agent</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem <i>Health-related quality of life</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>

IDH1	Dehydrogenaza izocytrynianu 1
IQWiG	Niemiecka agencja HTA <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
IVO	Iwosydenib <i>Ivosidenib</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDAC	Cytarabina w niskich dawkach / niskodawkowy arabinozyd cytozyny <i>Low-dose Ara-C</i>
NCCN	Amerykański panel ekspertów <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji <i>Next Generation Sequencing</i>
NICE	Brytyjska agencja HTA <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>Overall Survival</i>
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PALG	Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u dorosłych <i>Polish Adult Leukemia Group</i>
PBAC	Australijska agencja HTA <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SMC	Szkocka agencja HTA <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TI	Niezależność od transfuzji <i>Transfusion independence</i>
TLI	Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TLS	Zespół lizy guza
USG	Ultrasonografia
VEN	Wenetoklaks <i>Venetoclax</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>World Health Organization</i>
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych
α-KG	Alfa-ketoglutaran

NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE

- **Ostra białaczka szpikowa (AML) u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii pozostaje chorobą o bardzo złym rokowaniu.** Nieleczona prowadzi do szybkiej progresji choroby i zgonu.
- **Populację docelową stanowią pacjenci z AML i mutacją R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianową 1 (IDH1).** Mutacja IDH1 odgrywa istotną rolę w patogenezie choroby, prowadząc do zaburzenia różnicowania komórek krwiotwórczych oraz utrzymywania fenotypu nowotworowego, co uzasadnia stosowanie terapii ukierunkowanych na molekularny mechanizm rozwoju choroby.
- **Iwosydenib (IVO) jest selektywnym inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1, który przywraca prawidłowy proces różnicowania komórek i oddziałuje bezpośrednio na przyczynowy mechanizm choroby.** W skojarzeniu z azacytydyną, lekiem hipometylującym, zapewnia komplementarny mechanizm działania, przekładający się na poprawę wyników terapeutycznych.
- Analiza aktualnych wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że preferowanymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z AML i mutacją IDH1 są IVO+AZA lub VEN+AZA. Należy jednak podkreślić, że wyłącznie **IVO+AZA zostało przebadane oraz zarejestrowane specyficznie w populacji pacjentów z mutacją IDH1.**
- **Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że jedynym właściwym komparatorem dla IVO+AZA jest VEN+AZA,** co zostało dodatkowo potwierdzone przez analityków Agencji w ramach oceny przeprowadzonej na potrzeby raportu TLI.
- **Wszystkie analizowane zagraniczne agencje HTA, które oceniały tę technologię, wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania IVO+AZA w leczeniu dorosłych pacjentów z AML i mutacją IDH1 niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.**
- **IVO+AZA zostało uznane w Polsce za technologię o wysokim poziomie innowacyjności i objęte finansowaniem ze środków publicznych.** Przedmiotowy wniosek ma na celu spełnienie wymogów formalnych wynikających z obowiązujących przepisów oraz zapewnienie ciągłości dostępu pacjentów do skutecznej terapii w ramach systemu ochrony zdrowia.

1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie iwosydenibu (Tibsovo®, IVO) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA), w porównaniu do zdefiniowanego komparatora, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) z mutacją R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).

Od 1 stycznia 2025 roku iwosydenib (Tibsovo®) w terapii dodanej do azacytydyny jest refundowany w Polsce w wyżej wymienionym wskazaniu w ramach Funduszu Medycznego w programie lekowym B.114. W związku ze zbliżającą się datą wygaśnięcia decyzji refundacyjnej zgodnie z wymaganiami ustawy refundacyjnej z dnia z dnia 12 maja 2011 roku z późn. zm. przygotowano raport HTA.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono:

- opis problemu zdrowotnego,
- wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w Polsce i na świecie,
- aktualną praktykę kliniczną w Polsce,
- aktualny status refundacyjny i rejestracyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii złożonej IVO+AZA wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- wybór opcji terapeutycznych z uzasadnieniem, z którymi należy porównać terapię IVO+AZA w analizach oceny technologii medycznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*; ICD-10: C92.0) stanowi grupę nowotworów układu krwiotwórczego, charakteryzujących się niekontrolowaną proliferacją oraz akumulacją niedojrzałych morfologicznie i funkcjonalnie komórek blastycznych, wywodzących się z nowotworowo zmienionej komórki prekursorowej linii mieloidalnej. Zastępowanie prawidłowych elementów szpiku kostnego przez komórki nowotworowe prowadzi do zaburzeń hematopoezy, skutkujących rozwojem niedokrwistości, neutropenii oraz małopłytkowości (Tabela 1) [1, 2].

Aktualna klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia 2022 (WHO, *World Health Organization*) ustaliła podział AML na dwie grupy: AML ze zdefiniowanymi zaburzeniami genetycznymi oraz AML definiowaną na podstawie różnicowania (Tabela 1). Diagnostyka opiera się na integracji danych klinicznych, molekularnych/genetycznych oraz patomorfologicznych, podkreślając znaczenie całościowej oceny kliniczno-patologicznej. Choroba definiowana jest przez obecność $\geq 20\%$ blastów w krwi obwodowej, szpiku kostnym lub innych tkankach albo przez wykrycie powtarzalnych zmian genetycznych definiujących AML. Nawracające mutacje i fuzje takie jak fuzja PML::RARA, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, DEK::NUP214, RBM15::MRTFA, rearanżacje KMT2A, MECOM, NUP98 oraz mutacja NPM1 definiują AML niezależnie od odsetka blastów. Rozpoznanie mutacji CEBPA, BCR::ABL, zmian związanych z mielodysplazją oraz innych określonych zmian genetycznych wymaga odsetka blastów $\geq 20\%$ [3].

Tabela 1.
Podział AML wg WHO (5. edycja) [3]

AML ze zdefiniowanymi zaburzeniami genetycznymi	AML definiowana na podstawie różnicowania
• Ostra białaczka promielocytowa z fuzją PML::RARA; • AML z fuzją RUNX1::RUNX1T1; • AML z fuzją CBFB::MYH11; • AML z fuzją DEK::NUP214; • AML z fuzją RBM15::MRTFA; • AML z fuzją BCR::ABL1; • AML z rearanżacją KMT2A; • AML z rearanżacją MECOM; • AML z rearanżacją NUP98; • AML z mutacją NPM1; • AML z mutacją CEBPA; • AML związana z cechami mielodysplastycznymi; • AML z innymi określonymi zmianami genetycznymi	• AML o minimalnym zróżnicowaniu; • AML bez dojrzewania; • AML z dojrzewaniem; • Ostra białaczka bazofilowa (podtyp AML); • Ostra białaczka mielomonocytowa (podtyp AML); • Ostra białaczka monocytowa (podtyp AML); • Ostra białaczka erytroidalna (podtyp AML); • Ostra białaczka megakarioblastyczna (podtyp AML)

2.2. Epidemiologia

W dostępnych materiałach źródłowych brak jest wskaźników epidemiologicznych dla analizowanej populacji, dlatego w niniejszym podrozdziale przedstawiono najlepsze dostępne informacje dotyczące chorobowości, zapadalności i umieralności w AML. Wykorzystano dane z amerykańskiego programu SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), polskiego Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz badań epidemiologicznych prowadzonych przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). Warto zaznaczyć, że dane KRN nie uwzględniają podziału ostrych i przewlekłych białaczek, co pozwala jedynie na przedstawienie ogólnych danych dotyczących białaczki szpikowej (ICD-10: C92).

2.2.1. Dane światowe

CHOROBOWOŚĆ

Według dostępnych szacunków ostre białaczki odpowiadają za około 40% wszystkich zachorowań na białaczki u dorosłych, a AML stanowi 70–80% w grupie białaczek ostrych [1, 4]. Według danych zgromadzonych w ramach programu SEER, w 2022 r. w Stanach Zjednoczonych zarejestrowanych było 79 317 osób chorujących na AML [5].

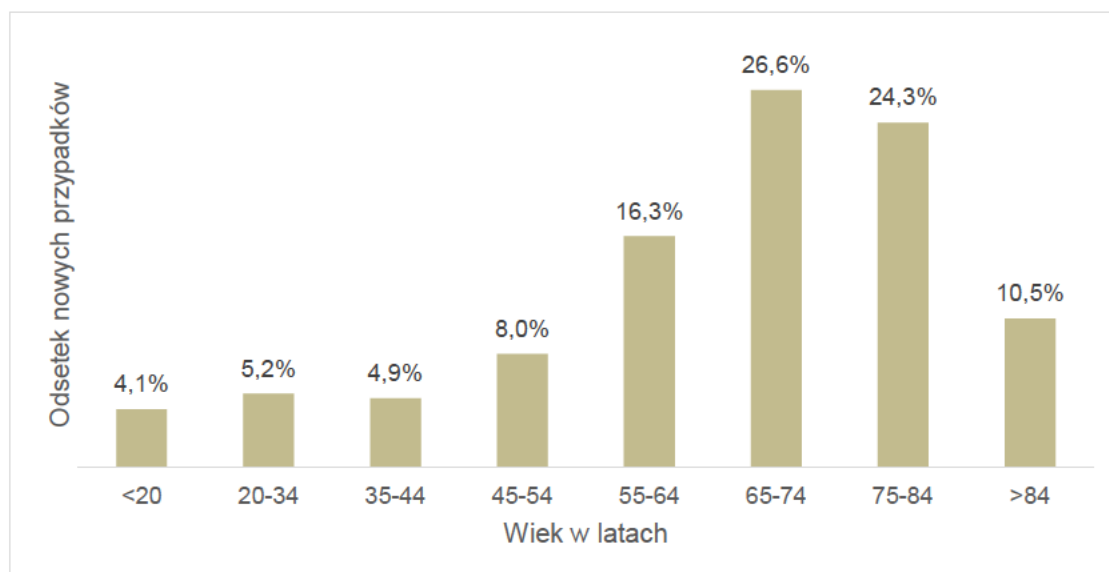
W populacji chorych na AML, średnia częstość występowania mutacji IDH1 określona na podstawie badań przeprowadzonych w Europie wynosi 8,39% [6].

ZAPADALNOŚĆ

Dane pochodzące z programu SEER wskazują, że w latach 2018–2022 standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności na AML w populacji ogólnej USA wynosił 4,3 na 100 tys., co klasyfikuje tę chorobę jako rzadką (zapadalność <5 na 100 000). Ponad 60% zachorowań na AML dotyczy osób powyżej 65 r.ż., a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 69 lat (Wykres 1) [5]. Dane SEER wskazują również na nieco wyższą częstość zachorowań u mężczyzn niż u kobiet. W 2022 r. standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności wynosiły odpowiednio 5,1 na 100 tys. mężczyzn oraz 3,7 na 100 tys. kobiet [5, 7]. W ostatnich latach obserwowany jest wzrost liczby zachorowań na AML, co wiąże się prawdopodobnie ze starzeniem się populacji. Szacuje się, że liczba nowych zachorowań na AML w 2025 r. w USA wyniosła 22 010 osób, co stanowi 1,1% wszystkich nowych przypadków zachorowań na nowotwory [5].

Wykres 1.

Odsetek nowych przypadków AML wg grup wiekowych na podstawie danych z SEER [5]



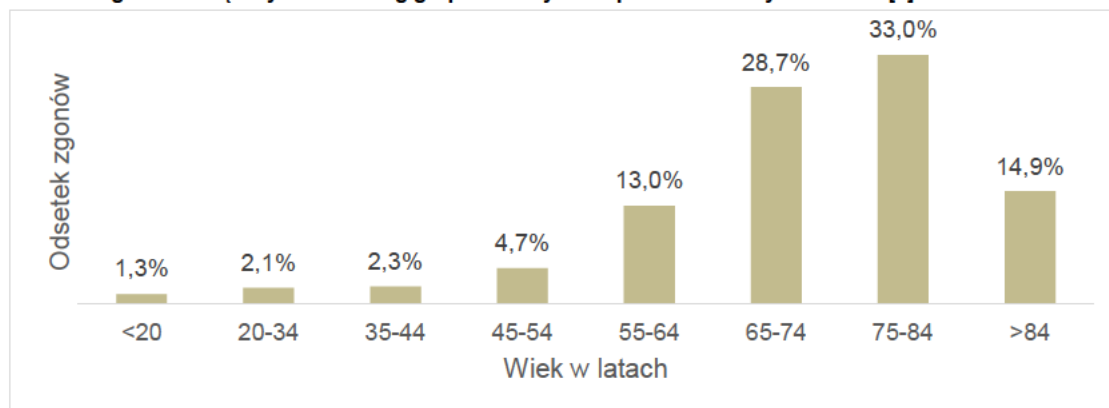
UMIERALNOŚĆ

Zgodnie z danymi SEER, standaryzowany wiekiem wskaźnik umieralności z powodu AML wynosił 2,7 na 100 tys. rocznie, na podstawie danych dotyczących zgonów z lat 2019–2023. Wskaźnik ten był wyższy u mężczyzn (3,4 na 100 tys.) niż u kobiet (2,1 na 100 tys.). Zgony z powodu AML najczęściej odnotowywano u osób w wieku 75–84 lat (33%), z medianą wieku wynoszącą 74 lata (Wykres 2). Szacunkowo, na 2025 r. w USA przewidywano 11 090 zgonów związanych z AML, co stanowi 1,8% zgonów z powodów wszystkich nowotworów łącznie [5].

Ze względu na agresywny charakter choroby AML cechuje się stosunkowo wysoką śmiertelnością. Według danych SEER, 5-letnie przeżycie w latach 2015-2021 wynosiło 32,9%. Ponadto, przeżycie pacjentów drastycznie maleje wraz z wiekiem wynosząc 63,4% w wieku poniżej 50 lat, 39,8% u pacjentów w wieku 50-64 lata i zaledwie 10,5% w wieku ≥65 lat [5, 7].

Wykres 2.

Odsetek zgonów związanych z AML wg grup wiekowych na podstawie danych z SEER [5]



2.2.2. Dane polskie

CHOROBOWOŚĆ

W Polsce, na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), liczbę pacjentów z AML w 2014 r. oszacowano na około 4,2 tys., a współczynnik chorobowości rejestrowanej wyniósł 10,9 na 100 tys. [8].

Nie odnaleziono polskich danych analizujących odsetek osób z mutacją IDH1 wśród pacjentów z AML.

ZAPADALNOŚĆ

Według danych KRN, w 2022 r. zarejestrowano 4 039 nowych przypadków białaczek, z czego AML zajęła w Polsce drugie miejsce, z 935 przypadkami (ok. 23%), spośród wszystkich typów białaczek (Wykres 3) [9]. Z kolei oparciu o dane NFZ, rejestrowana zapadalność na AML u dorosłych w 2014 r. wyniosła 1,6 tys. przypadków, a współczynnik zapadalności 4,1 na 100 tys. ludności [8]. Dane z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki wskazują, że w latach 2004–2010, liczba nowych przypadków AML w Polsce wynosiła od 424 do 637 rocznie (średnia 538, mediana 558), co stanowiło około 80% wszystkich zachorowań na ostre białaczki. Najwyższy surowy współczynnik zachorowalności odnotowano w 2006 r. – wynosił on 2,1 na 100 tysięcy mieszkańców, natomiast najniższy – w 2010 r., osiągając poziom 1,37 na 100 tys. Należy jednak pamiętać, że wskaźniki te mogą być zaniżone, ponieważ oparto je na danych pochodzących z rejestrów szpitalnych oraz z dobrowolnych zgłoszeń ośrodków hematologicznych [4].

Szacuje się ponadto, że ponad 50% pacjentów z nowo rozpoznaną AML nie kwalifikuje się do leczenia intensywną chemioterapią [10].

Wykres 3.
Rozkład podtypów białaczek w 2022 r. [9]



UMIERALNOŚĆ

Zgodnie z danymi z KRN, w 2023 r. odnotowano 1 327 zgonów związanych z białaczką szpikową, przy czym największą ich liczbę stwierdzono w grupach wiekowych ≥ 60 r. ż. [11].

W Polsce, na podstawie analiz danych NFZ z lat 2009–2014, mediana całkowitego przeżycia u chorych na AML wynosiła 6 mies., a 3-letnie i 5-letnie wskaźniki przeżycia osiągały odpowiednio 26,5% oraz 23,4%. Zaobserwowano również, że wartości te obniżały się wraz z wiekiem chorych (Tabela 2) [8].

Tabela 2.
Szacowane 3- i 5-letnie przeżycia całkowite u chorych z AML w zależności od grupy wiekowej [8]

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

OS – przeżycie całkowite

2.2.3. Liczebność populacji docelowej

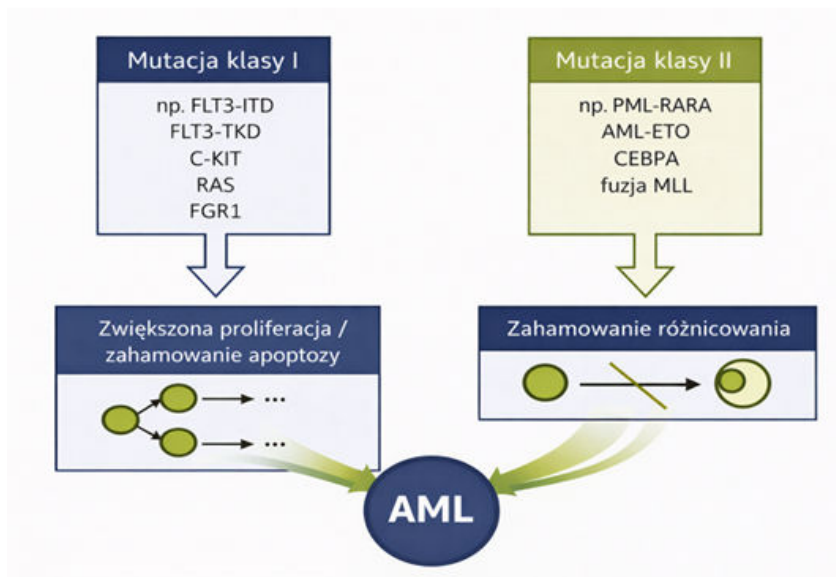
Liczebność populacji docelowej oszacowanej na potrzeby analiz HTA wynosi 57 osób w 2026 r., 59 osób w 2027 r. i 60 osób w 2028 r. terapii. Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zawarto w BIA, będącej częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Tibsovo®.

2.3. Etiopatogeneza

Dotychczas nie udało się jednoznacznie ustalić przyczyny rozwoju AML [12, 13]. Przyjmuje się jednak, że kluczową rolę odgrywa nagromadzenie nabytych zmian genetycznych i epigenetycznych w komórkach krwiotwórczych, prowadzących do zaburzeń proliferacji oraz różnicowania. Nieprawidłowości te mogą wynikać zarówno z ekspozycji na czynniki mutagenne środowiskowe, jak i z obecności wrodzonych defektów genetycznych, związanych z niestabilnością DNA lub zaburzeniami mechanizmów jego naprawy [1, 14]. Do najważniejszych czynników ryzyka należą: wiek > 65 lat, płeć męska oraz rasa kaukaska, a także narażenie na promieniowanie jonizujące, benzen czy wybrane leki. Istotne znaczenie mają również choroby wrodzone, takie jak zespół Downa, oraz schorzenia hematologiczne np. zespół mielodysplastyczny [12, 14–16]. Szczególną postacią choroby jest AML wtórna, rozwijająca się jako następstwo wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. Występuje ona u około 5–20% pacjentów i wiąże się z gorszym rokowaniem, co wynika z większej oporności na standardowe terapie oraz kumulacji nieprawidłowości cytogenetycznych [17].

Zgodnie z koncepcją tzw. „dwóch uderzeń”, transformacja białaczkowa w kierunku AML w komórkach linii mieloidalnej wymaga współistnienia dwóch typów zmian: mutacji klasy I, które aktywują szlaki sygnałowe odpowiedzialne za zwiększoną proliferację i przeżycie komórek, oraz mutacji klasy II, zaburzających funkcję czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów, co skutkuje zahamowaniem różnicowania komórkowego. Do najczęstszych mutacji klasy I zalicza się zmiany w genach FLT3, RAS, KIT i FGR1, natomiast do mutacji klasy II – CEBPA, MLL, PML oraz RARA (Rysunek 1) [13, 14]. Analizy genomowe wykazały, że w pojedynczym guzie występuje średnio około 13 mutacji, z czego około 5 dotyczy genów ulegających powtarzalnym zmianom. Mutacje te można pogrupować w dziewięć kategorii związanych m.in. z: fuzjami czynników transkrypcyjnych, mutacjami nukleofosminy (27%), genami supresorowymi (16%), metylacją DNA (44%), szlakami sygnałowymi (59%), modyfikacją chromatyny (30%), mieloidalnymi czynnikami transkrypcyjnymi (22%), kompleksem kohezyny (13%) oraz spliceosomem (14%) [13, 18]. Obserwuje się także współwystępowanie niektórych mutacji, co sugeruje ich synergistyczne działanie w rozwoju choroby, podczas gdy inne mutacje wzajemnie się wykluczają, wskazując na alternatywne szlaki patogenezy AML [13].

Rysunek 1.
Hipoteza „dwóch uderzeń” w AML [19]



2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie

OBRAZ KLINICZNY

Pierwsze objawy kliniczne AML pojawiają się zazwyczaj na około 1–2 mies. przed rozpoznaniem choroby i wynikają z upośledzenia prawidłowej hematopoezy, prowadząc do rozwoju anemii, neutropenii i trombocytopenii, a także naciekania narządów przez komórki nowotworowe [1]. Objawy związane z niedokrwistością obejmują głównie osłabienie, zwiększoną męczliwość, zawroty głowy i omdlenia, błądliwość skóry i błon śluzowych oraz nasilenie dolegliwości dławicowych. Neutropenia

sprzyja występowaniu zakażeń, przede wszystkim bakteryjnych i grzybiczych, a także owrzodzeń jamy ustnej. Z kolei trombocytopenia prowadzi do objawów skazy krwotocznej, takich jak krwawienia z nosa, dziąseł i jamy ustnej oraz obecność wybroczyn na skórze i błonach śluzowych. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić groźne dla życia krwotoki z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub do ośrodkowego układu nerwowego. Do objawów ogólnych zalicza się również gorączkę, bóle kostne, nocne poty oraz utratę masy ciała [1, 12, 20].

Znaczna leukocytoza (przekraczająca 100 000 komórek/ μ l), może prowadzić do rozwoju leukostazy, będącej następstwem zaburzeń przepływu krwi w mikrokrażeniu spowodowanych jej zwiększoną lepkością. Stan ten objawia się przede wszystkim zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz hipoksemią [1, 12].

Bezobjawowy przebieg choroby w momencie rozpoznania obserwuje się jedynie u nielicznych pacjentów. AML charakteryzuje się zazwyczaj ciężkim i szybko postępującym przebiegiem klinicznym – w przypadku braku leczenia zgon następuje zwykle w ciągu 2–3 mies., najczęściej w wyniku powikłań infekcyjnych lub krwotocznych [1, 12].

ROZPOZNANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

Pierwszym badaniem sugerującym podejrzenie AML jest morfologia krwi obwodowej, w której najczęściej stwierdza się niedokrwistość oraz małopłytkowość. U ponad 50% pacjentów występuje leukocytoza, natomiast u pozostałych liczba leukocytów może być prawidłowa lub obniżona (leukopenia). Charakterystycznym zjawiskiem jest tzw. przerwa białaczkowa, polegająca na obecności w rozmazie krwi blastów i dojrzałych granulocytów przy jednoczesnym braku form pośrednich. Często obserwuje się także neutropenię [1].

Do potwierdzenia rozpoznania, poza badaniem morfologii i rozmazu krwi, konieczne jest wykonanie biopsji szpiku kostnego. Uzyskany materiał poddaje się analizie morfologicznej oraz badaniom immunofenotypowym, cytogenetycznym i molekularnym, które umożliwiają dokładną klasyfikację choroby i wybór odpowiedniej terapii [1, 12, 20, 21]. Choroba definiowana jest przez obecność $\geq 20\%$ blastów w krwi obwodowej, szpiku kostnym lub innych tkankach albo przez wykrycie powtarzalnych zmian genetycznych definiujących AML (Rozdz. 2.1).

Uzupełnieniem diagnostyki są badania obrazowe, które pozwalają ocenić stopień zajęcia narządów oraz ich wydolność przed wdrożeniem leczenia (Tabela 3) [1].

W AML nie określa się stopnia zaawansowania choroby. Każde rozpoznanie AML, niezależnie od liczby blastów w szpiku, wymaga rozpoczęcia leczenia. O rodzaju terapii decydują czynniki predykcyjne i prognostyczne przedstawione poniżej (Rozdział 2.5).

Tabela 3.
Badania wykorzystywane w diagnostyce AML [1, 22, 23].

Rodzaj badania	Szczegóły
Ocena kliniczna i wstępne badania laboratoryjne	• Szczegółowy wywiad i badanie przedmiotowe • Morfologia krwi obwodowej z rozmazem • Badania biochemiczne: ocena funkcji nerek i wątroby, poziom LDH, kwasu moczowego oraz elektrolitów (potas, wapń, fosfor) • Ocena układu krzepnięcia: oznaczenie fibrynogenu, d-dimerów, PT i APTT
Badanie szpiku kostnego	• Cytologia: ocenie poddaje się co najmniej 500 komórek jądrzastych
Badania specjalistyczne	• Immunofenotypowanie (cytometria przepływowa): niezbędne do potwierdzenia linii mieloidalnej blastów. Pozwala na odróżnienie AML od ostrej białaczki limfoblastycznej lub białaczek o mieszanym fenotypie. • Cytogenetyka klasyczna (kariotypowanie): Analiza chromosomów w metafazie. Pozwala wykryć m.in. translokacje t(8;21), t(15;17) czy inwersję inv(16) • Technika FISH: Stosowana jako uzupełnienie, gdy kariotypowanie nie powiodło się lub przy podejrzeniu konkretnych rearanżacji (np. <i>KMT2A</i>, <i>MECOM</i>) • Badania molekularne (PCR i NGS): Wykorzystywane do identyfikacji mutacji w genach takich jak <i>NPM1</i>, <i>FLT3</i> (ITD i TKD), <i>CEBPA</i>, <i>IDH1</i>, <i>IDH2</i>, <i>TP53</i>, <i>ASXL1</i>, <i>RUNX1</i>
Badania dodatkowe i obrazowe	• Punkcja lędźwiowa <i>Wykonywana tylko przy objawach neurologicznych lub w podtypach z wysokim ryzykiem zajęcia OUN (np. białaczki monocytowe)</i> • Badania obrazowe: ○ RTG klatki piersiowej ○ USG jamy brzusznej ○ ECHO serca • Wywiad rodzinny

2.5. Rokowanie

2.5.1. Ocena rokownicza i czynniki prognostyczne

Ocena rokownicza pacjentów odgrywa kluczową rolę w doborze optymalnej strategii terapeutycznej, umożliwiającej osiągnięcie maksymalnej skuteczności leczenia przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka zgonu związanego z jego toksycznością [12]. Na rokowanie wpływa obecność czynników korzystnych i niekorzystnych, które można podzielić na związane ze stanem ogólnym chorego oraz wynikające z charakterystyki klonu białaczkowego [1].

Do niekorzystnych czynników prognostycznych zależnych od pacjenta zalicza się przede wszystkim podeszły wiek, obniżoną sprawność ogólną oraz współistnienie innych chorób [1, 24]. Wiek ≥ 60 lat wiąże się z gorszymi wynikami leczenia, co wynika zarówno z większego ryzyka powikłań związanych z terapią, jak i odmiennej biologii choroby. U starszych pacjentów częściej obserwuje się ekspresję CD34 oraz aktywność pompy MDR1, co sprzyja oporności komórek białaczkowych [14]. Również niski stan sprawności (ECOG ≥ 3) oraz obecność istotnych chorób współistniejących obniżają szanse na przeżycie leczenia indukcyjnego (Rysunek 2) [1, 14]. Do oceny wpływu chorób współistniejących na ryzyko powikłań i możliwość przeprowadzenia przeszczepienia komórek krwiotwórczych najczęściej wykorzystuje się skalę HCT-CI, choć dopuszczalne jest także stosowanie innych narzędzi, takich jak indeks Charlsona [1, 25, 26]. W ostatnich latach zwraca się również uwagę na znaczenie stanu

psychofizycznego i funkcji poznawczych jako dodatkowych czynników prognostycznych u pacjentów >60. r. ż. [1].

Dodatkowo, w celu lepszej stratyfikacji chorych >60. r. ż. opracowano specjalny indeks prognostyczny, uwzględniający m.in. ryzyko cytogenetyczne, typ AML oraz stopień leukocytozy (Tabela 5). Na jego podstawie pacjenci z niskim ryzykiem kwalifikowani są do intensywnej terapii indukcyjnej, często w połączeniu z allogenicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). W grupie wysokiego ryzyka stosuje się natomiast leczenie o zmniejszonej intensywności lub postępowanie paliatywne (BSC), natomiast w przypadku ryzyka pośredniego decyzja o intensywności terapii podejmowana jest indywidualnie [24].

Z punktu widzenia biologii choroby kluczowe znaczenie mają zaburzenia cytogenetyczne, klasyfikowane według systemu ELN (*European LeukemiaNet*) (Tabela 4) [23]. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się m.in. mutacje TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 i/lub ZRSR2. Rola mutacji IDH1 w rokowaniu pozostaje natomiast niejednoznaczna. Część danych sugeruje jej związek z gorszą odpowiedzią na leczenie oraz krótszym OS, jednak część opracowań nie potwierdza tej zależności [27–29]. W związku z czym zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mutacja IDH1 pełni przede wszystkim rolę czynnika predykcyjnego, wykorzystywanego przy doborze odpowiedniej terapii, a wytyczne ELN nie przypisują jej do żadnej kategorii prognostycznej [23].

Rysunek 2.
Czynniki prognostyczne związane z pacjentem

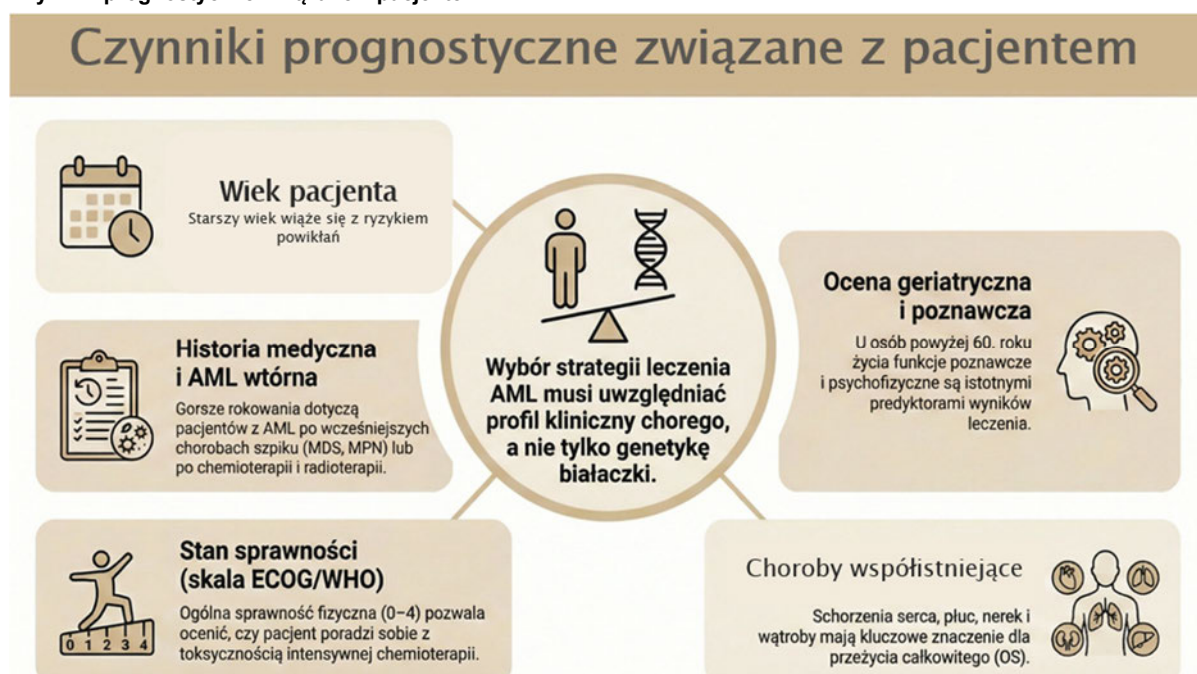


Tabela 4.
Klasyfikacja ryzyka genetycznego wg ELN 2022 [23]

Grupa ryzyka	Anomalie cytogenetyczne i molekularne
Rokowanie korzystne	• t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 • inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 • Mutacja NPM1 bez FLT3-ITD • Mutacja CEBPA typu bZIP in-frame
Rokowanie pośrednie	• Mutacja NPM1 z FLT3-ITD • Typ dziki NPM1 z FLT3-ITD (bez niekorzystnych zmian genetycznych) • t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A • Nieprawidłowości cytogenetyczne i/lub molekularne, które nie zostały zaklasyfikowane jako korzystne ani niekorzystne
Rokowanie niekorzystne	• t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 • t(v;11q23.3)/KMT2A – rearanżacja • t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 • t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP • inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11) • t(3q26.2;q21.3)/MECOM(EV11) – rearanżacja • -5 lub del(5q); -7; -17/abn(17p) • Kariotyp złożony; kariotyp monosomalny • Mutacje: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 i/lub ZRSR2 • Mutacja TP53

Tabela 5.
Skala prognostyczna dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową powyżej 60. roku życia [24]

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

2.5.2. Rokowanie u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii

AML charakteryzuje się szczególnie niekorzystnym rokowaniem u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Dane epidemiologiczne wskazują na wyraźny spadek przeżycia wraz z wiekiem w chwili rozpoznania. Przeżycie 5-letnie wynosi około 63% w wieku < 50 lat i zaledwie 10,5% w wieku ≥65 lat [5, 7]. Wyniki szwedzkiego badania kohortowego wskazują, że obecność chorób współistniejących wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu zarówno z powodu AML, jak i z innych przyczyn. Zaobserwowano również zależność, zgodnie z którą liczba schorzeń towarzyszących koreluje ze śmiertelnością (Tabela 6). Szczególnie wyraźny wzrost ryzyka zgonu z powodu AML dotyczył pacjentów z chorobami nerek i wątroby, schorzeniami mózgowo-naczyniowymi, demencją, zaburzeniami psychicznymi oraz chorobami reumatycznymi [30].

Tabela 6.
Wpływ chorób współistniejących na śmiertelność u pacjentów z AML [30]

Choroba współistniejąca	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (MMR [95% CI])	Zgon z powodu AML (MMR [95% CI])
Nie występuje	1,00	1,00
Występuje	1,39 [1,26; 1,52]	1,27 [1,15; 1,40]
1	1,25 [1,12; 1,38]	1,16 [1,04; 1,29]
≥2	1,78 [1,57; 2,02]	1,60 [1,39; 1,83]

MMR – wskaźnik śmiertelności względnej (*mortality rate ratio*)

Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają niekorzystne rokowanie u chorych na AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. W badaniu Latagliata 2006, przeprowadzonym we Włoszech w grupie 244 pacjentów >60. r. ż., najczęstszą przyczyną odstąpienia od intensywnego leczenia była obecność poważnych chorób współistniejących (przebyty zawał serca, schorzenia neurologiczne, choroby nerek lub wątroby), co dotyczyło 30,3% chorych. Kolejnymi czynnikami były wiek >75 lat (29%), stan sprawności ECOG >2 (22,5%) oraz rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego trwającego ponad 6 mies. (18%). W analizowanej populacji 72,5% pacjentów otrzymywało chemioterapię w niskich dawkach, natomiast pozostali byli leczeni wyłącznie objawowo. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 5,8 miesiąca, odsetek pacjentów przeżywających >6 mies. wynosił 49,1%, natomiast przeżycia 12- i 24-miesięczne to odpowiednio 20,5% i 6,5% [31].

W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów niekwalifikujących się do leczenia intensywnego mediana OS wynosi 3,7–29,3 mies., w zależności od charakterystyki populacji i zastosowanej terapii (Tabela 7) [32–38]. Leczenie o niższej intensywności jest na ogół związane z krótszym przeżyciem całkowitym [32, 34–36]. Wyjątek stanowi badanie Fenaux 2010, w którym mediana OS wynosiła 24,5 mies. dla AZA, należy jednak podkreślić, że analiza ta dotyczyła pacjentów z relatywnie niskim odsetkiem blastów w szpiku kostnym (20–30%) [33]. Postęp w zakresie terapii celowanych przyczynił się do poprawy wyników leczenia, co znajduje odzwierciedlenie m.in. w badaniu AGILE, gdzie mediana OS dla skojarzenia iwosydenibu z azacytydyną osiągnęła 29,3 mies. [38].

Tabela 7.
Przeżycie pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii w badaniach klinicznych

Badanie	Rodzaj leczenia	Mediana OS (mies.)	12.-mies. OS	24.-mies. OS
Burnett 2007 [32]	LDAC	bd	13%	4%
	Hydroksymocznik	bd		
Fenaux 2010 [33]	Azacytydyna	24,5	bd	50,2%
	LDAC	17,0	bd	31,8%
	BSC	13,4	bd	0%
Dombret 2010 [34]	Azacytydyna	5,8–11,2 ^a	30,3–48,5% ^a	bd
	LDAC	6,4	34,0%	bd
	BSC	3,7	18,6%	bd
Kantarjan 2012 [35]	Decytabina	7,7	bd	bd
	BSC / LDAC	5,0	bd	bd
Short 2019 [36]	Decytabina	5,5–6,0 ^b	25%	bd
VIALE-A 2020 [37]	VEN+AZA	14,7	55,8%	36,5%
	AZA	9,6	43,8%	18,3%
AGILE 2025 [38]	IVO+AZA	29,3	62,9%	53,1%
	AZA	7,9	38,3%	17,4%

a) dłuższe OS odnotowywano w grupie pacjentów kwalifikujących się we wstępnej ocenie badacza do leczenia zredukowaną chemioterapią (cytarabina w niskich dawkach, LDAC) niż do wyłącznie leczenia wspomagającego

b) w zależności od schematu leczenia decytabiną: 5-dniowym lub 10-dniowym

2.6. Leczenie

2.6.1. Postępowanie terapeutyczne

Postępowanie terapeutyczne w AML determinowane jest przez stratyfikację ryzyka genetycznego oraz ocenę sprawności klinicznej pacjenta. W ramach leczenia AML wyróżnia się intensywną chemioterapię, terapię pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (chemioterapię o niższej intensywności oraz terapię celowane) oraz leczenie wspomagające.

Intensywna chemioterapia indukująca i konsolidująca

Intensywną chemioterapię stosuje się głównie u chorych <60. r. ż., a także u starszych pacjentów, jeśli charakteryzują się dobrym stanem ogólnym oraz brakiem poważnych schorzeń współistniejących. Tego typu leczenie obejmuje dwie zasadnicze fazy: indukcję oraz konsolidację remisji. Podczas etapu indukcyjnego dąży się do uzyskania całkowitej remisji, co oznacza szybkie i możliwe pełne usunięcie komórek białaczkowych oraz przywrócenie prawidłowego procesu krwiotworzenia. W tym celu wykorzystuje się skojarzoną chemioterapię, najczęściej opartą na antracyklinach (daunorubicynie i/lub idarubicynie) w połączeniu z cytarabiną według schematu 3+7, obejmującego trzydniowe podawanie antracyklin i siedmiodniową terapię cytarabiną. W niektórych przypadkach do leczenia dołącza się kladrybinę, natomiast wykrycie mutacji FLT3 stanowi wskazanie do zastosowania midostauryny. Jeśli uzyskana zostanie jedynie częściowa odpowiedź na leczenie, konieczne jest ponowne

przeprowadzenie cyklu indukcyjnego. Po osiągnięciu remisji wdraża się leczenie konsolidujące, którego zadaniem jest eliminacja minimalnej choroby resztkowej oraz utrwalenie uzyskanego efektu terapeutycznego. Dobór odpowiedniej strategii konsolidacji zależy od wyników badań cytogenetycznych i molekularnych uzyskanych w momencie rozpoznania. W grupie chorych o korzystnym rokowaniu stosuje się zazwyczaj 3–4 cykle wysokodawkowej cytarabiny. Z kolei u pacjentów z innymi kategoriami ryzyka rozważa się przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych — autologiczne w przypadku rokowania pośredniego lub allogeniczne u chorych z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym [1, 12, 24].

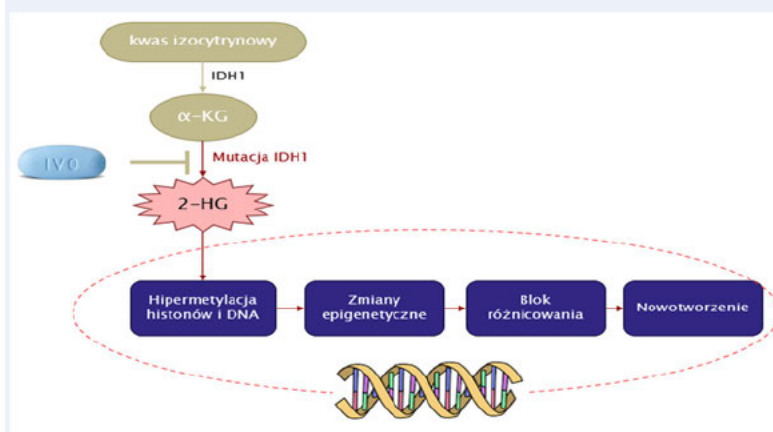
Metody leczenia o mniejszej intensywności

Opcje terapeutyczne dla pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii z powodu zaawansowanego wieku, złego stanu sprawności i obecności chorób towarzyszących ograniczone są do terapii o niskiej intensywności, leczenia wspomagającego lub uczestnictwa w badaniach klinicznych. Do niedawna w ramach terapii o niskiej intensywności stosowano przede wszystkim leki hipometylujące, takie jak azacytydyna i decytabina, lub niskie dawki cytarabiny w monoterapii, przy czym opcje charakteryzowały się ograniczoną skutecznością – wydłużały przeżycie całkowite o kilka miesięcy, przy jednoczesnym niskim odsetku uzyskiwania pełnych remisji umożliwiających przeprowadzenie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [1].

W ostatnich latach coraz większe znaczenie w leczeniu AML zyskują terapie celowane, takie jak iwosydenib, wenetoklaks czy glasdegib, których mechanizm działania opiera się na oddziaływaniu na określone zaburzenia molekularne oraz wybrane szlaki biologiczne istotne w patogenezie choroby. Terapie te wykazują wyższą skuteczność względem wcześniej stosowanych opcji o niskiej intensywności, takich jak azacytydyna czy cytarabina w niskich dawkach (LDAC), a u wybranych pacjentów mogą również stanowić leczenie pomostowe umożliwiające przeprowadzenie allo-HSCT [37, 39]. Szczególne miejsce w tej grupie zajmuje iwosydenib, stanowiący terapię ukierunkowaną na mutację IDH1. W praktyce klinicznej iwosydenib w połączeniu z azacytydyną jest stosowany u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej. Tym samym iwosydenib stanowi przykład leczenia precyzyjnego, przeznaczonego dla ściśle określonej molekularnie populacji chorych [40, 41].

Iwosydenib jest selektywnym inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1. W warunkach patologicznych zmutowany IDH1 przekształca alfa-ketoglutaran (α -KG) w 2-hydroksyglutaran (2-HG), czyli onkometabolit zaburzający prawidłowe różnicowanie komórek i sprzyjający procesowi nowotworzenia zarówno w nowotworach hematologicznych, jak i niehematologicznych. Działanie iwosydenibu polega na hamowaniu aktywności zmutowanego IDH1, co prowadzi do obniżenia stężenia 2-HG i może skutkować przywróceniem prawidłowego dojrzewania komórek (Rysunek 3) [42].

Rysunek 3.
Schemat mechanizmu działania iwosydenibu



α-KG – alfa-ketoglutaran; 2-HG – 2-hydroksyglutaran

Leczenie wspomagające

Leczenie wspomagające wdrażane jest u wszystkich chorych jako uzupełnienie zarówno intensywnej, jak i mniej nasilonej chemioterapii, a u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia przeciwnowotworowego lub terapii hipometylujących może stanowić jedyną możliwą formę postępowania. Zakres takiego leczenia obejmuje między innymi zapobieganie i terapię zakażeń, podawanie czynników wzrostu układu krwiotwórczego oraz transfuzje koncentratu krwinek czerwonych, płytek krwi i świeżo mrożonego osocza. W trakcie terapii przeciwnowotworowej uwzględnia się również działania profilaktyczne przeciw zespołowi rozpadu guza (TLS), a także zapobieganie oraz leczenie nudności i wymiotów [1, 23, 40, 41].

2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia

W ocenie skuteczności terapii AML wykorzystuje się punkty końcowe przede wszystkim związane z przeżyciem pacjenta oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie. Wśród najczęściej ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się m.in.:

- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) definiowane jako czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby po remisji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego, które wystąpiło jako pierwsze;
- Przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.

Wśród najczęściej ocenianych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie znajdują się m.in.:

- Całkowita remisja (CR, *complete remission*);
- Całkowita remisja z niepełną odnową hematologiczną (CRi, *complete remission with incomplete hematologic recovery*);

- Całkowita remisja z częściową odnową hematologiczną (CRh, *complete remission with partial hematologic recovery*);

Ponadto, oceniane są również niezależność od transfuzji (TI, *transfusion independence*), a także minimalna / mierzalna choroba resztkowa (MRD, *minimal / measurable residual disease*).

Do oceny jakości życia pacjentów z nowotworami mogą być wykorzystywane różne kwestionariusze i narzędzia. W przypadku badania rejestracyjnego dla terapii IVO+AZA (AGILE) wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30.

Do raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*), umożliwiające odpowiednią klasyfikację i ujednoliconą nomenklaturę zdarzeń niepożądanych. W głównym badaniu klinicznym dla ocenianej interwencji (AGILE) korzystano z kryteriów CTCAE w wersji 4.03.

2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE

Nowotwory krwi, w tym AML, stanowią poważny problem zdrowotny ze względu na wysoką śmiertelność oraz negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. AML charakteryzując się szybkim postępem prowadzi do występowania uciążliwych objawów, które istotnie pogarszają komfort życia chorych.

W badaniach analizujących jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), najbardziej obciążającymi aspektami były: zmęczenie, ból, duszność, bezsenność, utrata apetytu, trudności finansowe oraz anemia. Pacjenci z aktywną AML wskazywali utratę apetytu oraz zmęczenie jako objawy wywierające najbardziej negatywny wpływ na HRQoL. U pacjentów aktywnie poddawanych leczeniu AML średnie wyniki w fizycznej skali kwestionariusza SF-36 były w ciągu pierwszych sześciu tygodni od rozpoznania niższe o około dwa odchylenia standardowe w porównaniu z normami populacyjnymi, co wskazuje na szybkie i wyraźne pogorszenie HRQoL we wczesnej fazie choroby [43].

OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Pomimo rzadkiego występowania AML, jej wpływ społeczno-ekonomiczny pozostaje znaczący. Wynika to przede wszystkim z wysokich kosztów związanych z diagnostyką oraz leczeniem. Wydatki terapeutyczne różnią się w zależności od zastosowanej strategii leczenia. Jak wynika z analizy Hernlund 2021 koszty były w głównej mierze determinowane przez hospitalizacje, wynikające przede wszystkim z podawania chemioterapii wysokodawkowej oraz leczenia powikłań toksyczności leków [44].

Wśród pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii 6-mies. koszty leczenia z zastosowaniem chemioterapii o zredukowanej intensywności, w przeliczeniu na jednego pacjenta w 2012 r. wyniosły 57 039 USD w Stanach Zjednoczonych oraz 45 854 USD (29 126 GBP) w Wielkiej Brytanii. Dla porównania, sześciomiesięczne koszty najlepszej terapii wspomagającej (BSC) wynosiły odpowiednio 14 014 USD w USA oraz 5 837 USD (3 708 GBP) w Wielkiej Brytanii (Wykres 4). Różnice w poziomie kosztów wynikają z odmiennych struktur systemów opieki zdrowotnej i różnic w praktyce klinicznej. Wielkiej Brytanii transfuzje krwi stanowią 70% kosztów związanych z BSC, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych ich udział wynosi około 15% (Tabela 8). Pomimo niższego kosztu, w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia, zarówno chemioterapia o zredukowanej intensywności, jak i BSC charakteryzują się ograniczoną skutecznością kliniczną, co konsekwencji nie prowadzi do istotnej redukcji obciążenia ekonomicznego w perspektywie społecznej. Istotnym czynnikiem wpływającym na całkowite koszty leczenia pozostaje uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej [45, 46]. Uzyskanie oraz utrzymanie całkowitej odpowiedzi na leczenie jest kluczowe dla zmniejszenia obciążenia ekonomicznego spowodowanego AML, z tego względu zapewnienie pacjentom dostępu do terapii cechujących się wysoką skutecznością jest istotne nie tylko ze względów klinicznych i społecznych, ale również ekonomicznych [45].

Wykres 4.
6-miesięczne koszty leczenia AML w przeliczeniu na pacjenta [45, 46]

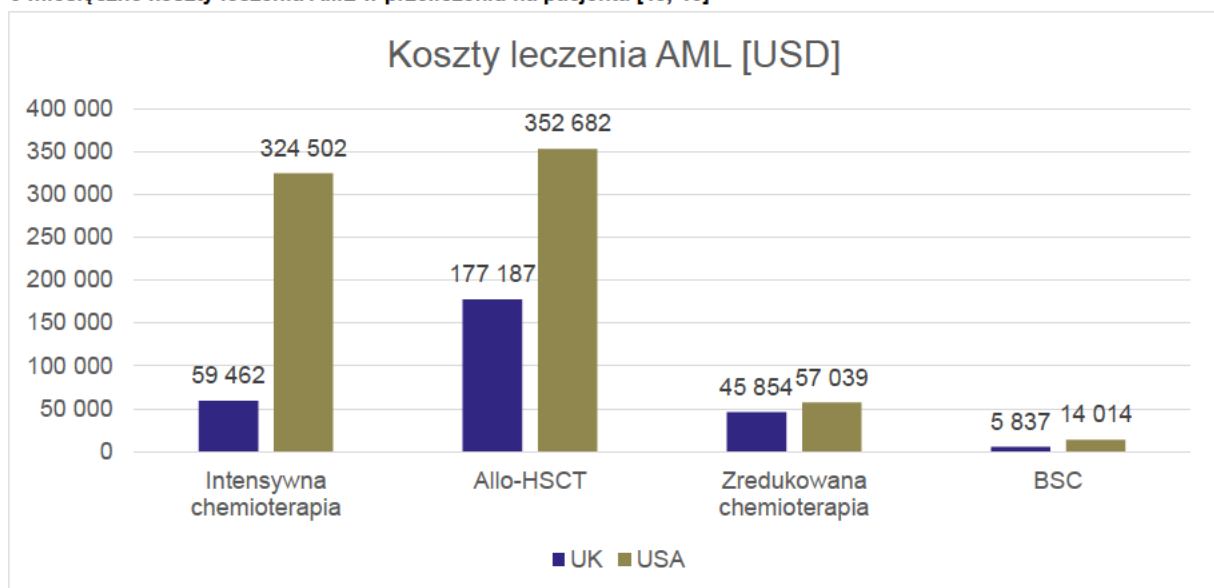


Tabela 8.
Rozkład kosztów zredukowanej chemioterapii i BSC ponoszonych w UK i USA u pacjentów z AML niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii [45]

Rodzaj świadczenia	Zredukowana chemioterapia (% kosztów)		BSC (% kosztów)	
	UK	USA	UK	USA
Transfuzja	9%	4%	13%	70%
Testy monitorujące	1%	10%	29%	5%
Personel medyczny	4%	3%	3%	10%
Leki	86%	83%	55%	15%

Dodatkowo, pogarszająca się jakość życia pacjentów prowadzi do obniżenia aktywności zawodowej, a także co za tym idzie, do zwiększenia obciążenia ekonomicznego, nie tylko dla samych chorych, ale także dla budżetu państwa. Dane polskie dotyczące utraconej produktywności pochodzą ze strony Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Według danych za rok 2024, wydano 3 151 zaświadczeń lekarskich dotyczących absencji chorobowej, obejmujących ponad 48,5 tys. dni absencji chorobowej wśród pacjentów z AML. W samym 2024 r. wydano 108 nowych orzeczeń rentowych, w tym 67 o całkowitej niezdolności do pracy i 20 z powodu niezdolności do samodzielnej egzystencji (Tabela 9) [47].

Tabela 9.
Świadczenia ZUS wydane w 2024 r. pacjentom z rozpoznaniem ICD-10: C92.0 - ostra białaczka szpikowa [47]

Rodzaj świadczenia ZUS		ICD10: C92.0	
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	3 151	
	Liczba dni absencji chorobowej	48 560	
Orzeczenia rentowe	Ogółem	108	
	Pierwszorazowe	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	20
		Całkowita niezdolność do pracy	67
		Częściowa niezdolność do pracy	21
		Ogółem	282
	Ponowne	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	35
		Całkowita niezdolność do pracy	130
		Częściowa niezdolność do pracy	117
		Pierwszorazowe	192
	Świadczenia rehabilitacyjne	Ponowne	78

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego u dorosłych pacjentów z AML przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej oraz organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów, w których przedstawiono zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w AML (Tabela 10). Należy jednak podkreślić, że główne wnioski w niniejszym rozdziale sformułowano przede wszystkim na podstawie najnowszych opracowań (ELN 2022/2024, Onkopedia 2025, ASH 2025, NCCN 2025), ponieważ część starszych dokumentów, w szczególności PTOK 2020 oraz ESMO 2020, nie odzwierciedlają już w pełni aktualnego stanu wiedzy medycznej i zostały one przedstawione głównie w celu zachowania kompletności prezentowanych informacji.

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii indukcyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z mutacją IDH1.

Tabela 10.
Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego	2020	[48]
Wytyczne zagraniczne			
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ostrej białaczce szpikowej	2020	[25]
ELN (European Leukemia Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ostrej białaczce szpikowej	2022 / 2024	[23, 49]
ASH (American Society of Hematology)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w ostrej białaczce szpikowej u pacjentów w podeszłym wieku	2025	[41]
NCCN (National Comprehensive Cancer Center)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ostrej białaczce szpikowej	2025	[40]
Onkopedia (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ostrej białaczce szpikowej	2025	[50]

Cel terapeutyczny i ogólne zasady leczenia

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nadrzędnym celem leczenia AML jest osiągnięcie remisji całkowitej lub częściowej oraz zahamowanie postępu choroby. Istotne pozostaje również wydłużenie całkowitego przeżycia pacjentów, a także poprawa jakości życia (ELN 2022, Onkopedia 2025).

Dobór odpowiedniej strategii terapeutycznej zależy głównie od stanu ogólnego chorego, który determinuje możliwość zastosowania intensywnej chemioterapii. Przy ocenie kondycji pacjenta bierze

się pod uwagę przede wszystkim jego wiek, stan sprawności ogólnej oraz nasilenie chorób współistniejących. Decyzja dotycząca wyboru leczenia ma charakter indywidualny i należy do lekarza posiadającego doświadczenie w terapii AML, przy jednoczesnym uwzględnieniu preferencji pacjenta (ESMO 2020). W praktyce klinicznej istnieje jednak szereg czynników, które często wykluczają zastosowanie leczenia intensywnego. Należą do nich m.in. współistniejące choroby serca, nerek, płuc lub wątroby, zaburzenia psychiczne, a także znaczne pogorszenie sprawności ogólnej (ECOG ≥ 3) oraz wiek > 75 lat (PTOK 2020, ESMO 2020, ELN 2022, Onkopedia 2025).

Niezależnie od wybranej metody leczenia, u wszystkich chorych na AML konieczne jest wdrożenie terapii wspomagającej, która zwiększa szanse przeżycia zarówno w momencie rozpoznania, jak i w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. Obejmuje ona między innymi zapobieganie oraz leczenie zakażeń, przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych oraz świeżo mrożonego osocza. W przypadku stosowania chemioterapii uwzględnia się także leczenie objawowe, takie jak stosowanie leków przeciwwymiotnych, a także profilaktykę TLS (PTOK 2020, ESMO 2020, ELN 2022).

Leczenie pacjentów niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (ASH 2025, NCCN 2025, Onkopedia 2025) wskazują, że u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML oraz z obecnością mutacji IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej preferowane są schematy terapii skojarzonej obejmujące **iwosydenib z azacytydyną** lub **wenetoklaks z azacytydyną** (Tabela 11). Poza ww. schematami większość wytycznych praktyki klinicznej (ASH 2025, NCCN 2026, Onkopedia 2025) wskazuje również na możliwość zastosowania innych opcji, w tym w szczególności terapii skojarzonych: wenetoklaks z decytabiną oraz wenetoklaks z LDAC. W szczególnych sytuacjach klinicznych, gdy zastosowanie powyższych opcji terapeutycznych nie jest możliwe wytyczne przewidują również wykorzystanie wybranych leków w monoterapii, w tym azacytydydy lub decytabiny (u chorych z przeciwwskazaniami do terapii opartych na wenetoklaksie) czy LDAC (w przypadku przeciwwskazań do monoterapii HMA) (Onkopedia 2025, NCCN 2025, ASH 2025). Ponadto niektóre z wytycznych (ELN 2022, NCCN 2025) wskazują także na możliwość zastosowania monoterapii iwosydenibem, przy czym stanowi ona opcję dla pacjentów w bardzo złym stanie ogólnym („*very frail patients*”) lub wskazują na możliwość zastosowania olutasidenibu (NCCN 2025) u chorych niekwalifikujących się do leczenia iwosydenibem. Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się również do leczenia pacjentów z ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi, tj. niekwalifikującymi się nawet do leczenia przeciwbiałaczkowego o niższej intensywności - w tym kontekście jako opcje najlepszej terapii wspomagającej wskazywane są hydroksykarbamid (PTOK 2020, ESMO 2022, ELN 2022, Onkopedia 2025), 6-merkaptopuryna (PTOK 2020, ESMO 2022) oraz melfalan (ESMO 2022).

Podsumowanie

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u dorosłych pacjentów z AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnego leczenia, preferowane są schematy terapeutyczne oparte na lekach celowanych, przede wszystkim iwosydenib z azacytydyną oraz wenetoklaks z azacytydyną,

możliwe jest również zastosowanie innych opcji, np. wenetoklaks z decytabiną lub LDAC. Pozostałe opcje stosowane w monoterapii, mają znaczenie bardziej ograniczone i znajdują zastosowanie głównie w szczególnych sytuacjach klinicznych lub w terapii wspomagającej. W związku z tym w dalszej części analizy jako **potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji, tj. iwosydenibu z azacytydyną, rozważane będą wyłącznie złożone schematy terapeutyczne oparte na terapiach celowanych, tj. wenetoklaks + azacytydyna, wenetoklaks + decytabina oraz wenetoklaks + LDAC**. Pozostałe opcje terapeutyczne zostaną pominięte, ponieważ w warunkach codziennej praktyki klinicznej stosowane są w wybranych sytuacjach klinicznych lub nie stanowią terapii przeciwbiałaczkowych, które oceniana interwencja mogłaby zastąpić.

Tabela 11.
Wytyczne leczenia chorych na AML niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej

Schemat leczenia	PTOK 2020 [48]	ESMO 2020 [25]	ELN 2022 [23]		ASH 2025 [41]		Onkopedia 2025 [50]		NCCN 2025 [40]	
	Ogółem	Ogółem	IDH1	Ogółem	IDH1	Ogółem	IDH1	Ogółem	IDH1	Ogółem*
IVO+AZA			+		++		++		++ (kat.1)	
VEN+AZA		+ (III, B/III,A)		+	++	++	++	++	++ (kat.1)	++ (kat.1)
VEN+DEC		+ (III, B/III,A)		+	++	++	++	++	++ (kat.2A)	++ (kat.2A)
VEN+LDAC		+ (III, A)		+ ^a		+	+	+	+ (kat.2A) ^d	+ (kat.2A) ^d
IVO			+ ^b						+ (kat.2A)	
AZA	+ (IA)	+ (II, B)			+	+	+	+ ^c	+ (kat.2A) ^e	+ (kat.2A) ^e
DEC	+ (IA)	+ (II, B)				+	+	+ ^c	+ (kat.2A) ^e	+ (kat.2A) ^e
LDAC	+ (IB)	+ (III, C/II,B)				+		+ ^a		
Olutasidenib									+ (kat.2B) ^f	
BSC	Hydroksykarbamid	+ ^a (III, C)	+ ^b	+ ^d				+		
	6-merkaptoputyna	+ (IC)	+ ^a (III, C)							
	Melfalan		+ ^a (III, C)							

++ - schemat preferowany; + - schemat zalecany; + - schemat opcjonalny/mający zastosowanie w niektórych sytuacjach klinicznych;

* w zestawieniu wytycznych NCCN 2025 dla populacji niekwalifikującej się do chemioterapii indukcyjnej ogółem, nie uwzględniono terapii rekomendowanych wyłącznie pacjentom BEZ mutacji IDH1 (tj. glazdegib + LDAC, kładrybina + LDAC + VEN, glitertynib ± AZA, enasidenib ± AZA, gemtuzumab, LDAC). Należy zaznaczyć, że opcje te nie podlegają finansowaniu ze środków publicznych w Polsce.

BSC - najlepsza terapia podtrzymująca (*best supportive care*). LDAC – cytarabina w niskich dawkach; IVO – iwosydenib; AZA – azacytydyna; DEC – decytabina; VEN – wenetoklaks

a) u pacjentów, którzy nie mogą otrzymać związków hipometylujących

b) u pacjentów, w bardzo złym stanie ogólnym (*very frail patients*) z nietolerancją leczenia z uwzględnieniem związków hipometylujących

c) jeżeli zastosowanie schematu z VEN nie jest możliwe jako alternatywę można zastosować lek hipometylujący w monoterapii

d) u pacjentów uprzednio poddanych terapii związkami hipometylującymi

e) u pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania VEN

f) u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania schematów preferowanych i niekwalifikujących się do stosowania IVO z powodu wydłużonego QTcF

g) dla pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować żadnej terapii przeciwbiałaczkowej lub nie wyrażają zgody na leczenie

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Poniżej przedstawiono aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce dla terapii wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej jako alternatywne opcje terapeutyczne dla ocenianej interwencji (Rozdz. 3). Szczegółowe informacje nt. statusu rejestracyjnego i refundacyjnego dla rozważanych substancji czynnych przedstawiono w Aneksie (A.1).

Wszystkie alternatywne opcje terapeutyczne wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej są zarejestrowane w Europie do stosowania u chorych na AML. Wyjątek stanowi schemat VEN+LDAC, który nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Europie w tym wskazaniu. W Polsce, w populacji docelowej, ze środków publicznych finansowana jest – obok ocenianej interwencji – terapia skojarzona VEN+AZA, dostępna w ramach PrL B.114. (Tabela 12). Pozostałe opcje terapeutyczne, tj. VEN+DEC oraz VEN+LDAC, nie są obecnie finansowane ze środków publicznych.

Tabela 12.
Podsumowanie statusu refundacyjnego w leczeniu AML [51–53]

Schemat terapeutyczny	Rejestracja w AML ^a	Refundacja w AML	Refundowane preparaty
IVO+AZA	TAK	PrL B.114.	Tibsovo®
		WRL C.69.a/C.69.b	Azacitidine Pharmascience, Azacitidine Sandoz, Azacitidine Mylan, Azacitidine Betapharm, Azacitidine Accord, Azacitidine STADA
VEN+AZA	TAK	PrL B.114.	Venclyxto®
		WRL C.69.a/C.69.b	Azacitidine Pharmascience, Azacitidine Sandoz, Azacitidine Mylan, Azacitidine Betapharm, Azacitidine Accord, Azacitidine STADA
VEN+DEC	TAK	NIE	-
VEN+LDAC	NIE	NIE	-

PrL – Program Lekowy; WRL – Wykaz Leków Refundowanych
a) wszystkich substancji wchodzących w skład schematu

4.2. Rekomendacje finansowe

W ramach niniejszej analizy przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnoszących się do finansowania IVO+AZA we wnioskowanym wskazaniu. W tym celu przeprowadzono przeszukanie stron internetowych agencji krajowej (AOTMiT) oraz zagranicznych tj. Wielkiej Brytanii (SMC, NICE), Francji (HAS), Kanady (CADTH), Australii (PBAC), Niemiec (IQWiG) (Tabela 13).

Do tej pory zasadność finansowania ze środków publicznych terapii IVO+AZA oceniły agencje NICE, SMC, HAS, CADTH oraz IQWiG wydając pozytywne rekomendacje finansowe w populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej intensywnej chemioterapii indukcyjnej. Decyzja o zasadności refundacji opierała się na wynikach skuteczności i bezpieczeństwa IVO+AZA w dostępnych dowodach naukowych, które wskazywały na istotną statystycznie i klinicznie poprawę EFS oraz OS, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści kliniczne dla pacjentów. Wśród przeanalizowanych źródeł jedynie agencja PBAC nie oceniała zasadności finansowania IVO+AZA (Tabela 14).

W warunkach polskich zasadność finansowania terapii IVO+AZA została oceniona z wykorzystaniem innej niż standardowa ścieżki refundacyjnej, tj. w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) finansowanych w ramach Funduszu Medycznego. W marcu 2024 roku AOTMiT umieścił tę terapię na liście technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności [54]. Następnie, w maju 2024 r., Rzecznik Praw Pacjenta skierował do Ministerstwa Zdrowia opinię dotyczącą zasadności włączenia wybranych technologii z wykazu z 15 marca 2024 r. do tej listy, wskazując IVO+AZA jako odpowiednią opcję [55]. W konsekwencji, w czerwcu 2024 r. Ministerstwo Zdrowia umieściło IVO+AZA na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności, a po złożeniu stosownego wniosku przez podmiot odpowiedzialny lek uzyskał pozytywną decyzję refundacyjną i od stycznia 2025 r. jest dostępny w Polsce w ramach Programu Lekowego B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” [53].

Tabela 13.
Rekomendacje finansowe agencji HTA dotyczące iwosydenibu (Tibsovo®)

AOTMiT/MZ	NICE [56]	SMC [57]	HAS [58]	CADTH [59]	PBAC	IQWiG [60, 61]
PR	PR	PR	PR	PR ^a	BR	PR

Stan na 12.05.2026 r.

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja

a) jeśli spełnione są określone warunki

Tabela 14.
Szczegółowe zestawienie odnalezionych rekomendacji finansowych

Agencja HTA	Szczegóły rekomendacji
NICE [56]	• NICE rekomenduje IVO+AZA, jako opcje leczenia u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną AML z mutacją IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do standardowej intensywnej chemioterapii indukcyjnej • Podstawą do wydania pozytywnej rekomendacji były korzyści kliniczne przedstawione w porównaniu pośrednim, w którym wykazano, że terapia IVO+AZA może prowadzić do wydłużenia całkowitego przeżycia pacjentów oraz czasu do pogorszenia choroby w porównaniu z VEN+AZA, który uznawany był za standard postępowania. Ponadto, oszacowania opłacalności kosztowej terapii IVO+AZA mieszczą się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalne.
SMC [57]	• SMC rekomenduje IVO+AZA w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML, z mutacją IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do zastosowania standardowej chemioterapii indukcyjnej • Podstawą do wydania pozytywnej rekomendacji było zapewnienie przez terapię IVO+AZA istotnej poprawy wyników leczenia u pacjentów z AML z mutacją IDH1 niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, w szczególności w postaci wydłużenia OS, EFS oraz zwiększenia ORR, w tym CR. Jednocześnie terapia IVO+AZA odpowiada ona na wysoką, niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej populacji chorych, przy zachowaniu akceptowalnego i możliwego do kontrolowania profilu bezpieczeństwa. • Wyższe koszty nabycia i podawania leków w schemacie IVO+AZA były kompensowane przez niższe koszty wykorzystania zasobów medycznych, w tym niższe koszty hospitalizacji na początku leczenia, transfuzji krwi oraz rutynowego monitorowania.

Agencja HTA	Szczegóły rekomendacji
HAS [58]	• Agencja HAS wydała pozytywną opinię dotyczącą włączenia IVO+AZA, zarówno do szpitalnego wykazu leków, jak i do aptecznego wykazu refundowanych produktów leczniczych w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej • Podstawą do wydania pozytywnej rekomendacji było zapewnienie przez IVO+AZA umiarkowanej dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu z AZA w monoterapii w zakresie odsetka CR, OS, ogólnego profilu bezpieczeństwa, a także ze względu na potrzebę dostępu do leczenia poprawiającego całkowite przeżycie i jakość życia.
CADTH [59]	• Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Przeglądu Leków Onkologicznych zaleca refundację IVO+AZA w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej pod warunkiem spełnienia kryteriów dotyczących braku kwalifikacji do terapii intensywnej oraz zasad prowadzenia terapii. • Rekomendacja wydana została na podstawie wyników badania AGILE, w którym wykazano, że IVO+AZA, w porównaniu z PLC+AZA prowadził do istotnej statystycznie i klinicznie znaczącej poprawy EFS oraz OS, a jego profil bezpieczeństwa był możliwy do kontrolowania, z podobną częstością występowania zdarzeń niepożądanych co przy terapii PLC+AZA. • Ponadto, refundacji udzielono ze względu na wysoką potrzebę opcji terapeutycznych, które poprawiają jakość życia i kontrolę choroby, wydłużają przeżycie oraz oferują dodatkową możliwość leczenia. • Warunkiem refundacji jest, aby całkowity koszt leczenia IVO+AZA nie przekraczał kosztu VEN+AZA
IQWiG [60, 61]	• G-BA wydał decyzję dotyczącą zmiany wytycznych w sprawie leków, włączając IVO+AZA do stosowania u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, u których występuje mutacja IDH1-R132 i którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej • G-BA ocenił, że stosowanie IVO+AZA wiąże się z dodatkowymi korzyściami w porównaniu z terapią alternatywną. Ocena ta została oparta na wynikach badania AGILE, wskazujących na wyraźną przewagę IVO+AZA nad PLC+AZA w zakresie OS. Ponadto, odnotowano korzyść w aspekcie funkcjonowania emocjonalnego oraz nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie ogólnej liczby zdarzeń niepożądanych.

VEN – wenetoklaks; AZA – azacytydyna; IVO – iwosydenib; OS – przeżycie całkowite; IDH1 - dehydrogenaza izocytrynianu 1; AML – ostra białaczka szpikowa; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; EFS – czas przeżycia wolnego od zdarzeń

5. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce została opracowana na podstawie sprawozdań z realizacji programu lekowego B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD10:C92.0)”. Program ten obejmuje: leczenie I linii, leczenie podtrzymujące po terapii indukującej albo indukującej i konsolidującej, a także leczenie II oraz kolejnych linii u pacjentów z AML [53]. Dodatkowo uwzględniono stanowisko AOTMiT zawarte w raporcie z oceny TLI w ramach Funduszu Medycznego na 2024 r. dla produktu leczniczego Tibsovo® w leczeniu AML [62].

Realizacja programu lekowego

W ramach leczenia I linii pacjentom chorym na AML udostępniane są terapie: midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (u pacjentów z mutacją FLT3), gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (bez względu na status mutacji FLT3), VEN w skojarzeniu z AZA (bez względu na status mutacji FLT3) oraz IVO w skojarzeniu z AZA (pacjenci z mutacją IDH1). Zgodnie z kryteriami kwalifikacji aktualnie obowiązującego programu lekowego B.114., dorosłym pacjentom z nowo rozpoznaną AML i mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej w I linii leczenia, udostępnia się terapię IVO w skojarzeniu z AZA (wyłącznie u pacjentów z mutacją IDH1) lub terapię VEN w skojarzeniu z AZA, niezależnie od statusu mutacji. Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono poniżej (Tabela 15) [53].

Program lekowy B.114. został po raz pierwszy uruchomiony w maju 2021 r., natomiast najnowszą terapią włączoną do programu jest skojarzenie IVO+AZA, dostępne od stycznia 2025 r. [53]. Z danych zawartych w raporcie eZdrowie wynika, że w 2025 r. (sprawozdane świadczenie) programem lekowym B.114. objęto łącznie 1348 pacjentów, z czego 955 było leczonych terapią skojarzoną VEN+AZA, 48 pacjentów otrzymywało terapię IVO+AZA, a pozostałych 345 pacjentów otrzymywało inne schematy (Wykres 5) [63].

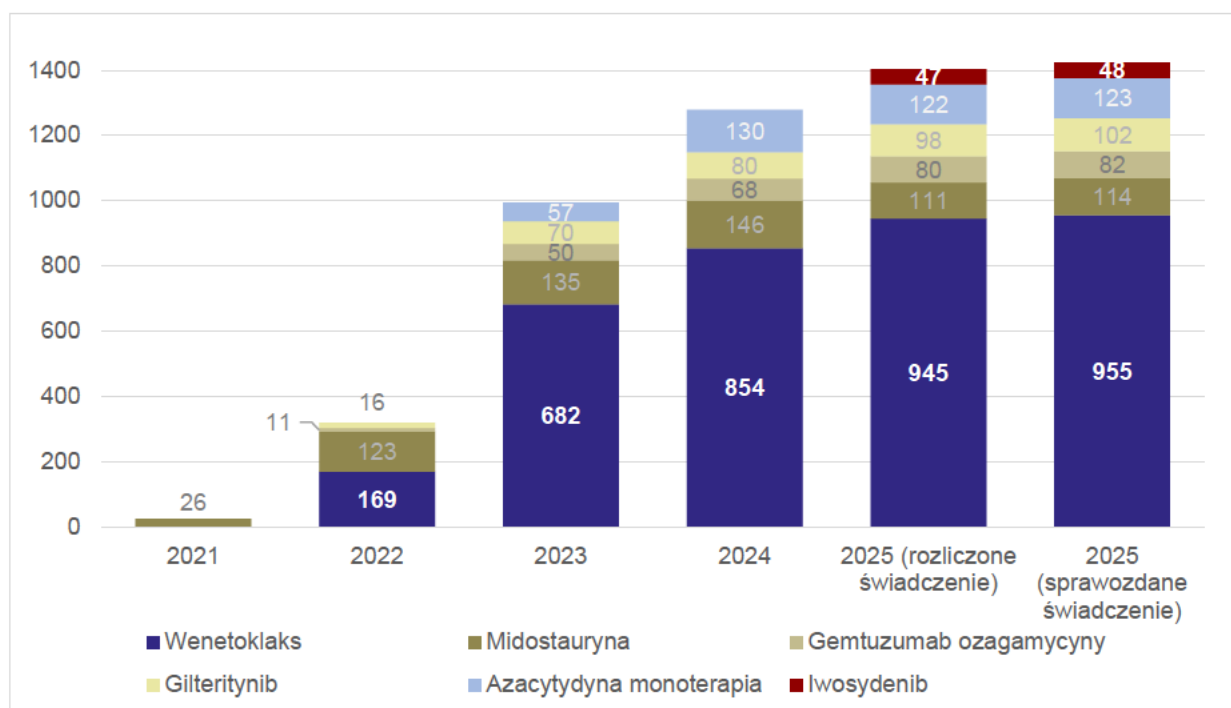
Tabela 15.
Kryteria kwalifikacji PrL B.114 [53]

IVO+AZA	VEN+AZA
- wiek 18 lat i powyżej; - nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa; - brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej (za wyjątkiem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem, przygotowującego pacjenta do leczenia); - udokumentowana obecność mutacji R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1); - niekwalifikowanie się do standardowej chemioterapii indukującej, definiowane jako: - wiek 75 lat i powyżej, lub - wiek 18-74 lat i obecność co najmniej jednego czynnika wymienionego poniżej: - ECOG 2 lub 3 (jeśli ECOG 2 wynika z obecności chorób współistniejących),	- wiek 18 lat i powyżej; - nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa występująca de novo lub wtórna, zdiagnozowana w oparciu o obowiązujące kryteria WHO; - brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej (za wyjątkiem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem, przygotowującego pacjenta do leczenia VEN+AZA); - niekwalifikowanie się do standardowej chemioterapii indukującej, definiowane jako: - wiek 75 lat i powyżej, lub - wiek 18-74 lat i obecność co najmniej jednego czynnika wymienionego poniżej: - ECOG 2 lub 3 (jeśli ECOG 2 wynika z obecności chorób współistniejących),

IVO+AZA	VEN+AZA
ii. wcześniejsza zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia lub frakcja wyrzutowa $\leq 50\%$ lub przewlekła, stabilna dławica piersiowa, iii. zdolność dyfuzji gazów w płucach - DLCO $\leq 65\%$ lub pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa - FEV1 $\leq 65\%$, iv. klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do <45 ml/min, v. umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny $>1,5$ do ≤ 3 ULN, vi. jakiegokolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii w ocenie lekarza prowadzącego.	ii. wcześniejsza zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia lub frakcja wyrzutowa $\leq 50\%$ lub przewlekła, stabilna dławica piersiowa, iii. zdolność dyfuzji gazów w płucach - DLCO $\leq 65\%$ lub pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa - FEV1 $\leq 65\%$, iv. klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do <45 ml/min, v. umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny $>1,5$ do ≤ 3 ULN, 5. jakiegokolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii dające w skali indeksu chorób współistniejących (HCT-CI) ≥ 3 punktów lub w skali oceny podstawowych czynności życia codziennego (ADL) <6 punktów

Wykres 5.

Liczba pacjentów objętych PrL B.114. według zastosowanych substancji [63, 64]



Wykres opracowany na podstawie statystyk NFZ oraz raportu ezdrowie (za 2025 r.)

Stanowisko AOTMiT w ramach oceny TLI

W raporcie AOTMiT dotyczącym oceny technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) dla produktu leczniczego Tibsovo® w leczeniu AML z 2023 r. wskazano, że aktualną praktykę kliniczną w analizowanej populacji stanowi terapia VEN+AZA. W konsekwencji Agencja uznała, że właściwym komparatorem dla ocenianej technologii jest VEN+AZA, stwierdzając, że „opcją terapeutyczną, która powinna stanowić komparator dla ocenianej technologii, jest terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną” (WS.425.5.2023, str. 49) [62].

W świetle powyższych danych należy przyjąć, że terapie IVO+AZA oraz VEN+AZA stanowią obecnie standard postępowania terapeutycznego w analizowanej populacji pacjentów.

6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorem w analizach HTA powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [65, 66].

Wytyczne wskazują, że u dorosłych pacjentów z AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, preferowane są schematy terapeutyczne oparte na terapiach celowanych tj. IVO+AZA (oceniana interwencja) oraz VEN+AZA. Obie terapie złożone podlegają obecnie finansowaniu ze środków publicznych w populacji docelowej w ramach PrL B.114.: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD10:C92.0)” i są stosowane w praktyce klinicznej co potwierdzają sprawozdania z realizacji programu [63]. Również analitycy AOTMiT w raporcie opracowanym na potrzeby oceny TLI wskazali, że opcją terapeutyczną, która powinna stanowić komparator dla ocenianej interwencji jest VEN+AZA [62]. **W konsekwencji za właściwy komparator dla IVO+AZA w analizach HTA należy uznać terapię VEN+AZA, jako aktualnie refundowaną i stosowaną w praktyce klinicznej opcję terapeutyczną w populacji docelowej, stanowiącą postępowanie alternatywne względem IVO+AZA.**

Ponadto, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w populacji docelowej możliwe jest zastosowanie innych opcji terapeutycznych, tj. VEN+DEC oraz VEN+LDAC. Należy jednak wskazać, że terapia VEN+LDAC nie posiada rejestracji ani refundacji w analizowanym wskazaniu, natomiast terapia skojarzona VEN+DEC nie jest finansowana w warunkach polskich. **W związku z tym powyższe schematy nie stanowią odpowiednich komparatorów dla analizowanej interwencji.**

Podsumowując, komparatorem w analizach HTA dla IVO w skojarzeniu z AZA będzie VEN w skojarzeniu z AZA.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

POPULACJA

Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).

INTERWENCJA

Iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

KOMPARATORY

Wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena punktów końcowych związanych z:

- przeżyciem wolnym od zdarzeń,
- przeżyciem całkowitym,
- odpowiedzią na leczenie,
- niezależnością od transfuzji,
- mierzalną chorobą resztkową,
- jakością życia,
- bezpieczeństwem terapii.

METODYKA

- badania randomizowane,
- badania nierandomizowane,
- badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej,
- przeglądy systematyczne,
- badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

8. Charakterystyka ocenianych interwencji i komparatorów

8.1. Iwosydenib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XX62 [42]

MECHANIZM DZIAŁANIA

Iwosydenib jest inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1, który przekształca alfa-ketoglutaran (α -KG) w 2-HG i blokuje różnicowanie komórkowe oraz sprzyja nowotworzeniu zarówno w nowotworach hematologicznych, jak i niehematologicznych. Mechanizm działania IVO poza jego zdolnością do zmniejszania stężenia 2-HG i przywracania różnicowania komórkowego nie jest w pełni poznany we wszystkich wskazaniach [42].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Iwosydenib w skojarzeniu z AZA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, z mutacją w genie kodującym IDH1 R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną [42].

Stosowany jest także w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii [42].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Zalecana dawka to 500 mg IVO (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie IVO należy rozpocząć w 1. cyklu 1. dnia w skojarzeniu z AZA. Zaleca się, aby pacjenci byli leczeni przez co najmniej 6 cykli (28-dniowych). Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia [42].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4 lub dabigatranem, wrodzony zespół wydłużonego odstępu

QT, nagły zgon lub polimorficzna arytmia komorowa w wywiadzie rodzinnym, odstęp QT/QTc wynoszący > 500 ms, niezależnie od metody korygowania [42].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 16.

Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną [42]

Działania niepożądane	
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zespół różnicowania, leukocytoza, małopłytkowość, neutropenia, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, wymioty, ból kończyn, ból stawów, ból pleców, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Leukopenia, neuropatia obwodowa, ból jamy ustnej i gardła

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dotyczące stosowania produktu leczniczego Tibsovo® obejmują m.in.:

- Zespół różnicowania u pacjentów z AML:** zgłaszano wystąpienie zespołu różnicowania, który może zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem, jeśli nie jest leczony. Zespół ten jest związany z szybką proliferacją i różnicowaniem komórek szpiku kostnego, a jego objawy to: niezakaźna leukocytoza, obrzęk obwodowy, gorączka, duszność, wysięk opłucnowy, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie, obrzęk płuc, zapalenie płuc, wysięk osierdziowy, wysypka, zatrzymanie płynów, TLS i zwiększone stężenie kreatyniny. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu różnicowania, zalecić natychmiastowe skontaktowanie się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia oraz konieczność noszenia przez cały czas przy sobie karty ostrzegawczej dla pacjenta. W przypadku wystąpienia zespołu różnicowania, należy podać działające ogólnie kortykosteroidy i rozpocząć monitorowanie hemodynamiczne aż do momentu ustąpienia objawów oraz przez co najmniej 3 dni. Jeśli obserwuje się leukocytozę, należy rozpocząć leczenie hydroksykarbamidem zgodnie ze standardami opieki medycznej oraz wykonać leukaferozę, jeśli jest klinicznie wskazana. Należy zmniejszyć dawki kortykosteroidów i hydroksykarbamidu tylko po ustąpieniu objawów. Objawy zespołu różnicowania mogą nawracać, jeśli przerwanie leczenia kortykosteroidem i/lub hydroksykarbamidem jest przedwczesne. Należy przerwać leczenie IVO, jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymują się dłużej niż 48 godz. po rozpoczęciu stosowania ogólnie działających kortykosteroidów. Leczenie IVO w dawce 500 mg raz na dobę należy wznowić, gdy objawy przedmiotowe i podmiotowe są umiarkowane lub łagodne oraz po poprawie stanu klinicznego pacjenta.
- Wydłużenie odstępu QTc:** podczas leczenia IVO zgłaszano wystąpienie wydłużenia odstępu QTc, w związku z czym przed rozpoczęciem terapii, co najmniej raz w tyg. przez pierwsze 3 tyg. leczenia, a następnie co mies., jeśli odstęp QTc pozostaje ≤ 480 ms, musi być wykonane badanie EKG. Jakikolwiek nieprawidłowości należy niezwłocznie leczyć. W przypadku nasilonych wymiotów i/lub biegunki należy przeprowadzić ocenę nieprawidłowości stężenia elektrolitów w surowicy, zwłaszcza

hipokaliemii i stężenia magnezu. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wydłużenia odstępu QT, jego objawach przedmiotowych i podmiotowych (kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie lub nawet zatrzymanie akcji serca) oraz zalecić natychmiastowy kontakt z lekarzem, jeśli te objawy wystąpią. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstę QTc lub umiarkowanych albo silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc, należy ich unikać, gdy tylko jest to możliwe, podczas leczenia IVO. Pacjentów należy leczyć ostrożnie i dokładnie monitorować wydłużenie odstępu QTc, jeśli stosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe. Badanie EKG należy przeprowadzić przed jednoczesnym zastosowaniem produktów leczniczych, raz w tyg. przez co najmniej 3 tyg. i następnie wtedy, kiedy jest to klinicznie wskazane. Jeśli zastosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 nie można uniknąć, zalecaną dawkę IVO należy zmniejszyć do 250 mg raz na dobę. Jeśli zastosowanie furosemidu (substrat OAT3) jest klinicznie wskazane w celu opamiętania objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu różnicowania, pacjentów należy dokładnie monitorować w celu wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej i wydłużenia odstępu QTc. Podczas leczenia IVO pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zaburzeniami elektrolitowymi należy dokładnie obserwować, okresowo monitorując zapisy EKG i stężenia elektrolitów. Leczenie produktem Tibsovo® należy trwale przerwać, jeśli u pacjentów wystąpi wydłużony odstę QTc z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zagrażającej życiu arytmii. Iwosydenib należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stężeniem albumin poniżej normy lub z niedowagą.

- **Ciężkie zaburzenia czynności nerek:** nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności IVO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wartość eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc.). Produkt Tibsovo® należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować.
- **Zaburzenia czynności wątroby:** nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności IVO u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B i C w skali Childa-Pugha). Produkt Tibsovo® należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie monitorować.
- **Substraty CYP3A4:** IVO indukuje CYP3A4 i dlatego może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty CYP3A4. Pacjentów należy monitorować pod kątem utraty skuteczności przeciwgrzybiczej, jeśli nie można uniknąć stosowania itraconazolu lub ketokonazolu.
- **Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja:** przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo® kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy, a podczas terapii powinny unikać zajścia w ciążę. Podczas leczenia IVO i przez co najmniej 1 mies. po przyjęciu ostatniej dawki kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, a w związku ze zmniejszaniem ogólnoustrojowego stężenia hormonalnych środków antykoncepcyjnych przez IVO zaleca się jednoczesne stosowanie mechanicznej metody zapobiegania ciąży.

- **Nietolerancja laktozy:** Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować IVO ponieważ zawiera laktozę.
- **Zawartość sodu:** produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu” [42].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tibsovo® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego 4.05.2023 r. [42]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [67].

STATUS REFUNDACYJNY

Aktualnie produkt leczniczy Tibsovo® jest refundowany w leczeniu AML w ramach programu lekowego B.114 [53].

PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Tibsovo® (Les Laboratoires Servier) – dawka 250 mg

8.2. Wenetoklaks

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki przeciwnowotworowe; kod ATC: L01XX52 [68]

MECHANIZM DZIAŁANIA

Wenetoklaks jest silnie działającym selektywnym inhibitorem antyapoptotycznego białka Bcl-2. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej, aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. Ponadto w badaniach nieklinicznych VEN wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2 [68].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Wenetoklaks w skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii [68].

Wenetoklaks stosuje się także:

- w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową;
- w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii;
- w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się;
- w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B [68].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Wenetoklaks w terapii skojarzonej ze związkiem hipometylującym (AZA lub DEC) podaje się w 28-dniowych cyklach. Docelowa dawka VEN w przypadku skojarzenia ze związkiem hipometylującym wynosi 400 mg. Dawkę należy zwiększać stopniowo przez 3 kolejne dni, zgodnie ze schematem podawania przedstawionymi w tabeli poniżej (Tabela 17). Po osiągnięciu dawki docelowej, leczenie należy kontynuować do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W razie potrzeby dawkowanie VEN można przerwać w celu leczenia toksyczności hematologicznej i przywrócenia prawidłowej morfologii krwi [68].

Tabela 17.
Schemat zwiększania dawki VEN u pacjentów z AML [68]

Dzień	Dawka dobową VEN
1	100 mg
2	200 mg
3	400 mg

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny [68].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 18.
Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych VEN w skojarzeniu z AZA/DEC [68]

Działania niepożądane	
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
zapalenie płuc, posocznica, zakażenie dróg moczowych, neutropenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, małopłytkowość, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia,	TLS, zapalenie pęcherzyka żółciowego/kamica żółciowa

Działania niepożądane	
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
zawroty głowy/omdlenie, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, krwotok, duszność, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, ból stawów, uczucie zmęczenia, astenia, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dotyczące stosowania produktu leczniczego Venclyxto obejmują m.in.:

- TLS:** VEN może powodować szybką redukcję masy guza, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia TLS, szczególnie na początku leczenia oraz w fazie miareczkowania dawki. Zaburzenia elektrolitowe wskazujące na TLS mogą pojawić się już w ciągu 6–8 godzin po podaniu pierwszej dawki lub po jej zwiększeniu; zgłaszano także przypadki TLS, w tym śmiertelne, po pojedynczej dawce 20 mg. Ryzyko TLS zależy od wielu czynników, w tym chorób współistniejących (zwłaszcza zaburzeń czynności nerek), masy guza oraz splenomegalii. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić ocenę ryzyka oraz zastosować odpowiednią profilaktykę, obejmującą nawodnienie, leczenie przeciwhiperurykemiczne i monitorowanie parametrów biochemicznych. W przypadku zwiększonego ryzyka konieczne może być intensywniejsze postępowanie, w tym hospitalizacja lub czasowe przerwanie leczenia. Jednoczesne stosowanie VEN z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, a także inhibitorami P-gp lub BCRP, zwiększa ekspozycję na lek i może nasilać ryzyko TLS, szczególnie w początkowej fazie terapii
- Neutropenia i zakażenia:** Ciężka neutropenia często występuje również u pacjentów z AML już przed rozpoczęciem leczenia i może się nasilać podczas terapii VEN, szczególnie w skojarzeniu z lekami hipometylującymi, a także nawracać w kolejnych cyklach. W trakcie leczenia zaleca się regularne monitorowanie morfologii krwi. U pacjentów z ciężką neutropenią konieczne może być czasowe przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Zgłaszano także ciężkie zakażenia, w tym posocznice zakończoną zgonem. Wymagane jest ścisłe monitorowanie objawów zakażenia, a w przypadku ich wystąpienia niezwłoczne wdrożenie odpowiedniego leczenia, w tym terapii przeciwdrobnoustrojowej, modyfikacji dawkowania VEN oraz w uzasadnionych przypadkach, zastosowanie czynnika wzrostu granulocytów (np. G-CSF).
- Immunizacja:** Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności immunizacji żywymi atenuowanymi szczepionkami podczas leczenia i po leczeniu VEN. Żywych szczepionek nie należy podawać podczas leczenia i po jego zakończeniu aż do czasu odbudowy komórek B.
- Induktory CYP3A:** Podawanie w skojarzeniu induktorów CYP3A4 może doprowadzić do zmniejszenia ekspozycji na VEN i w konsekwencji ryzyka braku skuteczności. Należy unikać stosowania VEN jednocześnie z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4.
- Kobiety w wieku rozrodczym:** Kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas przyjmowania VEN stosować wysoce skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

- **Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” [68].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Venclyxto® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego 5 grudnia 2016 r. [68]. Wenetoklaks w skojarzeniu z lekiem hipometylującym w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii został zarejestrowany 19 maja 2021 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [67].

STATUS REFUNDACYJNY

Aktualnie produkt leczniczy Venclyxto refundowany jest w leczeniu AML w ramach programu lekowego B.114 [53].

PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Venclyxto® (Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG) – dawka 10 mg, 50 mg, 100 mg [52].

8.3. Azacytydyna

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Lek przeciwnowotworowy, analogi pirymidyn; kod ATC: L01BC07

MECHANIZM DZIAŁANIA

Azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez różne mechanizmy, które obejmują m.in. działanie cytotoksycznie wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym oraz hipometylację DNA. Cytotoksyczność AZA przejawia się w procesach takich jak: zahamowanie syntezy białek, RNA i DNA, oraz aktywacja szlaków odpowiedzi w wyniku uszkodzenia DNA. Z kolei włączenie AZA do DNA zmienionych nowotworowo komórek powoduje dezaktywację metylotransferaz, która prowadzi do hipometylacji DNA, skutkującej przywróceniem ekspresji genów zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego, różnicowanie oraz ukierunkowanie na szlak programowanej śmierci komórkowej.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Azacytydyna wskazana jest do leczenia dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych z AML z 20–30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO oraz z AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO [69–74].

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

- zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS, *International Prognostic Scoring System*),
- przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10–29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej [69–74].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Azacytydyna stosowana jest w schemacie 75 mg/m² p. c. podawana podskórnie codziennie, przez 7 dni. Pełen cykl leczenia obejmuje 28-dni, w tym trwający 21 dni okres odpoczynku. Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyści, lub do progresji choroby [69–74].

Azacytydyny nie należy podawać zamiennie z AZA podawaną doustnie ze względu na różnice w ekspozycji, zalecenia dotyczące dawki i schematu dawkowania. Zaleca się fachowemu personelowi medycznemu sprawdzenie nazwy produktu leczniczego, dawki oraz drogi podania [69–74].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby, karmienie piersią [69–74].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 19.
Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych azacytydyną

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

a) Zgłaszano rzadkie przypadki śmiertelne.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dotyczące stosowania produktu leczniczego Azacitidine betapharm obejmują m.in.:

- **Toksyczność hematologiczna:** leczenie AZA jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii, szczególnie w czasie pierwszych 2 cykli. Należy wykonywać pełną morfologię krwi, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, co najmniej przed każdym cyklem leczenia. Po podaniu zalecanej dawki dla pierwszego cyklu, należy obniżyć dawkę dla następnych cykli lub opóźnić jej podanie w oparciu o wartości nadiru i odpowiedź hematologiczną. Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał epizody gorączkowe. Pacjenci i lekarze powinni być również poinstruowani, by zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.
- **Niewydolność wątroby:** nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby, natomiast u pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem z powodu choroby przerzutowej, zgłaszano występowanie postępującej choroby wątroby prowadzącej do śpiączki wątrobowej i śmierci podczas leczenia AZA, w szczególności u pacjentów z początkowym stężeniem albuminy w surowicy < 30 g/l. Azacytydyna jest przeciwwskazana dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby.
- **Niewydolność nerek:** Zaburzenia czynności nerek od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy aż po niewydolność nerek i śmierć, były zgłaszane u pacjentów leczonych dożylnie AZA w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego obniżenia stężenia dwuwęglanów w surowicy (< 20 mmol/l) lub wzrostów stężenia kreatyniny w surowicy lub BUN, należy zmniejszyć dawkę lub opóźnić podanie leku. Należy poinstruować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali pracownikom służby zdrowia wystąpienie skąpomoczu i bezmocz. Chociaż nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych między pacjentami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z niewydolnością nerek, należy ściśle obserwować pacjentów z niewydolnością nerek w celu wykrycia toksyczności, ponieważ AZA i/lub jej metabolity są wydalone głównie przez nerki.
- **Testy laboratoryjne:** przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz dwuwęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia.
- **Choroby serca i płuc:** pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca lub chorobą płuc w wywiadzie, byli wykluczeni z głównych badań rejestracyjnych i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności AZA u tych pacjentów. Najnowsze dane z badań klinicznych u pacjentów z chorobami serca i płuc w wywiadzie wykazały istotne zwiększenie częstości zdarzeń dotyczących serca związanych ze stosowaniem AZA, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności przy przepisywaniu AZA tym pacjentom. Przed oraz w trakcie leczenia należy rozważyć przeprowadzenie oceny wydolności krążeniowo-oddechowego.

- **Martwicze zapalenie powięzi:** u pacjentów leczonych AZA zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym przypadki zakończone zgonem. U pacjentów, u których wystąpi martwicze zapalenie powięzi należy przerwać podawanie AZA oraz bezzwłocznie wdrożyć właściwe leczenie.
- **TLS:** ryzyko dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być starannie monitorowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

STATUS REJESTRACYJNY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 20.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających azacytydyne

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Dawka	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data przedłużenia pozwolenia	Ref.
Azacitidine Pharmascience	Pharmascience International Limited	25 mg/ml	31.03.2021 r.	-	[69]
Azacitidine Sandoz	SANDOZ GMBH	100 mg (25 mg/ml)	21.07.2020 r.	-	[70]
Azacitidine Mylan	Mylan Pharmaceuticals Limited	25 mg/ml	27.03.2020 r.	29.11.2024 r.	[71]
Azacitidine Betapharm	Betapharm Arzneimittel GmbH	25 mg/ml	24.03.2020 r.	-	[72]
Azacitidine Accord	Accord Healthcare S.L.U	25 mg/ml	13.02.2020 r.	-	[73]
Azacitidine STADA	STADA Arzneimittel AG	25 mg/ml	21.09.2021 r.	-	[74]

W tabeli przedstawiono jedynie opcje refundowane w Polsce i stosowane w analizowanym wskazaniu.

STATUS REFUNDACYJNY

Produkty lecznicze Azacitidine Pharmascience, Azacitidine Sandoz, Azacitidine Mylan, Azacitidine Betapharm, Azacitidine Accord oraz Azacitidine STADA są obecnie finansowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu AML w ramach katalogu chemioterapii (C.69.a/C.69.b). Leki wydawane są bezpłatnie.

- tures%2C%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (27.1.2026).
23. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, et al. (2022) Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140(12):1345–1377.
 24. Robak T, Warzocha K. *Hematologia*. Gdańsk 2016.
 25. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C. (2020) Wytyczne ESMO. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 31(6):697–712.
 26. Dhakal P, Shostrom V, Al-Kadhimi Z, Maness LJ, Gundabolu K, Bhatt VR. (2020) Usefulness of Charlson comorbidity index (CCI) to predict early mortality and overall survival (OS) in acute myeloid leukemia (AML). *JCO* 38(15_suppl):e19129–e19129.
 27. Zhou K-G, Jiang L-J, Shang Z, Wang J, Huang L, Zhou J-F. (2012) Potential application of *IDH1* and *IDH2* mutations as prognostic indicators in non-promyelocytic acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma* 53(12):2423–2429.
 28. Xu Q, Li Y, Lv N, Jing Y, Xu Y, Li Y, Li W, Yao Z, Chen X, Huang S, Wang L, Li Y, Yu L. (2017) Correlation Between Isocitrate Dehydrogenase Gene Aberrations and Prognosis of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Cancer Research* 23(15):4511–4522.
 29. Jian-Hua Feng, Xiao-Ping Guo, Yuan-Yuan Chen, Zhu-Jun Wang, Yu-Ping Cheng, Yong-Min Tang. (2012) Prognostic significance of *IDH1* mutations in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Am J Blood Res* 2(4):254–264.
 30. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby KE. (2015) The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study. *BMC Cancer* 15:850.
 31. Latagliata R, Bongarzone V, Carmosino I, Mengarelli A, Breccia M, Borza PA, D'Andrea M, D'Elia GM, Mecarocci S, Morano SG, Petti MC, Mandelli F, Alimena G. (2006) Acute myelogenous leukemia in elderly patients not eligible for intensive chemotherapy: the dark side of the moon. *Annals of Oncology* 17(2):281–285.
 32. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, Wheatley K, On behalf of the National Cancer Research Institute Haematological Oncology Study Group Adult Leukemia Working Party. (2007) A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 109(6):1114–1124.
 33. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, et al. (2010) Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 28(4):562–569.
 34. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, et al. (2015) International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 126(3):291–299.
 35. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau J-P, Chou W-C, Buckstein R, Cermak J, Kuo C-Y, Oriol A, Ravandi F, Faderl S, Delaunay J, et al. (2012) Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *JCO* 30(21):2670–2677.
 36. Short NJ, Kantarjian HM, Loghavi S, Huang X, Qiao W, Borthakur G, Kadia TM, Daver N, Ohanian M, Dinardo CD, Estrov Z, Kanagal-Shamanna R, Maiti A, Benton CB, Bose P, et al. (2019) Treatment with a 5-day versus a 10-day schedule of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a randomised phase 2 trial. *The Lancet Haematology* 6(1):e29–e37.
 37. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, et al. (2020) Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 383(7):617–629.
 38. Montesinos P, Marchione DM, Recher C, Heuser M, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Riva M, Calado RT, Schuh AC, Yeh S-P, Tron AE, Hui J, Gianolio DA, Choe S, et al. (2025) Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed *IDH1*-mutated AML. *Blood Advances* 9(20):5177–5189.
 39. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh S-P, Daigle SR, Hui J, Zhang V, Pandya SS, Gianolio DA, et al. (2021) AGILE: A Global, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ivosidenib + Azacitidine Versus Placebo + Azacitidine in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with an *IDH1* Mutation. *Blood* 138(Supplement 1):697–697.
 40. (2026) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Myeloid Leukemia. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf (31.3.2026).

41. Sekeres MA, Mattison RJ, Artz AS, Baer MR, Chua CC, Demichelis-Gomez R, Egan PC, Fletcher L, Foucar CE, Garcia JS, Gilberto L, Gómez-De León A, Lancet JE, Loh KP, Malcovati L, et al. (2026) American Society of Hematology 2025 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Advances* 10(6):1897–1928.
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tibsovo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf (3.2.2026).
43. Korol EE, Wang S, Johnston K, Ravandi-Kashani F, Levis M, Nooten F van. (2017) Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. *Oncol Ther* 5(1):1–16.
44. Hernlund E, Redig J, Paulsson B, Rangert Derolf Å, Höglund M, Vertuani S, Juliusson G. (2021) Socioeconomic cost of AML in Sweden—A population-based study using multiple nation-wide registers. *eJHaem* 2(3):385–393.
45. Zeidan AM, Mahmoud D, Kucmin-Bemelmans IT, Alleman CJ, Hensen M, Skikne B, Smith BD. (2016) Economic burden associated with acute myeloid leukemia treatment. *Expert Review of Hematology* 9(1):79–89.
46. Bosshard R, O'Reilly K, Ralston S, Chadda S, Cork D. (2018) Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Treatment Reviews* 69:224–232.
47. Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (30.1.2026).
48. (2020) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego - Ostra białaczka szpikowa. PTOK Dostęp: <https://ptok.pl/artukul/110-ostra-bialaczka-szpikowa> (22.1.2026).
49. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, Craddock C, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, et al. (2024) Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood* 144(21):2169–2173.
50. Röllig et al. (2025) Acute myeloid leukemia (AML). Onkopedia Dostęp: <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/acute-myeloid-leukemia-aml/@@guideline/html/index.html> (30.3.2026).
51. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Dostęp: <https://urpl.gov.pl/> (30.4.2024).
52. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
53. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r> (19.6.2026).
54. AOTMiT. Wykaz TLI 2024. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/tli/8376-wykaz-tli-2024> (31.3.2026).
55. (2024) Opinia RPP w sprawie wykazu TLI 2024. Dostęp: www.gov.pl/attachment/7162d9f2-52d3-4d5a-be6b-7608440bc95c (31.3.2026).
56. NICE. (2024) Technology appraisal guidance - Ivosidenib with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia with an IDH1 R132 mutation. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta979> (23.1.2026).
57. SMC. (2024) Ivosidenib (Tibsovo®). Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivosidenib-tibsovo-full-smc2615/> (23.1.2026).
58. HAS. Avis sur les Médicaments: TIBSOVO (ivosidenib) - Leucémie aigüe myéloïde (LAM). Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3467526/fr/tibsovo-ivosidenib-leucemie-aigue-myeloide-lam (23.1.2026).
59. CADTH. Reimbursement Recommendation Ivosidenib (Tibsovo). Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0349_Final_Recommendation.pdf (23.1.2026).
60. G-BA. (2024) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin). Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6410/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_BAnz.pdf (23.1.2026).
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023) Ivosidenib (akute myeloische Leukämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. IQWiG Dostęp: <https://www.iqwig.de/projekte/g23-16.html> (23.1.2026).
62. AOTMiT. (2024) Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024 Nr: WS.425.5.2023. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%205%202023%20TLI%20Tibsovo%20AML%20BIP_REOPTR.pdf (23.1.2026).
63. Raport eZdrowie - liczba pacjentów oraz wartość refundacji leków w ramach programu lekowego w 2025 r. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/liczba-pacjentow-koszty-wszystkie-programy-lekowe> (1.4.2026).
64. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (6.5.2026).
65. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją

i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> (5.2.2024).

66. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (17.5.2017).
67. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>.
68. Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf (2.2.2026).
69. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azacitidine Pharmascience. Dostęp: <https://leksykon.com.pl/baza-chpl/a/azacitidine-pharmascience-proszek-do-sporzadzania-zawiesiny-do-wstrzykiwan-25-mg-ml-chpl.pdf> (3.2.2026).
70. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azacitidine Sandoz. Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41580/characteristic> (3.2.2026).
71. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azacitidine Mylan. Dostęp: www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/azacitidine-mylan-epar-product-information_pl.pdf (3.2.2026).
72. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azacitidine betapharm. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240125161777/anx_161777_pl.pdf (3.2.2026).
73. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azacitidine Accord. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220429155499/anx_155499_pl.pdf (3.2.2026).
74. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azacitidine STADA. Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42141/characteristic> (3.2.2026).

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Podział AML wg WHO (5. edycja) [3]	8
Tabela 2.	Szacowane 3- i 5-letnie przeżycia całkowite u chorych z AML w zależności od grupy wiekowej [8]	12
Tabela 3.	Badania wykorzystywane w diagnostyce AML [1, 22, 23]	15
Tabela 4.	Klasyfikacja ryzyka genetycznego wg ELN 2022 [23]	17
Tabela 5.	Skala prognostyczna dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową powyżej 60. roku życia [24]	17
Tabela 6.	Wpływ chorób współistniejących na śmiertelność u pacjentów z AML [30]	18
Tabela 7.	Przeżycie pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii w badaniach klinicznych	19
Tabela 8.	Rozkład kosztów zredukowanej chemioterapii i BSC ponoszonych w UK i USA u pacjentów z AML niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii [45]	23
Tabela 9.	Świadczenia ZUS wydane w 2024 r. pacjentom z rozpoznaniem ICD-10: C92.0 - ostra białaczka szpikowa [47]	24
Tabela 10.	Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej	25
Tabela 11.	Wytyczne leczenia chorych na AML niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej	28
Tabela 12.	Podsumowanie statusu refundacyjnego w leczeniu AML [51–53]	29
Tabela 13.	Rekomendacje finansowe agencji HTA dotyczące iwosydenibu (Tibsovo®)	30
Tabela 14.	Szczegółowe zestawienie odnalezionych rekomendacji finansowych	30
Tabela 15.	Kryteria kwalifikacji PrL B.114 [53]	32
Tabela 16.	Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną [42]	37
Tabela 17.	Schemat zwiększania dawki VEN u pacjentów z AML [68]	40
Tabela 18.	Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych VEN w skojarzeniu z AZA/DEC [68]	40
Tabela 19.	Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych azacytydyną	43
Tabela 20.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających azacytydyne	45
Tabela 21.	Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych stosowanych w leczeniu AML w Polsce [51–53]	51

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Hipoteza „dwóch uderzeń” w AML [19]	13
Rysunek 2.	Czynniki prognostyczne związane z pacjentem	16
Rysunek 3.	Schemat mechanizmu działania iwosydenibu	21

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Odsetek nowych przypadków AML wg grup wiekowych na podstawie danych z SEER [5]	10
Wykres 2.	Odsetek zgonów związanych z AML wg grup wiekowych na podstawie danych z SEER [5]	10
Wykres 3.	Rozkład podtypów białaczek w 2022 r. [9]	11
Wykres 4.	6-miesięczne koszty leczenia AML w przeliczeniu na pacjenta [45, 46]	23
Wykres 5.	Liczba pacjentów objętych PrL B.114. według zastosowanych substancji [63, 64]	33

Aneks A. Dodatkowe informacje

A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 21.
Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych stosowanych w leczeniu AML w Polsce [51–53]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne AML	Postać farmaceutyczna / dawka preparatu	Refundacja w AML	KD	Poziom odpłatności
Iwosydenib	Tibsovo®	W skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją w genie kodującym IDH1 R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną	tabletki powlekane / 250 mg	TAK (PrL B.114.)	Rpz	B
Wenetoklaks	Venclyxto®	W skojarzeniu z lekiem hipometylującym w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.	tabletki powlekane / 10 mg, 50 mg, 100 mg	TAK (PrL B.114.)	Rpz	B
Azacytydyna ^a	Azacitidine Pharmascience	Wskazana w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych z AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO lub AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO	proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań / 25 mg/ml	TAK (WRL C.69.a, C.69.b)	Rpz	B
	Azacitidine Sandoz					
	Azacitidine Mylan					
	Azacitidine Betapharm					
	Azacitidine Accord					
	Azacitidine STADA					
Decytabina	Dacogen®	Wskazany do leczenia pacjentów dorosłych w wieku co najmniej 65 lat z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny AML, zgodnie z klasyfikacją WHO, którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii.	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji / 50 mg (5mg/ml)	NIE	Rpz	100%
LDAC	Alexan®	Może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym ostrych białaczek szpikowych	roztwór do infuzji / 20 mg/ml, 50 mg/ml	TAK (WRL C.14.)	Lz	B

Stan na 01.04.2026 r.; Status refundacyjny i rejestracyjny zaktualizowano 19.06.2026 r. z uwagi na publikację Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano zmian w powyższym zakresie, dlatego przedstawione informacje pozostają aktualne również na lipiec 2026 r. Dla substancji refundowanych wymieniono jedynie produkty lecznicze podlegające refundacji. B – bezpłatnie, KD – kategoria dostępności; Lz – produkt leczniczy stosowany w lecznictwie zamkniętym; Rpz – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza; WRL – Wykaz Leków Refundowanych; a) W tabeli wymieniono jedynie preparaty mające zastosowanie w analizowanym wskazaniu