



**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu
lekowego B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową
(ICD-10: C92.0) dotyczących zastosowania substancji czynnej:
wenetoklaks**

we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- 1) leczenie 1. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej,
- 2) leczenie od 2. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową,
- 3) leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka

Opracowanie nr: OTOW.415.1.2026

Data ukończenia: 9 lipca 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG., Accord Healthcare S.L.U.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Accord Healthcare S.L.U) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG., Accord Healthcare S.L.U).

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESIs	zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AML	ostra białaczka szpikowa
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
alloHSCt	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych krwiotwórczych
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AZA	azacytydyna
bd	brak danych
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
CRi	remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. <i>complete remission with incomplete recovery</i>)
CRp	odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją płytek
CZN	cena zbytu netto
DOR	czas trwania odpowiedzi
DLI	infuzja limfocytów dawcy
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FLAG	schemat fludarabina, cytarabina, G-CSF)
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
G-CFS	czynnik wzrostu granulocytów
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HMA	leki hipometylujące (ang. <i>hypomethylating agents</i>)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
IQR	rozstęp międzykwartylowy
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	wszyscy pacjenci po randomizacji (ang. <i>intention to treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2026 r. poz. 612 z późn. zm.)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NE	nieszacowane
NR	Brak remisji
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi

OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	progresja choroby
PFS	przeżycie wolne od progresji
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PR	Odpowiedź częściowa
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R/R	nawrotowa/oporna choroba
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	stabilizacja choroby
TEAE	zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461, z późn. zm.)
WEN	wenetoklaks
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
Kluczowe informacje i wnioski	6
1. Podstawowe informacje o zleceniu	13
2. Przedmiot i historia zlecenia	14
2.1. Korespondencja w sprawie	14
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	14
3. Problem decyzyjny	19
3.1. Problem zdrowotny	19
3.2. Liczebność populacji	19
3.3. Charakterystyka wnioskowanej technologii	21
3.4. Przegląd rekomendacji klinicznych i finansowych	21
3.4.1. Przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych	21
3.4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
3.5. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.6. Alternatywne technologie medyczne	38
4. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	40
4.1. Opis metodyki	40
4.2. Opis badań włączonych do przeglądu	40
4.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	48
4.3.1. Analiza skuteczności	48
4.3.2. Analiza bezpieczeństwa	55
4.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	59
4.3.4. Ograniczenia analizy klinicznej	59
4.3.5. Podsumowanie wyników odnalezionych dowodów naukowych	61
5. Wpływ na budżet płatnika	63
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	63
5.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	63
5.2.1. Założenia	63
5.2.2. Dane wejściowe	64
5.3. Wyniki	67
5.4. Ograniczenia analizy	69
6. Uwagi do programu lekowego	71
7. Piśmiennictwo	72
8. Załączniki	74
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	74

Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) pismem znak PLR2.4506.7.2025.1.PR (data wpływu do AOTMiT: 15.06.2026 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian zapisów programu lekowego B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” o zapisy dotyczące zastosowania substancji czynnej wenetoklaks w poniższych wskazaniach pozarejestacyjnych:

- leczenie 1. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej,
- leczenie od 2. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową,
- leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka.

W piśmie zlecającym zawarto prośbę o ocenę *populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.114., jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu opisanych w załączniku modyfikacji – dla każdego z ww. wskazań pozarejestacyjnych oddzielnie.*

Do zlecenia dołączono korespondencję prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, w której ekspert zwrócił się do MZ z prośbą o wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”, dzięki którym będzie możliwe finansowanie *terapii w tych szczególnie trudnych do leczenia grupach pacjentów pediatrycznych zgodnie z aktualną wiedzą.*

Problem zdrowotny

Ostre białaczki są najczęstszymi nowotworami wieku dziecięcego i stanowią ok. 26% wszystkich nowotworów w tej populacji. Najczęściej diagnozowana jest ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), która stanowi 80% wszystkich białaczek rozpoznawanych u dzieci. Natomiast ostra białaczka nieлимfoblastyczna szpikowa (ANLL-AML) występuje w około 15% przypadków. Wczesne objawy białaczek u dzieci nie są charakterystyczne, często imitują objawy chorób wieku dziecięcego, dlatego mogą być przeoczone i zbagatelizowane. Opóźniają tym samym rozpoznanie i przyczyniają się do gorszych wyników leczenia. Do najczęstszych niespecyficznych objawów zaliczamy: gorączkę niewiadomego pochodzenia, osłabienie, utratę apetytu i bóle kostno-stawowe. Rokowanie w AML jest gorsze niż w ALL, a długoletnie remisje bez nawrotów występują tylko u około połowy pacjentów.

Ocena ryzyka oporności na leczenie i ryzyka nawrotu opiera się na charakterystyce cytogenetycznej i molekularnej. Do grupy niekorzystnego rokowania zalicza się również: AML związane z wcześniejszym leczeniem (chemio- i/lub radioterapia), AML poprzedzone MDS oraz postaci pierwotnie odporne z długim czasem do uzyskania remisji (powtarzana indukcja). Wyleczalność AML u dzieci sięga 60–70%, ale zależy od typu choroby i odpowiedzi na leczenie. Odsetek ponad 5-letnich przeżyć u dzieci z AML w Polsce wzrósł z poniżej 10% przed 1983 r. do 65% w 2015 r. Obecność nacieków białaczkowych poza szpikiem kostnym pogarsza rokowanie i wpływa na dobór leczenia. Rokowanie pogarsza również oporność białaczki na standardową chemioterapię.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów wytycznych: Międzynarodowy Konsensus Ekspertów z 2026 r.; Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 r.; Kowalczyk 2018; Shimony 2025 (USA); Ciotti 2022 (Włochy).

Jedynie wytyczne Konsensusu Ekspertów z 2026 r. oraz Kowalczyk 2018 (Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci) odnoszą się wprost do populacji pacjentów pediatrycznych

w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML). Pozostałe publikacje (PTOK 2020, Shimony 2025, Ciotii 2022) mają charakter ogólny lub odnoszą się do populacji pacjentów poniżej 60 r. ż.

Konsensus Ekspertów 2026 dotyczy leczenia AML u pacjentów pediatrycznych i wskazuje, że wenetoklaks m.in. z azacytydyną (z infuzją limfocytów dawcy (DLI) lub bez DLI) jest jedną z najbardziej obiecujących strategii leczenia nawrotowej lub odpornej AML, natomiast w leczeniu podtrzymującym u pacjentów po allo-HSCT dowody na jego skuteczność są obecnie ograniczone a optymalny czas terapii nie jest znany. Ponadto wenetoklaks mimo wyjątkowej skuteczności i zatwierdzenia przez organy regulacyjne dla dorosłych z nowo zdiagnozowaną AML oraz obiecujących danych u pacjentów pediatrycznych z nawrotową/oporną AML nie jest zatwierdzony do stosowania u dzieci.

Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci (Kowalczyk 2018) nie odnoszą się do stosowania wenetoklaksu w leczeniu AML. Wytyczne mają charakter ogólny i wskazują, że leczenie przeciwnowotworowe pacjentów z białaczkami zależy od typu białaczki i grupy rokowniczej. Dzieci z rozpoznaniem poszczególnych typów białaczki na podstawie specyficznych czynników ryzyka kwalifikowane są do terapeutycznych grup ryzyka według obowiązujących aktualnie programów terapeutycznych. Leczenie obejmuje: chemioterapię, immunoterapię, radioterapię, przeszczepienie szpiku kostnego i leczenie wspomagające. Leczenie wspomagające prowadzone jest według standardów postępowania leczenia wspomagającego w chorobach nowotworowych.

Ponadto wytyczne Kowalczyk 2018 wskazują, że w przypadku wystąpienia wznowy albo progresji choroby stosowane jest leczenie w miejscu leczenia pierwszej linii, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami. W leczeniu drugiej lub trzeciej linii stosowane jest leczenie przeciwnowotworowe dostosowane indywidualnie do stanu zdrowia pacjenta zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej. W przypadku nowych terapii ratujących życie z zastosowaniem niezarejestrowanych leków niezbędna jest opinia konsylium powołanego przez Konsultanta Krajowego.

Rekomendacje finansowe

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych, które odnosiłyby się do stosowania wenetoklaksu w populacji pacjentów pediatrycznych. Odnaleziono natomiast 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (ZN 2021, HAS 2021, SMC 2022, NCPE 2023, NICE 2022, CADTH 2021 - pozytywna warunkowa) dotyczących stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną lub środkiem hipometylującym (głównie azacytydyną) w populacji osób dorosłych:

- z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii;
- jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej;
- z AML w wieku 75 lat i więcej, lub u których występują choroby współistniejące uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej.

Ponadto, na stronie NICE odnaleziono informację, że ocena wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu AML przed i po alloHSTC u dzieci i dorosłych obecnie jest zawieszona z uwagi na informację przekazaną od wnioskodawcy, że nie procedują już wniosku w tym wskazaniu¹.

Na stronie walijskiej agencji AWMSG zamieszczono informację, że wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną może być zastosowany w leczeniu nawrotu/opornej AML u dorosłych po co najmniej jednej linii intensywnej chemioterapii przed lub po alloHSCT jako alternatywa dla intensywnej chemioterapii².

Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano 2 opinie eksperckie od: Konsultanta Krajowego prof. dr. hab. n. med. Jana Styczyńskiego oraz Konsultanta Wojewódzkiego dr. hab. n. med. Radosława Chabera.

Prof. dr. hab. n. med. Jan Styczyński w swojej opinii zaznaczył, że *Aktualnie stosowane metody (intensywna chemioterapia) leczenia w wyszczególnionych w programie podgrupach pacjentów z dziecięcą AML mogą wiązać się z bardzo wysokim ryzykiem braku odpowiedzi na leczenie lub nawrotu choroby, a także zwiększać ryzyko zagrażających życiu powikłań. (...)*

Wenetoklaks nie jest zarejestrowany u dzieci w leczeniu AML, jednak coraz więcej opublikowanych danych potwierdza jego bezpieczeństwo i skuteczność również w tej grupie pacjentów (nowo zdiagnozowana AM –

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11581> (data dostępu: 07.07.2026 r.)

² <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/one-wales-medicines-process/ow-decisions/venetoclax-with-azacitidine-for-relapsed-refractory-acute-myeloid-leukaemia/> (data dostępu: 07.07.2026 r.)

przypis analityka). U tych pacjentów połączenie wenetoklaksu i azacytydyny powinno doprowadzić do uzyskania remisji przy znacznie mniejszej toksyczności i umożliwić przeprowadzenie dalszego etapu leczenia (alloHSCT) w dobrym stanie ogólnym. (...)

U części dzieci z oporną na leczenie lub nawrotową AML, w tym dzieci z tAML nieodpowiadającą na pierwszą indukację oraz oporną lub nawrotową AML nieodpowiadającą na ponowną indukację, (...) kluczowym elementem terapii jest przeszczepienie komórek krwiotwórczych (HSCT). Zastosowanie wysoce toksycznego leczenia przez HSCT, powoduje istotny wzrost ryzyka zagrażających życiu powikłań HSCT, co dodatkowo znacznie pogarsza rokowanie. U tych pacjentów połączenie wenetoklaksu i azacytydyny powinno doprowadzić do uzyskania remisji przy znacznie mniejszej toksyczności i umożliwić alloHSCT w dobrym stanie ogólnym. (...)

Wysokie ryzyko nawrotu po HSCT obserwuje się u dzieci i młodzieży z AML i bardzo złym rokowaniem genetycznym (...) a także u pacjentów z wysokim poziomem MRD przed HSCT ($\geq 10^{-3}$), dodatnim wynikiem MRD po HSCT i zmniejszającym się chimeryzmem, a także pacjentów po drugiej HSCT. U tych pacjentów, uzasadnieniem terapii podtrzymującej wenetoklaksem/azacytydyną (co najmniej 3 elementy) jest zapobieganie nawrotom po HSCT. Kilka badań z udziałem dorosłych wykazało korzyści z tego schematu leczenia.

Z kolei dr hab. n. med. Radosław Chaber zaznacza, że Poszerzenie zakresu wskazań w ramach PL B.114 należy uznać za klinicznie uzasadnione, przy czym siła uzasadnienia jest największa dla populacji od 2. linii leczenia oraz dla chorych z bardzo wysokim ryzykiem biologicznym. W pediatrycznej AML wenetoklaks nie stanowi jeszcze standardu rejestracyjnego, ale narastają wiarygodne dane kliniczne wskazujące na istotną aktywność przeciwnowotworową w skojarzeniu z azacytydyną, zwłaszcza jako leczenie pomostowe do HSCT i u chorych z nawrotem/opornością. (...)

Dostępne badania pediatryczne dla leczenia pierwszej linii są nadal ograniczone, ale wyniki są zachęcające (...). Nie są to jeszcze dane wystarczające do uznania za rutynowy standard wszystkich nowo rozpoznanych chorych, ale są wystarczające dla populacji szczególnie trudnej – niekwalifikującej się do intensywnego leczenia. Wytyczne pediatryczne AML nadal opierają leczenie 1. linii przede wszystkim na intensywnej chemioterapii z kwalifikacją do HSCT według ryzyka; dlatego proponowane wskazanie należy traktować jako rozwiązanie dla sytuacji wyjątkowych, zgodne z logiką aktualnego projektu PL B.114 i z kierunkiem rozwoju terapii spersonalizowanej. (...)

W populacji dzieci z AML od 2. linii leczenia (wczesna wznova po HSCT, druga wznova, oporność na leczenie 2. linii lub AML po leczeniu cytotoksycznym oporna na 1. linię) rokowanie jest bardzo niekorzystne, a możliwości terapeutyczne ograniczone. Najlepsze dane pediatryczne dotyczą właśnie tej populacji. (...) W mojej ocenie właśnie w tym wskazaniu wenetoklaks + azacytydyna może realnie poprawić dostęp do skutecznego leczenia pomostowego i zwiększyć odsetek chorych doprowadzanych do kolejnego HSCT lub trwałej kontroli choroby. Refundacja wydaje się więc wyraźnie uzasadniona klinicznie. (...)

Wskazanie po HSCT u chorych bardzo wysokiego ryzyka (niekorzystna genetyka, $MRD \geq 10^{-3}$ przed HSCT, dodatnie MRD po HSCT, spadek chimeryzmu, drugi HSCT) jest biologicznie i klinicznie racjonalne, ponieważ właśnie ta grupa ma najwyższe ryzyko wznowy po transplantacji. Bezpośrednich danych pediatrycznych dla połączenia wenetoklaks + azacytydyna po HSCT jest mniej niż dla r/r AML, jednak literatura z lat 2025–2026 wskazuje, że strategie maintenance/pre-emptive post-HSCT z użyciem HMA ± wenetoklaks są wykonalne i potencjalnie poprawiają przeżycie oraz zmniejszają ryzyko nawrotu, szczególnie u chorych MRD-dodatnich. Jest to zgodne z coraz szerszym stosowaniem leczenia podtrzymującego/pre-emptive w praktyce transplantacyjnej. Warunkiem powodzenia jest ściśle monitorowanie MRD/chimeryzmu, zakażeń, cytopenii, interakcji z azolami oraz kwalifikacja wyłącznie w ośrodkach z doświadczeniem transplantacyjnym i hematoonkologicznym pediatrycznym.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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.³ we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 3 miesięcy do 18 lat) w ramach katalogu chemioterapii refundacji podlegają następujące substancje czynne: bleomycyna; busulfan; cisplatyna; karboplatyna; kladrybina; pozakonazol (u dzieci do 18 roku życia m.in. w nawrocie ostrej białaczki szpikowej); cyklofosfamid; cytarabina; dakarbazyna;

³ Obwieszczenie MZ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r> (dostęp: 30.06.2026).

doksorubicyna; epirubicyna; etopozyd; fludarabina; hydroksykarbamid ifosfamid; melfalan; merkaptopuryna; metotreksat; pegaspargaza; tioguanina; winkrystyna.

Zgodnie z aktualną treścią programu lekowego B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” obecnie u pacjentów pediatrycznych refundowany jest gemtuzumab ozogamycyny (w 1. linii leczenia w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (bez względu na status mutacji FLT3) - w wieku 15 lat i powyżej). Niemniej prof. Styczyński w swojej opinii zaznaczył, że *Finansowanie dla pacjentów w wieku 15- 18 lat jest dostępne w ramach programu lekowego, ale wyłącznie ze schematem chemioterapii przeznaczonym dla pacjentów dorosłych, niemających zastosowania u dzieci, co wyklucza możliwość finansowania go w tej grupie wiekowej, możliwe jedynie wykorzystanie środków charytatywnych.*

Jednocześnie z opinii ankietowanych ekspertów wynika, że aktualnie we wnioskowanych wskazaniach stosuje się najlepsze leczenie wspomagające / leczenie paliatywne / intensywną terapię ratunkową / standardowe schematy CHT lub azacytydynę.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Populację docelową w ramach analizy klinicznej stanowią:

- 1) pacjenci pediatryczni w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej (I linia leczenia);
- 2) pacjenci pediatryczni w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową (leczenie od 2. linii);
- 3) pacjenci pediatryczni z ostrą białaczką szpikową po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono publikacje, w których analizowane populacje nie były jednorodne, tzn.: w ramach badań analizowano szerokie spektrum populacji (obejmujące wszystkie wnioskowane wskazania) od pacjentów m.in.: z nowo zdiagnozowaną AML czy też AML oporną na leczenie / po HSCT:

- Arora 2026 – retrospektywna, jednośrodkowa analiza oceniająca skuteczność kliniczną skojarzenia wenetoklaksu i azacytydyny jako terapii pomostowej przed przeszczepem w przypadku nawrotowej lub opornej na leczenie/po allo HSCT ostrej białaczki szpikowej u dzieci;
- Arcourt 2026 – retrospektywna, wielośrodkowa analiza oceniająca skuteczność kliniczną wenetoklaksu i azacytydyny u dzieci z pierwotną lub wtórną, wielokrotnie nawracającą/oporną na leczenie/po alloHSCT ostrą białaczką szpikową;
- Karol 2024 – badanie I. fazy, open-label oceniające skuteczność wenetoklaksu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w populacji dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie/po alloHSCT ostrą białaczką szpikową;
- LeBlanc 2024 – oceniające skuteczność leczenia środkami hipometylującymi i wenetoklaksem u nowo zdiagnozowanych dzieci, młodzieży i dorosłych z ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do standardowej terapii oraz u pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie/po alloHSCT;
- Wen 2024 – ocena wskaźnika remisji, toksyczność i farmakokinetyka schematów indukcyjnych opartych na wenetoklaksie u dzieci z nieleczoną ostrą białaczką szpikową;
- Winters 2020 – ocena skuteczności wenetoklaksu i azacytydyny w leczeniu zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej u pacjentów pediatrycznych.

Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, obejmującą opcje terapeutyczne stosowane w warunkach polskich, stąd przedstawione wyniki z powyższych publikacji odnoszą się tylko do pacjentów leczonych WEN+AZA.

Podsumowanie wyników odnalezionych dowodów naukowych

Pacjenci pediatryczni w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujący się do standardowej chemioterapii indukującej (I linia leczenia)

W większości odnalezionych publikacji nie analizowano odrębnie dzieci z noworozpoznaną AML niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii (Wen 2024), lecz włączano do badań heterogenne grupy pacjentów, obejmujące zarówno chorych z nowo rozpoznaną AML, jak i pacjentów z nawrotową/oporną chorobą lub po HSCT (Arcourt 2026, LeBlanc 2024, Winters 2020). Włączone do analizy badania oraz wnioski ich autorów wskazują jednak, że skojarzenie wenetoklaksu z azacytydyną może prowadzić do uzyskania wysokich odsetków remisji oraz MRD-. W badaniach pacjenci z nowo rozpoznaną AML leczeni HMA+WEN lub WEN+AZA uzyskiwali odsetki remisji (CR/CRi od 21 do 73%),. W badaniu LeBlanc 2024 dwuletnie przeżycie całkowite osiągnęło 75% pacjentów, natomiast mediana EFS u nowo zdiagnozowanych pacjentów wyniosła 38,2 mies. W Arcourt 2026 mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 6,1 miesiąca (95%

CI: 3,7–10,1). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) u 10 pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR) lub remisję z niepełną odpowiedzią (CRi) w trakcie terapii WEN+AZA, wyniosła 20 miesięcy (95% CI: 7,63–39,5).

W zakresie oceny bezpieczeństwa najczęściej obserwowano hematologiczne zdarzenia niepożądane, przede wszystkim neutropenię, małopłytkowość, niedokrwistość oraz gorączkę neutropeniczną. Często występowały również zakażenia oraz działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka).

Dostępne dane sugerują potencjalną skuteczność terapii WEN+AZA u pacjentów pediatrycznych z AML, jednak nie pozwalają na wyodrębnienie efektu leczenia oraz oceny bezpieczeństwa wyłącznie u chorych z nowo rozpoznaną AML niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej.

Pacjenci pediatryczni w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową (leczenie od 2. linii)

Wyniki przedstawione w opisanych badaniach (Arora 2026, Arcourt 2026, Karol 2024, LeBlanc 2024, Winters 2020) wykazały, że leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną lub innymi substancjami z grupy leków hipometylujących (decytabina) pozwala uzyskać znaczące odsetki remisji, umożliwiając następnie przeprowadzenie przeszczepu HSCT. Leczenie skojarzeniem WEN+AZA umożliwiało uzyskanie remisji u części chorych i stanowiło pomost do przeprowadzenia allo-HSCT poprzez zwiększenie odsetka uzyskiwanych remisji i odpowiedzi MRD-ujemnych.

Należy jednak podkreślić, że skuteczność WEN+AZA była zróżnicowana pomiędzy badaniami – od wysokich odsetków odpowiedzi w części analiz (57%-67%) do bardziej umiarkowanych wyników (26,3%). Największe korzyści obserwowano u chorych, u których uzyskanie odpowiedzi umożliwiało wykonanie przeszczepienia komórek krwiotwórczych. W badaniu Arora 2026 2-letni odsetek OS dla całej kohorty wyniósł 28,6% oraz 57,1% dla pacjentów poddanych HSCT. Wszyscy pacjenci, którzy uzyskali CR/CRi, zostali poddani allo-HSCT. W badaniu LeBlanc 2024 mediana OS w populacji nawrotowej/opornej AML wyniosła 24,7 miesiąca, a 2-letni odsetek OS 54,5%. Mediana EFS wyniosła 11 miesięcy. W badaniu Karol 2024 mediana OS wyniosła 3,5 miesiąca. Natomiast w ramach długoterminowej obserwacji w badaniu Arcourt 2026 mediana OS wyniosła 6,1 miesiąca dla całej kohorty.

W zakresie analizy bezpieczeństwa najczęściej odnotowywano hematologiczne działania niepożądane, zwłaszcza neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość oraz cytopenię 3–4 stopnia nasilenia. Odnotowywano również występowanie gorączki neutropenicznej i zakażenia, w tym bakteriemie, sepsę oraz zakażenia grzybicze. W części badań obserwowano także objawy ze strony przewodu pokarmowego, zaburzenia metaboliczne oraz lisę guza. Mimo wysokiej częstości ciężkich zdarzeń hematologicznych, profil bezpieczeństwa uznawano za przewidywalny i zgodny z doświadczeniami dotyczącymi leczenia dorosłych chorych na AML. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Pacjenci pediatryczni z ostrą białaczką szpikową po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka

W badaniach włączonych do analizy klinicznej (Arora 2026, Arcourt 2026, Karol 2024, LeBlanc 2024, Winters 2020) uczestniczyli pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, jednak wyniki nie były raportowane odrębnie dla tej populacji. Można jednak na ich podstawie wnioskować, że leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną może prowadzić do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej i remisji umożliwiającej dalsze leczenie transplantacyjne. Wyniki badań wskazują, że zastosowanie WEN+AZA po HSCT może przyczyniać się do utrzymania remisji oraz ograniczenia ryzyka nawrotu u wybranych pacjentów obciążonych bardzo niekorzystnym rokowaniem. W części badań obserwowano długotrwałe remisje i przeżycia, jednak uzyskane wyniki pochodzą także od pacjentów nawrotowych i nowo zdiagnozowanych.

Profil bezpieczeństwa WEN+AZA był zbliżony do obserwowanego w pozostałych populacjach. Najczęściej występowały hematologiczne działania niepożądane (cytopenie, neutropenia, małopłytkowość) oraz powikłania infekcyjne, w tym gorączka neutropeniczna i zakażenia wymagające hospitalizacji.

Główne ograniczenia analizy

Odnalezione dowody naukowe charakteryzują się niską jakością (badania retrospektywne, jednoośrodkowe, opisy serii przypadków). Przez retrospektywny charakter badań istnieje potencjalny *risk of bias*, ponadto w niektórych publikacjach nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączenia i/lub wyłączenia pacjentów z badania (Arora 2026, Arcourt 2026, Wen 2024, Le Blanc 2024 i Winters 2020).

Jako główne ich ograniczenie należy wskazać brak grupy kontrolnej odpowiadającej aktualnie stosowanym terapiom w Polsce. Część badań włączonych do niniejszej analizy było badaniami jednoramiennymi lub badaniami z grupami równoległymi, a pozostałe badane interwencje stanowiły terapie aktualnie

nierefundowane w Polsce w populacji pediatrycznej (m.in.: wenetoklaks w monoterapii, czy skojarzenie wenetoklaksu z decytabiną czy cytarabiną w niskich lub wysokich dawkach).

Ponadto należy podkreślić, że populacje pacjentów w badaniach włączonych do poniższej analizy klinicznej były zróżnicowane, obejmowały heterogeniczną populację zarówno nowo zdiagnozowanych pacjentów jak i z nawrotem/opornością na leczenie / po alloHSCT), a także pod względem profilów mutacji genowych.

Szczegółowy opis ograniczeń dowodów naukowych zidentyfikowane przez analityków Agencji oraz ograniczenia i wnioski wskazane przez autorów publikacji przedstawiono w rozdz. 594.3.4.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Porównano dwa scenariusze:

- 1) istniejący, w którym u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do ukończenia 18 roku życia we wnioskowanych wskazaniach nie jest refundowany wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, a we wnioskowanej populacji stosuje się najlepsze leczenie wspomagające / leczenie paliatywne lub azacytydynę;
- 2) nowy, w którym u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do ukończenia 18 roku życia we wnioskowanych wskazaniach stosowany jest wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. Dodatkowo, w 1. dniu każdego cyklu 1-3 wskazane jest podanie dokanałowe cytarabiny i metotreksatu w dawkach zależnych od wieku.

Przyjęto, że 1 cykl leczenia trwa 28 dni. Na podstawie zapisów zaproponowanego programu lekowego dla populacji w 1. linii oraz 2. i kolejnych liniach leczenia obliczenia wykonano dla 2 cykli leczenia, natomiast dla pacjentów po HSCT z AML z grupy bardzo wysokiego ryzyka - dla 3 cykli leczenia.

Wielkość populacji docelowej oszacowana na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych (wartość średnia) wyniosła 7 pacjentów w ramach 1. linii leczenia oraz po 8 pacjentów w ramach 2. i kolejnych linii / po HSCT z grupy bardzo wysokiego ryzyka (scenariusz podstawowy). Ponadto w niniejszej analizie uwzględniono dodatkowo scenariusze min/max oszacowań populacji.

W oszacowaniach uwzględniono koszty ocenianej technologii (wenetoklaksu – produkt leczniczy Venclyxto, w skojarzeniu z azacytydyną – produkt leczniczy Azacitidine Accord), koszty komparatorów, koszty podania leków (hospitalizacji pacjentów), koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

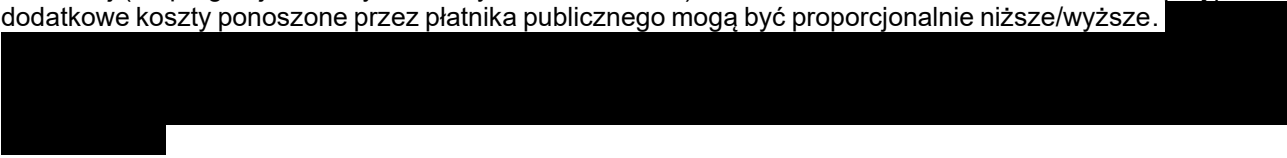
Wyniki wariantu podstawowego wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do 18 lat, spowoduje wzrost wydatków płatnika we wszystkich ocenianych populacjach (tj. w ramach 1. linii leczenia; w ramach 2. i kolejnych linii leczenia oraz u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka) względem przyjętych komparatorów, tj.:

- względem AZA w monoterapii:
 - o o ok. ██████████ 184 964,406 PLN ██████████ w ramach 1. linii leczenia (oszacowania dla 2 cykli 28-dniowych);
 - o o ok. ██████████ 223 711,740 PLN ██████████ w ramach 2. i kolejnych linii leczenia (oszacowania dla 2 cykli 28-dniowych);
 - o o ok. ██████████ 335 567,610 PLN ██████████ u pacjentów po HSCT z AML z grupy bardzo wysokiego ryzyka (oszacowania dla 3 cykli 28-dniowych);
- względem opieki terminalnej:
 - o o ok. ██████████ 157 981,541 PLN ██████████ w ramach 1. linii leczenia (oszacowania dla 2 cykli 28-dniowych);
 - o o ok. ██████████ 192 874,180 PLN ██████████ w ramach 2. i kolejnych linii leczenia (oszacowania dla 2 cykli 28-dniowych);
 - o o ok. ██████████ 289 311,270 PLN ██████████ u pacjentów po HSCT z AML z grupy bardzo wysokiego ryzyka (oszacowania dla 3 cykli 28-dniowych);

Również w przyjętych wariantach minimalnym i maksymalnym zaobserwowano wzrost wydatków płatnika dla wszystkich trzech populacji.

Jako główne ograniczenia analizy należy wymienić oszacowania populacji docelowej w analizie podstawowej oparte na podstawie opinii 2 ekspertów klinicznych. Szacunki ekspertów były zbieżne (wszyscy oszacowali populację docelową na 3–10 pacjentów rocznie). Do oszacowań w wariantach podstawowym przyjęto wartość

średnią ze wskazanych przez ekspertów. Ponadto, wyniki BIA przetestowano dodatkowo w scenariuszach: minimalnym/maksymalnym (wg najniższego/najwyższego oszacowania ekspertów). Odnalezione dane epidemiologicznie obejmują szerszą populację niż oceniana i nie pozwalają na jej określenie, dlatego nie uwzględniono ich przy szacowaniu populacji. W analizie przyjęto, że leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną będzie trwało 2 cykle leczenia w 1. linii leczenia AML / 2. i kolejnych liniach leczenia AML oraz 3 cykle leczenia dla pacjentów po HSCT z AML z grupy bardzo wysokiego ryzyka. Należy zauważyć, że w proponowanym programie lekowym leczenie wenetoklasem w skojarzeniu z azacytydyną może trwać krócej, lub dłużej (do progresji choroby lub toksyczności leczenia) w zależności od wskazania, a w takim przypadku dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego mogą być proporcjonalnie niższe/wyższe.



Szczegółowy opis ograniczeń odnoszących się do analizy wpływu na budżet przedstawiono w rozdz. 5.4. niniejszego opracowania.

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT
i znak pisma zlecającego

15.06.2026 r.
PLR2.4506.7.2025.1.PR

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” dotyczących zastosowania substancji czynnej: wenetoklaks we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- leczenie 1. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej,
- leczenie od 2. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową,
- leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- leczenie 1. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej,
- leczenie od 2. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową,
- leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) pismem znak PLR2.4506.7.2025.1.PR (data wpływu do AOTMiT: 15.06.2026 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian zapisów programu lekowego B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” o zapisy dotyczące zastosowania substancji czynnej wenetoklaks w poniższych wskazaniach pozarejestacyjnych:

- leczenie 1. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej,
- leczenie od 2. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową,
- leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka.

W piśmie zlecającym zawarto prośbę o ocenę *populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.114., jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu opisanych w załączniku modyfikacji – dla każdego z ww. wskazań pozarejestacyjnych oddzielnie.*

Do zlecenia dołączono korespondencję prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, w której ekspert zwrócił się do MZ z prośbą o wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”, dzięki którym będzie możliwe finansowanie *terapii w tych szczególnie trudnych do leczenia grupach pacjentów pediatrycznych zgodnie z aktualną wiedzą.*

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Zgodnie z aktualnym programem lekowym B.114 Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0) obecnie u pacjentów pediatrycznych refundowany jest gemtuzumab ozogamycyny (w 1. linii leczenia w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (bez względu na status mutacji FLT3) - w wieku 15 lat i powyżej). Niemniej prof. Styczyński w swojej opinii zaznaczył, że *Finansowanie dla pacjentów w wieku 15-18 lat jest dostępne w ramach programu lekowego, ale wyłącznie ze schematem chemioterapii przeznaczonym dla pacjentów dorosłych, niemających zastosowania u dzieci, co wyklucza możliwość finansowania GO w tej grupie wiekowej, możliwe jedynie wykorzystanie środków charytatywnych.* Powyższe znajduje również potwierdzenie w zapisach ChPL Vyxeos⁴ (daunorubicyna i cytarabina), z których wynika, że substancje te są zarejestrowane do stosowania *u dorosłych w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (ang. therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC).*

Zgodnie z pismem zlecającym MZ oraz materiałami dołączonymi do zlecenia (korespondencja z prof. dr hab. n. med. Janem Styczyńskim, Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) proponowana zmiana ma polegać na rozszerzeniu programu o wprowadzenie refundacji skojarzenia subst. czynnej wenetoklaks z azacytydyną w populacjach pacjentów:

- pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej – 1. linia leczenia;
- pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową – od 2. linii leczenia;

⁴ChPL Vyxeos https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823141901/anx_141901_pl.pdf (data dostępu: 06.07.2026 r.)

- po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 mies. z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka.

W tabeli poniżej przedstawiono proponowane dodatkowe zapisy w programie lekowym B.114 uwzględniające wnioskowane zmiany.

Tabela 1. Proponowane dodatkowe zapisy programu lekowego B.B114 Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W ramach programu lekowego chorym na ostrą białaczkę szpikową udostępnia się poniższe terapie (...): w 1. linii leczenia: (...) - leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (pediatryczni (...) pacjenci bez względu na status mutacji FLT3), (...) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka: - leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (pacjenci do ukończenia 18. roku życia); w 2. i kolejnych liniach leczenia: - leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną ((pacjenci do ukończenia 18. roku życia). 1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. lub 1.3. lub 1.4. lub 1.5.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji - zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa; - brak zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; - brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią (u kobiet w wieku rozrodczym); - zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (dotyczy pacjentów w wieku rozrodczym); - nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne ekspertów European LeukemiaNet (w przypadku dorosłych pacjentów)/ AIEOP-BFM AML (w przypadków pediatrycznych pacjentów); - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia (...) 1.2.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną – pediatryczni pacjenci - wiek od 3 miesięcy do ukończenia 18. roku życia; - nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa występująca de novo lub wtórna, zdiagnozowana w oparciu o obowiązujące kryteria WHO; - stan sprawności ≥ 40 według skali Karnofsky'ego (wiek ≥ 16 lat) lub Lansky'ego (wiek < 16 lat); - niekwalifikowanie się do standardowej chemioterapii indukującej definiowane jako: - występowanie u pacjenta co najmniej jednego z poniższych zaburzeń genetycznych (niezależnie od odsetka blastów lub poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego): monosomia chromosomu 7, mutacja bialleliczna TP53, inv3(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) RPN1:MECOM, UBTF-TD, lub - występowanie innych udokumentowanych przyczyn klinicznych, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają odniesienie korzyści z intensywnego leczenia. 1.4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka 1.4.1. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną – pediatryczni pacjenci - wiek od 3 miesięcy do ukończenia 18. roku życia; - stan sprawności ≥ 40 według skali Karnofsky'ego (wiek ≥ 16 lat) lub Lansky'ego (wiek < 16 lat); - przeprowadzony zabieg przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) terapii i uzyskanie pełnego wszczepienia po HSCT;
--	--

	4) występowanie u pacjenta co najmniej jednego z poniższych czynników bardzo wysokiego ryzyka: a) zaburzenia genetyczne związane ze szczególnie złym rokowaniem, w tym: monosomia chromosomu 7 lub mutacja bialleliczna TP53, lub $inv3(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26)$ RPN1::MECOM, lub NUP98::NSD1, lub NUP98: KDM5A, lub CBFA2T3:GLIS2, lub UBTF-TD, lub złożony kariotyp (≥ 3 aberracje, bez powtarzalnych zaburzeń definiujących ostrą białaczkę szpikową), lub b) ostra białaczka szpikowa z $MRD \geq 10^{-3}$ przed zabiegiem HSCT lub dodatkowo MRD po HSCT lub obniżający się chimeryzm; lub c) przeprowadzenie u pacjenta drugiego zabiegu HSCT. 1.5. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii od 2. linii leczenia: (...) 1.5.2. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną – pediatryczni pacjenci 1) wiek od 3 miesięcy do ukończenia 18. roku życia; 2) stan sprawności ≥ 40 według skali Karnofsky'ego (wiek ≥ 16 lat) lub Lansky'ego (wiek < 16 lat); 3) ostra białaczka szpikowa (AML) ze stwierdzoną: a) wczesną wznową AML po HSCT (< 180 dni), lub b) drugą wznową AML, lub c) opornością na leczenie 2. linii lub d) opornością na leczenie 1. linii i rozpoznaniem AML po leczeniu cytotoksycznym. (...)
Określenie czasu leczenia w programie	2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii: 2.1. w 1. linii leczenia: (...) 2.1.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną – pacjenci pediatryczni 1) w przypadku pacjentów, u których planowane jest przeprowadzenie zabiegu HSCT – leczenie trwa maksymalnie 2 cykle przed HSCT, a u pacjentów, którzy uzyskali remisję po 1. cyklu wenetoklaksu z azacytydyną i mają dostępną dawkę komórek krwiotwórczych, można pominąć 2. cykl wenetoklaksu z azacytydyną przed HSCT; 2) w przypadku braku możliwości przeprowadzenia HSCT po 2 cyklach wenetoklaksu z azacytydyną (brak dostępności dawcy komórek krwiotwórczych lub przeciwwskazania do HSCT) – leczenie może być kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. (...) 2.3. po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka 2.3.1. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną – leczenie trwa maksymalnie do 3 cykli. 2.4. od 2. linii leczenia: (...) 2.4.2. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną 1) w przypadku pacjentów, u których planowane jest przeprowadzenie zabiegu HSCT – leczenie trwa maksymalnie 2 cykle przed HSCT, a u pacjentów, którzy uzyskali remisję po 1. cyklu wenetoklaksu z azacytydyną i mają dostępną dawkę komórek krwiotwórczych, można pominąć 2. cykl wenetoklaksu z azacytydyną przed HSCT; 2) w przypadku braku możliwości przeprowadzenia HSCT po 2 cyklach wenetoklaksu z azacytydyną (brak dostępności dawcy komórek krwiotwórczych lub przeciwwskazania do HSCT) – leczenie może być kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. (...)
Dawkowanie	1. Dawkowanie leków w terapii 1.1. w 1. linii leczenia: (...) 1.1.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną – pediatryczni pacjenci Każdy cykl trwa 28 dni. Wenetoklaks – podawany jest doustnie, a do określenia dawki stosowany jest przelicznik dawek dostosowany do wieku i masy ciała pacjenta zgodnie z wytycznymi grupy AIEOP-BFM AML. W 1. dniu cyklu 1. stosowana jest dawka równoważna dawce 200 mg dla dorosłego (maksymalnie 200 mg). W dniach 2-21 cyklu 1. oraz w dniach 1-21 każdego kolejnego cyklu stosowana jest dawka równoważna dawce 400 mg dla dorosłego (maksymalnie 400 mg). W przypadku równoczesnego stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A oraz azoli konieczne jest dostosowanie dawki wenetoklaksu wg rekomendacji grupy AIEOP-BFM AML.

	Azacytydyna – dawka 75 mg/m² pc. podawana podskórną w dniach od 1-5 każdego cyklu, począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu. W 1. dniu każdego cyklu wskazane jest podanie dokanałowe cytarabiny i metotroksatu w standardowych dawkach zależnych od wieku. (...) 1.3. po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka 1.3.1. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną – pediatryczni pacjenci Wenetoklaks – podawany jest doustnie, a do określenia dawki stosowany jest przelicznik dawek dostosowany do wieku i masy ciała pacjenta zgodnie z wytycznymi grupy AIEOP-BFM AML. W 1. dniu cyklu 1. stosowana jest dawka równoważna dawce 200 mg dla dorosłego (maksymalnie 200 mg). W dniach 2-21 cyklu 1. oraz w dniach 1-21 w cyklach 2. i 3. stosowana jest dawka równoważna dawce 400 mg dla dorosłego (maksymalnie 400 mg). W przypadku równoczesnego stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A oraz azoli konieczne jest dostosowania dawki wenetoklasu wg rekomendacji grupy AIEOP-BFM AML. Azacytydyna może być podawana podskórną w dawce 75 mg/m² w dniach 1-5 każdego cyklu 1-3 (przy dobrej tolerancji azacytydyna może być podawana w dniach 1-7 cyklu). W 1. dniu każdego cyklu 1-3 wskazane jest podanie dokanałowe cytarabiny i metotroksatu w standardowych dawkach zależnych od wieku. (...) 1.4. od 2. linii leczenia: (...) 1.4.2. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną – pediatryczni pacjenci Wenetoklaks – podawany jest doustnie, a do określenia dawki stosowany jest przelicznik dawek dostosowany do wieku i masy ciała pacjenta zgodnie z wytycznymi grupy AIEOP-BFM AML. W 1. dniu cyklu 1. stosowana jest dawka równoważna dawce 200 mg dla dorosłego (maksymalnie 200 mg). W dniach 2-21 cyklu 1. oraz w dniach 1-21 każdego kolejnego cyklu stosowana jest dawka równoważna dawce 400 mg dla dorosłego (maksymalnie 400 mg). W przypadku równoczesnego stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A oraz azoli konieczne jest dostosowania dawki wenetoklasu wg rekomendacji grupy AIEOP-BFM AML. Azacytydyna może być podawana podskórną w dawce 75 mg/m² w dniach 1-5 każdego cyklu (przy dobrej tolerancji azacytydyna może być podawana w dniach 1-7 cyklu). W 1. dniu każdego cyklu wskazane jest podanie dokanałowe cytarabiny i metotroksatu w standardowych dawkach zależnych od wieku. (...)
Badania przy kwalifikacji do leczenia	1. Badania przy kwalifikacji 1.1. Badania przy kwalifikacji do 1. linii leczenia oraz do 2. i kolejnych linii leczenia ostrej białaczki szpikowej 1) badania potwierdzające rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (biopsja aspiracyjna szpiku, trepanobiopsja w przypadku suchej biopsji aspiracyjnej, badanie immunofenotypowe, badanie cytogenetyczne lub badania molekularne), w tym: (...) d) potwierdzające monosomię chromosomu 7 lub mutację białeliczną TP53, lub <i>inv3(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26) RPN1::MECOM</i>, lub <i>UBTF-TD</i> – zgodnie z kryteriami kwalifikacji do terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną w 1. linii leczenia u pediatrycznych pacjentów; 2) ocena stanu ogólnego – zgodnie z kryteriami kwalifikacji do poszczególnych terapii, tj. wg skali ECOG lub Karnofsky'ego lub Lansky'ego; (...) 1.3. Badania przy kwalifikacji do terapii po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka 1) badania cytogenetyczne i molekularne potwierdzające monosomię chromosomu 7, lub mutację białeliczną TP53, lub <i>inv3(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26) RPN1::MECOM</i>, lub <i>NUP98::NSD1</i>, lub <i>NUP98::KDM5A</i>, lub <i>CBFA2T3::GLIS2</i>, lub <i>UBTF-TD</i>, lub złożony kariotyp (≥ 3 aberracje, bez powtarzalnych zaburzeń definiujących ostrą białaczkę szpikową); 2) badania potwierdzające $MRD \geq 10^{-3}$ przed zabiegiem HSCT lub dodatnie MRD po HSCT lub obniżający się chimeryzm; 3) badania potwierdzające pełne wszczepienie po HSCT.
Monitorowanie leczenia	2. Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w przypadku terapii Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji. 2.1. w 1. linii leczenia: (...) 2.a.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną – pediatryczni pacjenci 1) przed rozpoczęciem leczenia i przynajmniej raz w pierwszym tygodniu terapii: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,

	c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu, e) oznaczenie stężenia fosforanów, f) oznaczenie stężenia wapnia, g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 2) przed każdym kolejnym cyklem: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu, d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) biopsja aspiracyjna szpiku w celu oceny odpowiedzi na leczenie – po 1. cyklu oraz zawsze w przypadku podejrzenia progresji lub decyzji lekarza prowadzącego. (...) 2.3. po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka 2.3.1. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną a) badania wykonywane przed każdym cyklem: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu, d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). 2.4. od 2. linii leczenia: (...) a) wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną 1) przed rozpoczęciem leczenia i przynajmniej raz w pierwszym tygodniu terapii: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu, e) oznaczenie stężenia fosforanów, f) oznaczenie stężenia wapnia, g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 2) przed każdym kolejnym cyklem: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu, d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) biopsja aspiracyjna szpiku w celu oceny odpowiedzi na leczenie po 1 cyklu oraz zawsze w przypadku podejrzenia progresji lub decyzji lekarza prowadzącego.
--	---

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Ostre białaczki są najczęstszymi nowotworami wieku dziecięcego i stanowią ok. 26% wszystkich nowotworów w tej populacji. Najczęściej diagnozowana jest ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), która stanowi 80% wszystkich białaczek rozpoznawanych u dzieci. Natomiast ostra białaczka nieлимfoblastyczna szpikowa (ANLL-AML) występuje w około 15% przypadków. Wczesne objawy białaczek u dzieci nie są charakterystyczne, często imitują objawy chorób wieku dziecięcego, dlatego mogą być przeoczone i zbagatelizowane. Opóźniają tym samym rozpoznanie i przyczyniają się do gorszych wyników leczenia. Do najczęstszych niespecyficznych objawów zaliczamy: gorączkę niewiadomego pochodzenia, osłabienie, utratę apetytu i bóle kostno-stawowe. Rokowanie w AML jest gorsze niż w ALL, a długoletnie remisje bez nawrotów występują tylko u około połowy pacjentów.

Źródło: Rogowska et. al. 2019

Ocena ryzyka oporności na leczenie i ryzyka nawrotu opiera się na charakterystyce cytogenetycznej i molekularnej. Do grupy niekorzystnego rokowania zalicza się również: AML związane z wcześniejszym leczeniem (chemio- i/lub radioterapia), AML poprzedzone MDS oraz postaci pierwotnie odporne z długim czasem do uzyskania remisji (powtarzana indukcja). Wyleczalność AML u dzieci sięga 60–70%, ale zależy od typu choroby i odpowiedzi na leczenie. Odsetek ponad 5-letnich przeżyć u dzieci z AML w Polsce wzrósł z poniżej 10% przed 1983 r. do 65% w 2015 r.

Obecność nacieków białaczkowych poza szpikiem kostnym pogarsza rokowanie i wpływa na dobór leczenia. Rokowanie pogarsza również oporność białaczki na standardową chemioterapię.

Źródło: Szczeklik 2026, przegląd pediatriczny 2019, Rogowska et. al. 2019

3.2. Liczebność populacji

Opinie eksperckie

Eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT: prof. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz dr. hab. n. med. Radosław Chaber wskazali, iż liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana w populacji:

- pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (występująca de novo lub wtórna), niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL wynosi od 3-10 pacjentów rocznie,
- pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL wynosi od 5-10 pacjentów rocznie,
- pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka (po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT)) i uzyskanie pełnego wszczepienia po HSCT, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL wynosi od 5-10 pacjentów rocznie.

Tabela 2. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Radosław Chaber Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją		
pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (występująca de novo lub wtórna), niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL	Ok. 10 /rok ⁵	3-5 pacjentów rocznie

⁵ Prof. Styczyński w korespondencji z MZ otrzymanej ze zleceniem, przy projekcie PL wskazał 3-4 pacjentów.

pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL	<i>Okolo 10/ rok⁵</i>	<i>ok. 5 pacjentów rocznie</i>
pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka (po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT)) i uzyskanie pełnego wszczepienia po HSCT, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL	<i>Okolo 5/ rok⁵</i>	<i>ok. 10 pacjentów rocznie</i>
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Częstość poszczególnych zaburzeń genetycznych na podstawie C. Michel Zwaan Blood 2026; ilość pacjentów dziecięcą AML w Polsce w ciągu roku na podstawie danych z rejestru Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków</i>	<i>Szacunek własny</i>

Dane NFZ

Wg danych z bazy SWIAD, będących w posiadaniu Agencji, liczebność pacjentów pediatrycznych (w wieku <18 lat), u których sprawozdano ostrą białaczkę szpikową (wg kodu ICD-10: C92.0) w latach 2020–2025 wynosiła między 212 a 282 osób rocznie. Wśród tych pacjentów ok. 65-86 osób rocznie to pacjenci nowo zdiagnozowani. Biorąc pod uwagę analizowane w ramach zlecenia populacje chorych, powyższe dane NFZ nie pozwalają na określenie przyszłej populacji chorych, leczonych wenetoklaksem w ramach proponowanych zmian w programie lekowym B.114 – prezentowane dane odnoszą się do rozpoznania głównego wg kodu ICD-10: C92.0, nie precyzują linii leczenia, oraz charakterystyki populacji pod względem obecności mutacji.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Liczba pacjentów pediatrycznych (<18 r.ż.) z rozpoznaniem głównym ostrą białaczką szpikową (ICD-10: C92.0) w latach 2020–2026 (źródło: baza SWIAD)

Liczba pacjentów (unikalne id) < 18 lat	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026*
u których sprawozdano kod (główny lub współistniejący) wg ICD-10: C92.0	214	212	243	230	275	282	22
nowi pacjenci , u których sprawozdano kod (główny lub współistniejący) wg ICD-10: C92.0	67	65	86	73	82	73	bd

* dane do maja 2026 r.

bd – brak danych

3.3. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 4. Charakterystyka ocenianych technologii medycznych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Venclyxto 10 mg tabletki powlekane, GTIN: 08054083013688 Venclyxto 50 mg tabletki powlekane, GTIN: 08054083013718 Venclyxto 100 mg tabletki powlekane, GTIN: 08054083013916, 08054083013701, 08054083013695
Kod ATC	Kod ATC: L01XX52 leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	wenetoklaks
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0) we wskazaniach pozarejestacyjnych: 1) leczenie 1. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej, 2) leczenie od 2. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową, 3) leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka
Zarejestrowane wskazania	<i>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).</i> <i>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.</i> <i>Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:</i> • u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub • u dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. <i>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (OBS, ang. acute myeloid leukaemia, AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.</i>
Zakres wskazań PL B114 objętych refundacją	W ramach PL B.114: 1) w 1. linii leczenia: w skojarzeniu z azacytydyną (bez względu na status mutacji FLT3) u osób dorosłych.
Droga podania w ocenianym wskazaniu	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. B-cell lymphoma 2). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL i OBS, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. 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 (ang. mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.</i>
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 sierpnia 2023 r.

Źródło: ChPL Venclyxto, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r., zlecenie MZ

3.4. Przegląd rekomendacji klinicznych i finansowych

3.4.1. Przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) <https://ptohd.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>;
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) <https://www.sitcancer.org/home>;
- TripDataBase <https://www.tripdatabase.com>;
- Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.05.2026 roku. W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów wytycznych:

- *Międzynarodowy Konsensus Ekspertów z 2026 r.*;
- *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 r.*;
- *Kowalczyk 2018*;
- *Shimony 2025 (USA)*;
- *Ciotti 2022 (Włochy)*.

Jedynie wytyczne Konsensusu Ekspertów z 2026 r. oraz Kowalczyk 2018 (Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci) odnoszą się wprost do populacji pacjentów pediatrycznych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML). Pozostałe publikacje (PTOK 2020, Shimony 2025, Ciotti 2022) mają charakter ogólny lub odnoszą się do populacji pacjentów poniżej 60 r. ż.

Konsensus Ekspertów 2026 dotyczy leczenia AML u pacjentów pediatrycznych i wskazuje, że wenetoklaks m.in. z azacytydyną (z infuzją limfocytów dawcy (DLI) lub bez DLI) jest jedną z najbardziej obiecujących strategii leczenia nawrotowej lub opornej AML, natomiast w leczeniu podtrzymującym u pacjentów po allo-HSCT dowody na jego skuteczność są obecnie ograniczone a optymalny czas terapii nie jest znany. Ponadto wenetoklaks mimo wyjątkowej skuteczności i zatwierdzenia przez organy regulacyjne dla dorosłych z nowo zdiagnozowaną AML oraz obiecujących danych u pacjentów pediatrycznych z nawrotową/oporną AML nie jest zatwierdzony do stosowania u dzieci.

Wytyczne Shimony 2025 dotyczą ogólnie postępowania w ostrej białaczce szpikowej i m. in. wskazują, że skojarzenie wenetoklaksu z azacytydyną obecnie jest uznawane za standardowe postępowanie u nowo zdiagnozowanych starszych pacjentów lub osób z przeciwwskazaniami do intensywnej chemioterapii. Skuteczność skojarzenia u młodszych pacjentów bez chorób współistniejących pozostaje niejasna. Niemniej terapia ta daje możliwość osiągnięcia wysokich wskaźników CR, gdzie większość pacjentów ma negatywne odpowiedzi MRD przy akceptowalnej toksyczności, może to umożliwić przeprowadzenie alloSCT, a tym samym prowadzić do lepszych wyników długoterminowych. Wenetoklaks z azacytydyną został niedawno zatwierdzony do stosowania u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Ponadto, w przypadku nawrotowej/opornej na leczenie AML skojarzenie wenetoklaksu z azacytydyną jest obecnie przedmiotem badań u pacjentów z mutacją TP53.

W publikacji Ciotti 2022 nie odniesiono się do wieku pacjentów, dla których opracowano wytyczne i wskazano, że nawrót ostrej białaczki szpikowej (AML) po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) pozostaje jedną z najtrudniejszych sytuacji klinicznych w hematologii. Nie istnieje obecnie jednoznaczny standard leczenia, a rokowanie jest bardzo niekorzystne. Azacytydyna w skojarzeniu z wenetoklaksem (oraz w wybranych przypadkach z DLI) jest obecnie jedną z najbardziej obiecujących opcji terapeutycznych, zwłaszcza gdy ponowna intensywna chemioterapia lub drugi przeszczep nie są możliwe do przeprowadzenia.

Zalecenia PTOK 2020 dotyczą leczenia ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 60 r.ż. lub starszych. Wytyczne nie odnoszą się do stosowania wenetoklaksu w ramach leczenia AML. Niemniej, w dokumencie wskazano, że u chorych z oporną i nawrotową AML nie ma standardowego postępowania, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków.

Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci (Kowalczyk 2018) nie odnoszą się do stosowania wenetoklaksu w leczeniu AML. Wytyczne mają charakter ogólny i wskazują, że leczenie przeciwnowotworowe pacjentów z białaczkami zależy od typu białaczki i grupy rokowniczej. Dzieci z rozpoznaniem poszczególnych typów białaczki na podstawie specyficznych czynników ryzyka kwalifikowane są do terapeutycznych grup ryzyka według obowiązujących aktualnie programów terapeutycznych. Leczenie obejmuje: chemioterapię, immunoterapię, radioterapię, przeszczepienie szpiku kostnego i leczenie wspomagające. Leczenie wspomagające prowadzone jest według standardów postępowania leczenia wspomagającego w chorobach nowotworowych.

Ponadto wytyczne Kowalczyk 2018 wskazują, że w przypadku wystąpienia wznowy albo progresji choroby stosowane jest leczenie w miejscu leczenia pierwszej linii, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami. W leczeniu drugiej lub trzeciej linii stosowane jest leczenie przeciwnowotworowe dostosowane indywidualnie

do stanu zdrowia pacjenta zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej. W przypadku nowych terapii ratujących życie z zastosowaniem niezarejestrowanych leków niezbędna jest opinia konsylium powołanego przez Konsultanta Krajowego.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Konsensus ekspertów 2026 (międzynarodowy)	Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia AML u pacjentów pediatrycznych <i>Leczenie nowo zdiagnozowanych pacjentów</i> • Skuteczne przeprowadzenie terapii wielolekowej u dzieci i młodych dorosłych z nowo zdiagnozowaną AML jest skomplikowane i wymaga kompleksowych ośrodków leczenia nowotworów dziecięcych, w tym doświadczonych pracowników służby zdrowia oraz możliwości opieki wspomagającej. • Leczenie dostosowane do ryzyka opiera się na wykrytych genetycznych zmianach związanych z białaczką oraz reakcji na terapię indukcyjną. • Obecnie około 25–50% dzieci jest klasyfikowanych jako wysokiego ryzyka ze względu na określone cechy cytomolekularne i/lub dodatni MRD na końcu 1. cyklu indukcji i/lub 2. cyklu indukcji i są kierowane do allogenicznego HSCT w CR1 po otrzymaniu 2 lub 3 cykli chemioterapii. • Ostateczna wielolekowa chemioterapia powinna zostać rozpoczęta natychmiast po nowym rozpoznaniu AML. • Można zastosować hydroksymocznik lub małe dawki cytarabiny, ale u pacjentów pediatrycznych nie zdarza się to często. • Leukaferaza jest rzadko wykonywana i zwykle stosuje się ją u pacjentów z wysokim poziomem białych krwinek i/lub poważnymi objawami neurologicznymi. • Dzieci z AML, które nie należą do grupy wysokiego ryzyka, powinny otrzymać 4 lub 5 cykli chemioterapii wielolekowej opartej na cytarabinie i antracyklinach, w zależności od genetyki białaczki i odpowiedzi MRD po indukcji. • Terapia indukcyjna obejmuje 1 lub 2 cykle cytarabiny w niższej/standardowej dawce (zwykle 100 mg/m² dwa razy dziennie) przez 7 do 10 dni w połączeniu z antracykliną (np. daunorubicyna, idarubicyna) lub antracenedionem (np. mitoksantron), i może również obejmować etopozyd, choć dane dotyczące potencjalnych korzyści z trzeciego leku wciąż są ograniczone. • Zdecydowanie zaleca się dodanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO) (3 mg/m² przez 1-3 dawki, w zależności od używanego protokołu) do pierwszego cyklu indukcyjnego u pacjentów z AML CD33+, jeśli lek jest dostępny w kraju pacjenta. Międzynarodowe badanie kliniczne MyeChild 01 niedawno niezależnie potwierdziło korzyści płynące z dodania GO do chemioterapii u dzieci z nowo rozpoznaną AML. W tym randomizowanym badaniu fazy 3 wykazano dodatkowo przewagę 3 dawek GO nad 1 dawką w pierwszym cyklu indukcyjnym, ze szczególnymi korzyściami także u pacjentów z AML z rearanżacją w genie KMT2A. • 2. cykl indukcji zazwyczaj obejmuje cytarabinę i daunorubicynę z/bez etopozydu, bez GO. Alternatywne schematy 2 cyklu indukcji obejmujące wysoką dawkę cytarabiny (1000 mg/m² raz lub dwa razy dziennie przez 4-5 dni) oraz mitoksantron, idarubicynę, fludarabinę lub clofarabin były również badane w konkretnych kohortach pacjentów lub w badaniach. Po indukcji chemioterapia konsolidacyjna lub intensyfikacyjna obejmuje wysoką dawkę cytarabiny (1-3 g/m² raz lub dwa razy dziennie przez 2-5 dni) w połączeniu z fludarabiną, etopozydem, mitoksantronem lub asparaginazą. Do chemioterapii dla dzieci z AML FLT3-ITD powinien być dodany komercyjnie dostępny/zatwierdzony inhibitor FLT3 lub inhibitor białawczy w ramach badania klinicznego, zgodnie ze standardami grupy współpracującej lub odpowiedniej instytucji. • Pomimo wyjątkowej skuteczności i zatwierdzenia przez organy regulacyjne dla dorosłych z nowo zdiagnozowaną AML oraz obiecujących danych u pacjentów pediatrycznych z nawrotową/oporną AML, inhibitory B-komórkowej limfocytowej 2 (np. wenetoklaks), zwykle podawane w połączeniu z lekami hipometylującymi (HMA) lub z intensywną chemioterapią wielolekową, nie są zatwierdzone do stosowania u dzieci. • Terapia ukierunkowana na OUN z podawaniem dooponowym cytarabiny (lub metotreksatu) albo potrójna terapia cytarabina, hydrokortyzon i metotreksat jest kluczowym elementem leczenia AML u dzieci. Pacjenci z jawnym zajęciem OUN (początkowy status CNS3) powinni otrzymywać cotygodniowo cytarabinę, hydrokortyzon i metotreksat albo co drugi tydzień monoterapię dooponową w czasie pierwszej indukcji, aż do oczyszczenia płynu mózgowo-rdzeniowego z blastów. Radioterapia czaszkowa nie jest rutynowo zalecana i stosuje się ją wyłącznie w wyjątkowych sytuacjach zagrożenia życia związanych z naciekami białaczkowymi. <i>Postępowanie po allogenicznym HSCT</i> • Strategie podtrzymujące po HSCT okazały się korzystne dla dorosłych i niektórych dzieci z określonymi podtypami AML o wysokim ryzyku (np. inhibitory FLT3 w AML z mutacją FLT3-ITD 163-166) i mogą być rozważane także dla innych (np. inhibitory meniny w AML z rearanżacją w genie KMT2A lub NUP98, HMA z/bez wenetoklaksem, oraz przeszczepienie limfocytów dawcy). Dowody na skuteczność tych ostatnich strategii u pacjentów pediatrycznych są obecnie ograniczone, optymalny czas terapii nie jest znany, a niektóre leki mogą być dostępne tylko w ramach badań klinicznych. W przypadku pacjentów z AML wyjątkowo opornym na chemioterapię, u których przeszczepienie HSCT w CR1 nie poprawia wyników,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	warto rozważyć udział w wczesnych fazach badań klinicznych eksperymentalnych inhibitorów celowanych lub immunoterapii, jeśli są dostępne (np. CBFA2T3::GLIS2 AMKL). <i>Leczenie nawrotowego AML u pacjentów pediatrycznych</i> • Obecnie nie istnieje jeden standardowy schemat chemioterapii dla dzieci i młodych dorosłych z pierwszym nawrotem AML. W przypadku drugiego i kolejnych nawrotów strategię leczenia są jeszcze bardziej zróżnicowane. Głównym celem terapii jest uzyskanie drugiej remisji całkowitej (CR2), najlepiej z ujemnym wynikiem minimalnej choroby resztkowej (MRD), a następnie przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), co daje największą szansę na długotrwałe przeżycie. • Skuteczność terapii ratunkowych zależy od czasu nawrotu, zastosowania wcześniejszego HSCT, zmian genetycznych związanych z AML w momencie diagnozy, miejsca nawrotu (szpik kostny, OUN lub lokalizacje pozaszpikowe) i możliwości uzyskania kolejnej remisji. Wybór schematu reindukcyjnego jest zwykle uzależniony od wcześniejszej ekspozycji na antracykliny i ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego. • Najnowsze badanie kliniczne VENAML fazy 1/2 u dzieci z nawrotową/oporną AML wykazało doskonałą indukcję remisji przy użyciu wenetoklaksu w połączeniu z wysokodawkową cytarabiną z/bez idarubicyny. Międzynarodowe APAL2020D prowadzone badanie kliniczne fazy 3 obecnie bada potencjalne korzyści terapeutyczne dodatku wenetoklaksu do FLA/GO u dzieci z nawrotem AML (NCT05183035), HMA (np. azacytydyna, decytabina) z inhibitorami deacetylazy histonowej (np. panobinostat, vorinostat) również są obiecujące w przypadku nawrotu. <i>Brak informacji o jakości i poziomie dowodów.</i>
PTOK 2020 (Polska)	<u>Wytyczne dotyczą ostrej białaczki szpikowej</u> <u>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania wenetoklaksu w ramach leczenia AML.</u> Przed rozpoczęciem leczenia u chorych na AML należy wykonać badania umożliwiające ocenę stanu chorego i ryzyko ciężkich powikłań związanych z CTH, a także szybkie zaplanowanie allo-HSCT. Postępowanie terapeutyczne w AML zależy od czynników prognostycznych, w tym głównie wieku pacjenta oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. W ramach standardowego leczenia AML wyróżnia się indukcję remisji i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne); razem stanowią leczenie pierwszej linii. <u>Leczenie I linii u chorych poniżej 60 r.ż.</u> <i>Leczenie indukujące</i> • Podstawą CTH indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni (terapia „3 + 7”). Najczęściej stosowaną antracykliną jest daunorubicyna (DNR) w dawce 60–90 mg/m²/dobę lub idarubicyna (IDA) w dawce 10–12 mg/m²/dobę. Arabinozyd cytozyny podaje się ciągłym dożylnym wlewem kroplowym w dawce 100–200 mg/m²/dobę. • Zastosowanie dużych dawek Ara-C w leczeniu indukującym nie ma przewagi nad dawkami standardowymi. Nie wykazano, by stosowanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od DNR lub IDA. Dołączenie trzeciego leku (np. etopozyny, 6-tioguaniny, topotekanu lub fludarabiny) nie poprawia skuteczności leczenia indukującego i nie jest rekomendowane. • Wyniki badania Grupy PALG (Polish Adult Leukemia Group) wykazały natomiast korzystny wpływ dodania kladrybiny do schematu „3 + 7” (protokół DAC). Leczenie DAC wiązało się z wyższym odsetkiem CR oraz wydłużeniem OS w porównaniu ze standardową CTH „3 + 7”. • W randomizowanym badaniu RATIFY wykazano, że dołączenie do standardowej CTH indukującej i konsolidującej inhibitora kinaz tyrozynowych — midostauryny — zwiększa odsetek CR i wydłuża OS u chorych z mutacją FLT3 (FLT3-ITD i FLT3-TKD). • Metaanaliza 5 randomizowanych badań wskazuje, że dołączenie przeciwciała monoklonalnego anti-CD33 — gemtuzumabu ozogamycyny (GO) — do standardowej CTH indukującej istotnie obniża ryzyko nawrotu i wydłuża OS, zwłaszcza u chorych z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Należy podkreślić, że po wycofaniu akceptacji przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) GO jest dostępny do zastosowania w leczeniu jedynie w ramach badań klinicznych. <i>Leczenie poremisyjne</i> • Leczenie poremisyjne stosuje się w celu eliminacji resztkowych komórek białaczkowych, aby zapobiec wczesnym nawrotom oraz zwiększyć szansę na wyleczenie. • W leczeniu poremisyjnym AML standardowo stosuje się: 1) dodatkowe kursy CTH (tzw. leczenie konsolidujące); 2) przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation); 3) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). • Wybór odpowiedniej strategii leczenia poremisyjnego zależy w dużym stopniu od ryzyka nawrotu ocenianego na podstawie wielu czynników klinicznych i biologicznych w chwili rozpoznania, jednak informacje pozyskiwane na dalszych etapach leczenia, takie jak brak CR po pierwszym kursie leczenia lub niska jakość remisji (obecność MRD), również powinny na tę decyzję wpływać. • W leczeniu konsolidującym zazwyczaj stosowano od 1 do 4 kursów CTH dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C, high-dose Ara-C) (2–3 g/m² w dniach 1., 3. i 5.). Nie wykazano przewagi skojarzonego leczenia konsolidującego nad monoterapią HD-Ara-C. Wyniki trzech randomizowanych badań nie potwierdziły przewagi leczenia konsolidującego go z HD-AraC nad pośrednimi (1–1,5 g/m² co 12 h przez 3 dni lub 1–1,5

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	g/m² przez 5–6 dni) dawkami Ara-C (ID-Ara-C, intermediate-dose Ara-C) u chorych z grupy korzystnego ryzyka. - Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi alternatywną opcję leczenia poremisyjnego u chorych z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Jest mało skuteczne u chorych z niekorzystnym karyotypem. Dla chorych na AML z grupy wysokiego i niekorzystnego ryzyka allo-HSCT pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Podstawowym problemem ograniczającym możliwość jej zastosowania jest brak zgodnego dawcy oraz wysoka śmiertelność wczesna w wyniku toksyczności narządowej, infekcji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, graft-versus-host disease). Właściwa selekcja pacjentów i wczesne wykonanie transplantacji mają istotny wpływ na wyniki leczenia. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie mają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, human leukocyte antigens), rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli od dawcy haploidentycznego, lub komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej. <i>Leczenie podtrzymujące</i> - Celem długotrwałego stosowania CTH o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące po uzyskaniu remisji (tzw. leczenie podtrzymujące) było dalsze zmniejszenie liczby komórek białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych, których poddano intensywnej terapii konsolidującej, znaczenie standardowego leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. - Obecnie są prowadzone badania z zastosowaniem w leczeniu podtrzymującym leków hipometylujących (HMA, hypomethylating agents) lub tak zwanych terapii celowanych (m.in. inhibitorów kinaz tyrozynowych, przeciwciał monoklonalnych anti-CD33, anti-CD123). <u><i>Choroba oporna i nawrotowa</i></u> - U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej CTH ratunkowej, zawierającej duże (2–3 g/m²) lub pośrednie (1–1,5 g/m²) dawki Ara-C. - W przypadku braku możliwości uzyskania remisji można wykonać allo-HSCT w aktywnej chorobie. Inną alternatywą jest podanie krótkiego kursu CTH (FLAMSA) z następowym RIC-allo-HSCT (tzw. FLAMSA-RIC). - Dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków. <i>Brak informacji o jakości i poziomie dowodów.</i>
Kowalczyk 2018 (Polska)	<u>Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci</u> <u>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania wenetoklaksu w leczeniu AML.</u> Leczenie przeciwnowotworowe pacjentów z białaczkami zależy od typu białaczki i grupy rokowniczej. Dzieci z rozpoznaniem poszczególnych typów białaczki na podstawie specyficznych czynników ryzyka kwalifikowane są do terapeutycznych grup ryzyka według obowiązujących aktualnie programów terapeutycznych. Leczenie białacek prowadzone jest w ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem tego typu nowotworów. Obejmuje ono: Chemioterapię. Rodzaj stosowanej chemioterapii jest uzależniony od typu białaczki, grup ryzyka oraz wieku dziecka. Leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej. AML jest jedną z typów białacek, w przypadku której konieczne jest stosowanie chemioterapii: — ostra białaczka mieloblastyczna (M0, M1, M2), — ostra białaczka promielocytowa (M3), — ostra białaczka mielomonocytowa (M4), — ostra białaczka monocytowa (M5), — erytroleukemia (M6), — ostra białaczka megakariocytowa (M7). a także nawroty wszystkich typów białacek. <u>Wykaz substancji czynnych stosowanych w leczeniu przeciwnowotworowym białacek u dzieci:</u> arsenic trioxide, asparaginasum E. coli, blinatumomab, calcii folinas, cladribinum, clofarabinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, daunorubicinum, doxorubicinum liposomanum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, dexamethason, doxorubicinum, erwinia-asparaginasum, etoposidum, fludarabinum, idarubicin, ifosfamidum, imatinib, mercaptopurinum, mesna, methotrexatum, mitoxantronum, mylotarg, nelarabinum, pegasparaginasum, prednison, rituximabum, tioguaninum, tretinoinum, vincristinum, vindesinum. Immunoterapię. Radioterapię. Przeszczepienie szpiku kostnego. Leczenie wspomagające. Leczenie wspomagające prowadzone jest według standardów postępowania leczenia wspomagającego w chorobach nowotworowych. <u>POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WZNOWY LUB PROGRESJI CHOROBY</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	1. W przypadku wystąpienia wznowy albo progresji choroby stosowane jest leczenie w miejscu leczenia pierwszej linii, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami. 2. W leczeniu drugiej lub trzeciej linii stosowane jest leczenie przeciwnowotworowe dostosowane indywidualnie do stanu zdrowia pacjenta zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej. 3. W przypadku nowych terapii ratujących życie z zastosowaniem niezarejestrowanych leków niezbędna jest opinia konsylium powołanego przez Konsultanta Krajowego. <i>Brak informacji o jakości i poziomie dowodów.</i>
Shimony 2025 (USA)	Wytyczne dotyczące postępowania w ostrej białaczce szpikowej <u>Leczenie intensywne u nowo zdiagnozowanych pacjentów</u> <u>Leczenie indukujące</u> - Podstawę intensywnej chemioterapii nadal stanowi schemat oparty na antracyklinie i cytarabinie, najczęściej „7-33” z daunorubicyną w dawce 60–90 mg/m² przez 3 dni oraz cytarabiną w dawce 100–200 mg/m² przez 7 dni. - Inne stosowane schematy indukcyjne obejmują CLAG-M, G-CLAM, IA, FLAG-IDA i lomustine-IA. Nie jest jednak jasne, czy którykolwiek z tych schematów jest „lepszy” od standardowego schematu „3 + 7”. - Niedawno zatwierdzono kilka nowych leków (w połączeniu z chemioterapią) dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy kwalifikują się do intensywnej chemioterapii (m. in. wenetoklaks +/- azacytydyna, szczegóły przedstawia Rysunek 1.) <u>Leczenie poremisyjne</u> - Zazwyczaj pacjenci z korzystnym wynikiem ryzyka ELN powinni otrzymać 3–4 cykle wysokodawkowej chemioterapii, natomiast pacjentom ze średnim lub wysokim ryzykiem zaleca się przejście do alloSCT. Wyjątkiem mogą być pacjenci z współmutacjami NPM1 i FLT-ITD, w przypadku których MRD można rozważyć zastosowanie chemioterapii po remisyji bez alloSCT. - Terapia podtrzymująca po przeszczepie może przyczynić się do wydłużenia przeżycia. W ramach terapii podtrzymującej zaleca się stosowanie m. in. sorafenibu, inhibitora kinazy tyrozynowej typu II pierwszej generacji (aktywny u pacjentów z mutacjami FLT3-ITD) i gilterynibu (inhibitor FLT3 typu I drugiej generacji, patrz poniżej „R/R AML”, Rysunek 2). U pacjentów z AML o pośrednim lub niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym, którzy nie mogą przejść alloSCT i/lub ukończyć planowanej poremisyjnej chemioterapii, jest przydatna terapia podtrzymująca z CC-486 („doustna azacytydyna”). - Dodatkowe terapie podtrzymujące po alloSCT, takie jak HMA plus wenetoklaks („VIALE-T”; NCT04161885) są obecnie oceniane. Rysunek 1. Schemat leczenia pacjentów poniżej 60 roku życia chorych na AML FIGURE 2 Treatment algorithm for newly diagnosed patients aged <60 years with AML fit for intensive therapy. AlloSCT—allogeneic stem cell transplantation; AML—acute myeloid leukemia; AML-MR—acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes (ELN 2017 definition); CBF—core binding factor; ELN—European Leukemia Network; FLT3i—FLT3 inhibitors; GO—gemtuzumab ozogamicin; HMA—hypomethylating agents; MRD—measurable residual disease; ND—newly diagnosed; t-AML—therapy related AML; ven—venetoclax. <u>Leczenie nieintensywne u nowo zdiagnozowanych pacjentów</u> Wenetoklaks w skojarzeniu z innymi terapiami - wenetoklaks + azacytydyna - > obecnie uznawane za standardową opiekę dla starszych pacjentów lub osób z przeciwwskazaniami do intensywnej chemioterapii. Skuteczność u młodszych pacjentów bez chorób współistniejących pozostaje niejasna. Niemniej terapia ta daje możliwość osiągnięcia wysokich wskaźników

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	CR, gdzie większość pacjentów ma negatywne odpowiedzi MRD przy akceptowalnej toksyczności, może to umożliwić alloSCT, a tym samym może prowadzić do lepszych wyników długoterminowych. - wenetoklaks + niskodawkowa chemioterapia (LDAC w połączeniu z kładrybiną, naprzemiennie z azacytydyną) u starszych pacjentów (w wieku ≥ 60 lat) lub u osób uznanych za niezdolnych do intensywnej chemioterapii • <i>Doustne inhibitory IDH1/IDH2</i> (np. iwosydynib) -> u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii oraz w przypadku nawrotowej/opornej AML. Co więcej niektóre badania sugerują, że iwosydynib + azacytydyna może być bardziej odpowiedni dla bardziej osłabionych pacjentów niż terapia wenetoklas+azacytydyna. • <i>Glasdegib</i> • <i>Gilteritynib</i> <u>Leczenie nawrotowej/opornej AML</u> • Gilteritynib +/- wenetoklaks +/- leki hipometylujące (np. azacytydyna) -> pacjenci z mutacją FLT3 • Inhibitory IDH1/IDH2 +/- wenetoklaks +/- leki hipometylujące (np. azacytydyna) -> pacjenci z mutacją IDH1/IDH2 • Rewumenib -> pacjenci z mutacją KMT2Ar • Gemtuzumab Ozogamycyny (GO) w monoterapii -> pacjenci bez uchwytniej mutacji • Wenetoklaks + chemioterapia ratunkowa -> pacjenci bez uchwytniej mutacji • wenetoklaks +/- leki hipometylujące (np. azacytydyna) -> trwają badania u pacjentów z mutacją TP53 Szczegóły leczenia chorych na oporną/nawrotową AML przedstawia rysunek poniżej. Rysunek 2 Schemat leczenia pacjentów chorych na oporną/nawrotową AML. FIGURE 5 Treatment Algorithm for patients with relapsed or refractory AML. AlloSCT—allogeneic stem cell transplantation; AML—acute myeloid leukemia; DLI—donor lymphocyte infusion; FLT3i—FLT3 inhibitors; GO—gemtuzumab ozogamycin; HMA—hypomethylating agents; IDH—isocitrate dehydrogenase; KMT2Ar—Lysine methyltransferase 2A gene (KMT2A) re-arranged; MRD—measurable residual disease; R/R—relapse or refractory; Ven—venetoclax.
Ciotti 2022 (Włochy)	Wytyczne dotyczą nawrotów po HSCT w ostrej białaczce szpikowej W odnalezionym dokumencie wskazano, że: • allogeniczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych wciąż jest najlepszą opcją wyleczenia dla większości pacjentów z ostrą białaczką szpikową, jednakże ryzyko nawrotu wciąż pozostaje bardzo wysokie. • leki hipometylujące (np. azacytydyna) są najlepsze do leczenia nawrotu po HSCT ze względu na swój profil toksyczności i mechanizm działania. • HMA (np. azacytydyna) z wenetoklaksem, ewentualnie w połączeniu z DLI (infuzja limfocytów dawcy), przynosi bardzo dobre wyniki pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie, w tym odpowiedzi molekularnych. • lenalidomid, pomimo dobrze udokumentowanego wysokiego ryzyka ciężkiej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) po transplantacji, wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa w połączeniu z HMA oraz konkurencyjną skuteczność terapeutyczną. • w przypadku AML z mutacją FLT3 wewnętrznej duplikacji tandemowej (ITD) wskazano, że inhibitory kinazy tyrozynowej, a w szczególności sorafenib, dają obiecujące wyniki zarówno w monoterapii, jak

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	i w połączeniu z HMA. Natomiast strategie łączone z gemtuzumabem ozogamicyny lub inhibitorami punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej (<i>immune checkpoint inhibitors</i>) nie wykazały porównywalnych wskaźników odpowiedzi i obecnie wydają się mniej atrakcyjnymi opcjami terapeutycznymi. • skojarzenia HMA z inhibitorami deacetylaz histonowych (HDAC) oraz z inhibitorami dehydrogenazy izocytrynianowej typu 1 i 2 (IDH1/2)) to nowe możliwe strategie, które wymagają dalszych badań. <i>Brak informacji o jakości i poziomie dowodów.</i>
Skróty: DLI – infuzja limfocytów dawcy; HMA – leki hipometylujące, HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych,	

3.4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej wenetoklaks w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/home/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.06.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *venetoclax*, *Venclyxto*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych, które odnosiłyby się do stosowania wenetoklaksu w populacji pacjentów pediatrycznych. Odnaleziono natomiast 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących populacji osób dorosłych (CADTH 2021 - pozytywna warunkowa):

- holenderskie (ZN 2021) dot. stosowania wenetoklaksu w połączeniu ze środkiem hipometylującym (HMA) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii;
- francuskie (HAS 2021) dot. stosowania wenetoklaksu w połączeniu z azacytydyną jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej;
- szkockie (SMC 2022) dot. stosowania wenetoklaksu w połączeniu z lekiem hipometylującym w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii;
- kanadyjskie (CADTH 2021) dot. stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML w wieku 75 lat i więcej, lub u których występują choroby współistniejące uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej;
- irlandzkie (NCPE 2023) dot. stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z lekiem hipometylującym w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii;
- brytyjskie (NICE 2022) dot. stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z AML z przeciwwskazaniami do intensywnej chemioterapii.

Ponadto, na stronie NICE odnaleziono informację, że ocena wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu AML przed i po alloHSTC u dzieci i dorosłych obecnie jest zawieszona z uwagi na informację przekazaną od wnioskodawcy, że nie procedują już wniosku w tym wskazaniu⁶.

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11581> (data dostępu: 07.07.2026 r.)

Na stronie walijskiej agencji AWMSG podano informację, że wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną może być zastosowany w leczeniu nawrotu/opornej AML u dorosłych po co najmniej jednej linii intensywnej chemioterapii przed lub po alloHSCT jako alternatywa dla intensywnej chemioterapii⁷.

⁷ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/one-wales-medicines-process/ow-decisions/venetoclax-with-azacitidine-for-relapsed-refractory-acute-myeloid-leukaemia/> (data dostępu: 07.07.2026 r.)

3.5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych, a także Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. W procesie przygotowywania raportu otrzymano 2 opinie eksperckie od: Konsultanta Krajowego prof. dr. hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego dr. hab. n. med. Radosława Chabry. Szczegóły opinii przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6. Zestawienie otrzymanych opinii eksperckich

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
1. Liczba pacjentów, u których wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną byłby stosowany we wskazaniach: a) pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (występująca de novo lub wtórna), niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL b) pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL c) pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka (po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT)) i uzyskanie pełnego wszczepienia po HSCT, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL	- ok. 10/rok - ok. 10/rok - ok. 5/rok	- ok. 3-5 pacjentów rocznie - ok. 5 pacjentów rocznie - ok. 10 pacjentów rocznie (szacunki własne)
2. Aktualnie stosowane technologie medyczne	- Intensywne cykle chemioterapii (% pacjentów aktualnie stosujących 99%, % pacjentów stosujących po objęciu refundacją: 80%) Aktualnie zdecydowana większość pacjentów z AML leczona jest z zastosowaniem standardowych cykli intensywnej chemioterapii. Niektóre grupy pacjentów – te wymienione w programie lekowym (pacjenci obciążeni szczególnie wysokim ryzykiem toksyczności leczenia i braku odpowiedzi na leczenie) – mogą odnieść korzyści z terapii alternatywnej opartej o wenetoklaks i azacytydynę. - Brak leczenia, postępowanie paliatywne (technologia najtańsza) (1% pacjentów obecnie stosujących po objęciu refundacją: 0%) U pacjentów bardzo źle tolerujących leczenie lub nie odpowiadających na leczenie może być podjęta decyzja o zaprzestaniu leczenia przyczynowego i podjęcia opieki paliatywnej.	- Wenetoklaks + azacytydyna (% pacjentów aktualnie stosujących: brak danych, % pacjentów stosujących po objęciu refundacją: ok. 50%) Obecnie w praktyce pediatrycznej stosowanie ma charakter jednostkowy/ off-label. Po refundacji byłaby to obiecująca opcja u chorych objętych projektowanymi kryteriami zwłaszcza w r/r AML oraz w populacji niekwalifikującej się do intensywnej indukcji. Najsilniejszy sygnał skuteczności dotyczy r/r AML i roli pomostu do HSCT. - Intensywna chemioterapia ratunkowa/standardowa schematy AML +/- HSCT (% pacjentów aktualnie stosujących: ok. 50%, % pacjentów stosujących po objęciu refundacją: ok. 20-30%) Pozostaje podstawą u pacjentów kwalifikujących się do intensywnego leczenia, ale oceniana populacja obejmuje

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
	Podanie cykli VEN-AZA o względnie małej toksyczności może stanowić alternatywę dla pacjentów.	w dużej części chorych niekwalifikujących się do standardowej indukcji albo z bardzo wysokim ryzykiem/ nawrotem, u których skuteczności i tolerancja klasycznej chemioterapii są ograniczone. - Azacytydyna w monoterapii lub inne schematy HMA bez wenetoklaksu (% pacjentów aktualnie stosujących: ??, % pacjentów stosujących po objęciu refundacją: ~10%) Opcja mniej intensywna i stosunkowo dostępna organizacyjnie, jednak dostępne dane pediatryczne sugerują większą aktywność schematów z wenetoklaksem niż samej HMA w populacji wysokiego ryzyka /r/r. - Najlepsze leczenie wspomagające/ postępowanie pomostowe / obserwacja lub immunomodulacja po HSCT (technologia najtańsza) (% pacjentów aktualnie stosujących: ~35%, % pacjentów stosujących po objęciu refundacją: ~10%) W części przypadków jest to obecnie jedyna realna opcja przy braku refundowanego leczenia celowanego. Jest to najtańsze postępowanie, ale nie rozwiązuje problemu wysokiego ryzyka wznowy ani chemooporności.
3. Czy zaproponowana zmiana dotycząca poszerzenia zakresu wskazań w ramach PL B.114 dla wenetoklaksu w podanych wskazaniach pozarejestacyjnych jest uzasadniona klinicznie? Proszę odnieść się do zapisów obowiązujących wytycznych klinicznych. a) pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (występująca de novo lub wtórna), niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL b) pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL. c) pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka (po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT)) i uzyskanie pełnego wszczepienia po HSCT, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL	a) Większość dzieci z ostrą białaczką szpikową (AML), osiąga całkowitą remisję po intensywnej chemioterapii opartej na cytarabinie i antracyklinie oraz długotrwałą remisję po chemioterapii konsolidującej lub alloHSCT, jednak niektóre podgrupy albo nie odnoszą korzyści z intensywnej chemioterapii, albo nadal mają bardzo wysokie ryzyko nawrotu po HSCT. W niektórych podgrupach AML (monosomia 7, mutacje bialleliczne TP53, inv3(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) RPN1::MECOM lub UBTF-TD) wykazywano wysoką zachorowalność i śmiertelność po intensywnej chemioterapii, dodatkowo często stwierdzano oporność na standardowe leczenie. U tych pacjentów połączenie wenetoklaksu i azacytydyny powinno doprowadzić do uzyskania remisji przy znacznie mniejszej toksyczności i umożliwić przeprowadzenie dalszego etapu leczenia (alloHSCT) w dobrym stanie ogólnym. W Europie i Stanach Zjednoczonych wenetoklaks (ABT-199/GDC-0199) jest zatwierdzonym lekiem w leczeniu chłoniaka z małych limfocytów (SLL) lub przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u pacjentów dorosłych (Li Q Frontiers in pharmacology. 2019; AbbVie. US Prescribing Information for Venetoclax. November, 2020). Wenetoklaks w skojarzeniu z	Tak. Poszerzenie zakresu wskazań w ramach PL B.114 należy uznać za klinicznie uzasadnione, przy czym siła uzasadnienia jest największa dla populacji od 2. linii leczenia oraz dla chorych z bardzo wysokim ryzykiem biologicznym. W pediatrycznej AML wenetoklaks nie stanowi jeszcze standardu rejestracyjnego, ale narastają wiarygodne dane kliniczne wskazujące na istotną aktywność przeciwnowotworową w skojarzeniu z azacytydyną, zwłaszcza jako leczenie pomostowe do HSCT i u chorych z nawrotem/opornością. a) Uzasadnienie kliniczne – TAK, z zastrzeżeniem stosowania w ośrodkach referencyjnych i po ścisłej kwalifikacji. Projektowany zapis dotyczy bardzo wąskiej populacji: nowo rozpoznana AML u dzieci niekwalifikujących się do standardowej indukcji z powodu skrajnie niekorzystnej biologii (monosomia 7, bialleliczna TP53, RPN1::MECOM, UBTF-TD) lub innych udokumentowanych przeciwwskazań klinicznych. W tej populacji alternatywy terapeutyczne są ograniczone, a klasyczna intensywna chemioterapia często nie daje akceptowalnego bilansu korzyści i ryzyka.

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
	azacytydyną został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych do leczenia dorosłych z nowo zdiagnozowaną AML (w wieku 75 lat i starszych) lub dorosłych, którzy nie mogą otrzymać intensywnej chemioterapii. W Unii Europejskiej wenetoklaks został dopuszczony do stosowania w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną u dorosłych chorych na AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. U pacjentów z AML wenetoklaks wydłużył czas przeżycia, gdy podawano go z azacytydyną. Wenetoklaks nie jest zarejestrowany u dzieci w leczeniu AML, jednak coraz więcej opublikowanych danych potwierdza jego bezpieczeństwo i skuteczność również w tej grupie pacjentów. b) U części dzieci z oporną na leczenie lub nawrotową AML, w tym dzieci z tAML nieodpowiadającą na pierwszą indukację oraz oporną lub nawrotową AML nieodpowiadającą na ponowną indukację, stwierdza się szczególnie wysokie ryzyko toksyczności intensywnej chemioterapii. U tych pacjentów kluczowym elementem terapii jest przeszczepienie komórek krwiotwórczych (HSCT). Zastosowanie wysoce toksycznego leczenia przed HSCT, powoduje istotny wzrost ryzyka zagrażających życiu powikłań HSCT, co dodatkowo znacznie pogarsza rokowanie. U tych pacjentów połączenie wenetoklaksu i azacytydyny powinno doprowadzić do uzyskania remisji przy znacznie mniejszej toksyczności i umożliwić alloHSCT w dobrym stanie ogólnym. c) Wysokie ryzyko nawrotu po HSCT obserwuje się u dzieci i młodzieży z AML i bardzo złym rokowaniem genetycznym: monosomia 7, mutacje białeliczne TP53, inv3(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) RPN1::MECOM, NUP98::NSD1, NUP98::KDM5A, CBFA2T3::GLIS2, złożony kariotyp (≥ 3 aberracje, brak nawracających nieprawidłowości definiujących AML), a także u pacjentów z wysokim poziomem MRD przed HSCT ($\geq 10^{-3}$), dodatnim wynikiem MRD po HSCT i zmniejszającym się chimeryzmem, a także pacjentów po drugiej HSCT. U tych pacjentów, uzasadnieniem terapii podtrzymującej wenetoklaks/azacytydyna (co najmniej 3 elementy) jest zapobieganie nawrotom po HSCT. Kilka badań z udziałem dorosłych wykazało korzyści z tego schematu leczenia.	Dostępne badania pediatryczne dla leczenia pierwszej linii są nadal ograniczone, ale wyniki są zachęcające: w badaniu Wen i wsp. (2024) u nieleczonych wcześniej dzieci z AML schematy oparte na wenetoklaksie dawały wysokie odsetki CR/MRD-ujemności przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa; podobny sygnał bezpieczeństwa i potencjalnej skuteczności przedstawili Gibson i wsp. (2024). Nie są to jeszcze dane wystarczające za uznania za rutynowy standard wszystkich nowo rozpoznanych chorych, ale są wystarczające dla populacji szczególnie trudnej – niekwalifikującej się do intensywnego leczenia. Wytyczne pediatryczne AML nadal opierają leczenie 1. linii przede wszystkim na intensywnej chemioterapii z kwalifikacją do HSCT według ryzyka; dlatego proponowane wskazanie należy traktować jako rozwiązanie dla sytuacji wyjątkowych, zgodne z logiką aktualnego projektu PL B.114 i z kierunkiem rozwoju terapii spersonalizowanej. b) Uzasadnienie kliniczne – TAK, najsilniejsze spośród trzech ocenianych wskazań. W populacji dzieci z AML od 2. linii leczenia (wczesna wznowa po HSCT, druga wznowa, oporność na leczenie 2. linii lub AML po leczeniu cytotoksycznym oporna na 1. linię) rokowanie jest bardzo niekorzystne, a możliwości terapeutyczne ograniczone. Najlepsze dane pediatryczne dotyczą właśnie tej populacji. W największej retrospektywnej kohorcie Niswander i wsp. (Haematologica 2023) MRD-ujemną CR uzyskano u 38% wszystkich leczonych dzieci i AYA, a u 48% chorych z AML, którzy ukończyli 1. cykl; leczenie było często „HSCT-enabling”. Z kolei AEOP-retrospective study (Bacelli i wsp., Haematologica Early View 2026) w 50 chorych z r/r AML, MDS-EB i t-MDS/AML wykazało 60% CR (24 MRD-ujemne) oraz możliwość przeprowadzenia HCT u 66% pacjentów. W mojej ocenie właśnie w tym wskazaniu wenetoklaks + azacytydyna może realnie poprawić dostęp do skutecznego leczenia pomostowego i zwiększyć odsetek chorych doprowadzanych do kolejnego HSCT lub trwałej kontroli choroby. Refundacja wydaje się więc wyraźnie uzasadniona klinicznie. c) Uzasadnienie kliniczne – TAK, ale z większą ostrożnością niż w pkt b). Wskazanie po HSCT u chorych bardzo wysokiego ryzyka (niekorzystna

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
		genetyka, MRD$\geq$10-3 przed HSCT, dodatkowo MRD po HSCT, spadek chimeryzmu, drugi HSCT) jest biologicznie i klinicznie racjonalne, ponieważ właśnie ta grupa ma najwyższe ryzyko wznowy po transplantacji. Bezpośrednich danych pediatrycznych dla połączenia wenetoklaks + azacytydyna po HSCT jest mniej niż dla r/r AML, jednak literatura z lat 2025–2026 wskazuje, że strategie maintenance/pre-emptive post-HSCT z użyciem HMA $\pm$ wenetoklaks są wykonalne i potencjalnie poprawiają przeżycie oraz zmniejszają ryzyko nawrotu, szczególnie u chorych MRD-dodatnich. Jest to zgodne z coraz szerszym stosowaniem leczenia podtrzymującego/pre-emptive w praktyce transplantacyjnej. Warunkiem powodzenia jest ściśle monitorowanie MRD/chimeryzmu, zakażeń, cytopenii, interakcji z azolami oraz kwalifikacja wyłącznie w ośrodkach z doświadczeniem transplantacyjnym i hematatoonkologicznym pediatrycznym.
4. Czy w Państwa opinii włączenie do refundacji wnioskowanego leku w I linii leczenia w PL B.114 będzie generowało dodatkowe koszty (względem obecnych) w zakresie diagnostyki i monitorowania leczenia pacjentów?	Diagnostyka i monitorowanie leczenia nie zmieniają się istotnie, proponowana zmiana nie będzie generować dodatkowych kosztów w zakresie diagnostyki i monitorowania.	Włączenie refundacji będzie generowało pewne dodatkowe koszty monitorowania, ale będą to koszty umiarkowane i w większości nie wynikają z całkowicie nowych procedur, lecz z większej częstotliwości kontroli. Większość badań diagnostycznych i monitorujących jest już standardem leczenia AML/HSCT i została przewidziana w projekcie programu. W rezultacie dodatkowy koszt względem obecnej praktyki należy ocenić jako akceptowalny i proporcjonalny do potencjalnej korzyści klinicznej. Część leczenia może być prowadzona ambulatoryjnie po stabilizacji.
5. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Aktualnie stosowane metody (intensywna chemioterapia) leczenia w wyszczególnionych w programie podgrupach pacjentów z dziecięcą AML mogą wiązać się z bardzo wysokim ryzykiem braku odpowiedzi na leczenie lub nawrotu choroby, a także zwiększać ryzyko zagrażających życiu powikłań.	Główne problemy aktualnych opcji leczenia to: 1) wysoka toksyczność intensywniej chemioterapii ratunkowej; 2) ograniczona skuteczność wczesnego salvage u chorych z nawrotem/opornością; 3) brak dobrze wystandaryzowanej refundowanej opcji dla dzieci niekwalifikujących się do intensywniej indukcji; 4) brak jednolitego, refundowanego podejścia pre-emptive/maintenance po HSCT u chorych z bardzo wysokim ryzykiem; 5) wysoka częstość ciężkich zakażeń, przedłużonej aplazji i długich hospitalizacji. W praktyce oznacza to, że część pacjentów leczona jest obecnie rozwiązaniami pomostowymi, niestandardowymi lub wyłącznie objawowo, mimo że istnieją dane

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
		wskazujące na aktywność wenetoklaksu w skojarzeniach u wybranych dzieci z AML.
6. Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Podstawowy schemat leczenia ostrej białaczki szpikowej jest zbliżony od wielu lat. Biorąc jednak pod uwagę, że jest to choroba bardzo zróżnicowana (istnieje wiele podtypów zdefiniowanych przez zaburzenia genetyczne), wielu pacjentów wymaga indywidualizacji terapii. Ponadto wyzwaniem są pacjenci z opornością na leczenie lub nawrotem choroby. Wiedza dotycząca leczenia ostrej białaczki szpikowej u dzieci rozwija się bardzo dynamicznie. Badania kliniczne, a także obserwacyjne dostarczają dowodów na skuteczność nowych leków w niektórych grupach pacjentów. Chcielibyśmy móc zaoferować pacjentom leczenie jak najbardziej skuteczne zgodnie z aktualną wiedzą. Nowe leki często nie są refundowane ze środków publicznych. Wprowadzenie zmian dotyczących finansowania terapii, modyfikacji programów lekowych jest długotrwałe i często nie nadąża za aktualną wiedzą i potrzebami pacjentów. Zaproponowane tu wskazania oraz schematy leczenia z zastosowaniem wenetoklaksu w dziecięcej AML mogą okazać się nieaktualne za kilka lat. Sprawnie przebiegający proces wprowadzania zmian do programów lekowych i innych źródeł finansowania z pewnością korzystnie wpłynie na poprawę sytuacji dzieci z AML.	Sytuację pacjentów mogłoby poprawić: 1) centralizacja kwalifikacji do leczenia w ośrodkach referencyjnych hematologii dziecięcej; 2) szybka, ogólnokrajowa diagnostyka molekularna i MRD/chimeryzmu; 3) formalny dostęp refundacyjny do wenetoklaksu + azacytydyny w ściśle określonych populacjach; 4) ujednolicenie zasad redukcji dawki przy równoczesnym stosowaniu azoli i innych inhibitorów CYP3A; 5) zapewnienie finansowania monitorowania powikłań infekcyjnych oraz leczenia ambulatoryjnego tam, gdzie jest to bezpieczne. Potencjalne problemy związane z ocenianą technologią to przede wszystkim: głęboka mielosupresja, ciężkie zakażenia, ryzyko TLS, konieczność częstych modyfikacji dawki przy interakcjach lekowych oraz ryzyko zbyt długiego kontynuowania terapii bez uzyskania odpowiedzi. Z tego względu terapia powinna być ściśle protokolowana.
7. Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Kryteria zastosowania cykle VEN-AZA zostały dość szczegółowo opisane w programie lekowych, ryzyko niewłaściwego zastosowania jest niewielkie.	Ryzyko nadużyć dotyczy głównie: 1) zbyt szerokiego kwalifikowania chorych poza projektowane kryteria; 2) stosowania schematu zamiast standardowej intensywniej chemioterapii u pacjentów, którzy realnie kwalifikują się do leczenia standardowego; 3) niewystarczającego monitorowania TLS, cytopenii, MRD/chimeryzmu oraz interakcji z azolami; 4) utrzymywania leczenia mimo braku odpowiedzi po 1–2 cyklach bez jasnego planu dalszego postępowania. Ryzyko to można ograniczyć przez obowiązkową kwalifikację wielodyscyplinarną, centralny nadzór merytoryczny, precyzyjne kryteria wyłączenia oraz obowiązkowe raportowanie odpowiedzi i toksyczności.
8. Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Oceniana technologia dedykowana jest pacjentom, u których występuje co najmniej jednego z poniższych zaburzeń genetycznych (niezależnie od odsetka blastów lub poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego): monosomia chromosomu 7, mutacja	Największą korzyść mogą odnieść chorzy: 1) z r/r AML, szczególnie gdy potrzebne jest leczenie pomostowe do HSCT; 2) z bardzo niekorzystną biologią choroby (m.in. bialleliczna TP53, monosomia 7, MECOM-rearranged,

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
	bialleliczna TP53, inv3(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) RPN1::MECOM, UBTF-TD, lub występuje inna udokumentowana przyczyna, która według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwia odniesienie korzyści z intensywnego leczenia. Ze stosowania cyklu VEN-AZA po HSCT, szczególnie mogą skorzystać pacjenci z co najmniej jednym z poniższych czynników bardzo wysokiego ryzyka: a) zaburzenia genetyczne związane ze szczególnie złym rokowaniem, w tym: monosomia chromosomu 7 lub mutacja bialleliczna TP53, lub inv3(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26) RPN1::MECOM, lub NUP98::NSD1, lub NUP98::KDM5A, lub CBFA2T3::GLIS2, lub UBTF-TD, lub złożony kariotyp (≥ 3 aberracje, bez powtarzalnych zaburzeń definiujących ostrą białaczkę szpikową), lub b) ostra białaczka szpikowa z MRD$\geq 10^{-3}$ przed zabiegiem HSCT lub dodatnie MRD po HSCT lub obniżający się chimeryzm; lub c) przeprowadzenie u pacjenta drugiego zabiegu HSCT W przypadku leczenia 2. lub kolejnej linii szczególną korzyść z zastosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną lub chemioterapię mogą odnieść pacjenci z a) wczesną wznową AML po HSCT (<180 dni), lub b) drugą lub kolejną wznową AML, lub c) opornością na leczenie 2. linii d) opornością na leczenie 1. linii i rozpoznaniem AML po leczeniu cytotoksycznym.	UBTF-TD; prawdopodobnie także wybrane NUP98-rearranged/CBFA2T3::GLIS2 zgodnie z kryteriami po HSCT); 3) z AML po leczeniu cytotoksycznym; 4) z dodatnim MRD przed/po HSCT lub obniżającym się chimeryzmem; 5) z przeciwwskazaniami do standardowej intensywnej indukcji. Na podstawie dostępnej literatury szczególnie interesujące biologicznie wydają się podgrupy wysokiego ryzyka, u których wenetoklaks może zwiększać szansę uzyskania remisji umożliwiającej transplantację. Dane AIEOP i innych serii wskazują także na obiecujące wyniki w wybranych molekularnych podtypach bardzo wysokiego ryzyka.
9. Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z dziecięcą AML z typowymi zaburzeniami genetycznymi, dobrze odpowiadającymi na leczenie powinni kontynuować intensywną chemioterapię wg obowiązującego schematu, grupa ta nie skorzysta z opisanej technologii.	Mniejszej korzyści należy oczekiwać u chorych: 1) z ostrą białaczką promielocytową (poza zakresem programu); 2) z typową nowo rozpoznaną AML kwalifikującą się do standardowej intensywnej indukcji, zwłaszcza bez czynników bardzo wysokiego ryzyka; 3) z niekontrolowanym ciężkim zakażeniem lub niewydolnością narządową uniemożliwiającą bezpieczne leczenie; 4) z bardzo szybko postępującą chorobą wymagającą natychmiastowej, intensywnej cytoredukcji, jeśli schemat niskointensywny nie daje realnej szansy opanowania proliferacji. Brak korzyści lub korzyść ograniczona może też dotyczyć pacjentów, u których nie jest możliwe prowadzenie

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
		wiarygodnego monitorowania MRD/chimeryzmu i bezpieczne zarządzanie toksycznością oraz interakcjami lekowymi.
10. Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które uzasadniają zastosowanie wenetoklaksu w podanych wskazaniach: a) pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (występująca de novo lub wtórna), niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL b) pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL c) pediatryczni pacjenci w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka (po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT)) i uzyskanie pełnego wszczepienia po HSCT, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do PL	a) C. Michel Zwaan et al.: <i>Diagnosis and management of AML in pediatric patients: consensus recommendations from an international expert panel.</i> Blood 2026. Riccardo Masetti, Francesco Baccelli, Davide Leardini, Franco Locatelli; <i>Venetoclax: a new player in the treatment of children with high-risk myeloid malignancies?</i>. Blood Adv 2024; 8 (13): 3583–3595. doi: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023012041 Francesco Baccelli, Pietro Merli, Gennaro Pagano, Marco Becilli, Katia Girardi, Valeria Paganelli, Davide Leardini, Edoardo Muratore, Francesca Vendemini, Giuliana Beneduce, Manuela Tumino, Francesco Saglio, Elena Sieni, Elena Mastrodicasa, Francesco Paolo Tambaro, Riccardo Masetti, Franco Locatelli; <i>Venetoclax and azacitidine in childhood primary advanced myelodysplastic syndromes, refractory/relapsed Acute Myeloid Leukemia and therapy-related myeloid diseases.</i> Blood 2025; 146 (Supplement 1): 289. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2025-289 b) Arcourt A, Ilan U, Murillo L, et al. <i>Clinical activity of venetoclax and azacitidine in children with de novo or secondary multiple relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a real-world experience.</i> Haematologica. 2026;111(3):852-860. doi:10.3324/haematol.2025.288246 Francesco Baccelli, Pietro Merli, Gennaro Pagano, Marco Becilli, Katia Girardi, Valeria Paganelli, Davide Leardini, Edoardo Muratore, Francesca Vendemini, Giuliana Beneduce, Manuela Tumino, Francesco Saglio, Elena Sieni, Elena Mastrodicasa, Francesco Paolo Tambaro, Riccardo Masetti, Franco Locatelli; <i>Venetoclax and azacitidine in childhood primary advanced myelodysplastic syndromes, refractory/relapsed Acute Myeloid Leukemia and therapy-related myeloid diseases.</i> Blood 2025; 146 (Supplement 1): 289. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2025-289 c) Ciotti G, Marconi G, Martinelli G. <i>Hypomethylating agent-based combination therapies to treat post-hematopoietic stem cell transplant relapse of acute myeloid leukemia.</i> Frontiers in Oncology. 11:810387, 2022	a) Tak. Dowody naukowe dla tego wskazania mają charakter głównie retrospektywny, ale są wiarygodne i spójne kierunkowo. Wen i wsp. (npj Precision Oncology 2024) wykazali wysokie odsetki CR i MRD-ujemności przy leczeniu opartym na wenetoklaksie u dzieci z nowo rozpoznaną AML; najczęstszymi toksycznościami były mielosupresja i zakażenia. Gibson i wsp. (Pediatr Blood Cancer 2024) opisali bezpieczeństwo i potencjalną skuteczność upfront venetoclax-combinations u 11 dzieci/AYA z AML. Dane te nie uzasadniają jeszcze zastąpienia standardowej indukcji u wszystkich pacjentów, ale wspierają zastosowanie w bardzo selektywnej populacji niekwalifikującej się do intensywnego leczenia, zgodnie z projektem PL B.114. b) Tak. Jest to najlepiej udokumentowane pediatryczne wskazanie dla wenetoklaksu. Niswander i wsp. (Haematologica 2023) opisali w największej kohorcie dzieci/AYA z wielokrotnie nawrotową lub oporną ostrą białaczką MRD-ujemną CR u 38% wszystkich chorych oraz szybkie odpowiedzi, zwykle już po 1. cyklu. Baccelli i wsp. (Haematologica Early View 2026) w analizie AIEOP 50 pacjentów z r/r AML/MDS-EB/t-MDS/AML wykazali 60% CR, 24 MRD-ujemne CR i 66% przejść do HCT. Dodatkowo wcześniejsze doświadczenia z terapiami wenetoklaksowymi w r/r AML u dzieci (w tym badania z chemioterapią intensywną) również potwierdzają aktywność leku i zasadność jego użycia w schematach ratunkowych. Całość dowodów przemawia za refundacją w 2. linii w ściśle określonej populacji pediatrycznej. c) Tak, choć dowody są pośrednio słabsze niż dla r/r AML. Literatura transplantacyjna pediatryczna z lat 2025–2026 wskazuje, że strategie maintenance/pre-emptive po HSCT z użyciem HMA ± wenetoklaks są wykonalne, dobrze tolerowane i mogą zmniejszać ryzyko wznowy, zwłaszcza u chorych MRD-dodatnich lub z bardzo niekorzystną biologią. Dane te wspierają projektowane wskazanie po HSCT.

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
		<i>Szczególnie istotne jest, że projekt programu ogranicza populację do pacjentów z pełnym wszczepieniem oraz wyraźnie definiuje czynniki bardzo wysokiego ryzyka, co zmniejsza ryzyko nieuzasadnionego, zbyt szerokiego stosowania. W praktyce jest to racjonalna opcja pre-emptive/maintenance dla grupy o najwyższym ryzyku nawrotu, przy braku lepszych refundowanych alternatyw pediatrycznych.</i>
11. Inne uwagi	-	<i>Uwzględnione w formularzu dane liczbowe mają charakter eksperckich szacunków dla Polski i powinny być traktowane jako orientacyjne. W przypadku wdrożenia refundacji zasadne byłoby coroczne monitorowanie rzeczywistej liczby leczonych pacjentów, odpowiedzi, toksyczności i odsetka przejść do HSCT.</i>

3.6. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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.⁸ we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 3 miesięcy do 18 lat) refundacji podlegają następujące substancje czynne:

- w ramach katalogu chemioterapii:
 - bleomycyna;
 - busulfan
 - cisplatyna;
 - karboplatyna;
 - kładrybina;
 - pozakonazol (u dzieci do 18 roku życia m. in. w nawrocie ostrej białaczki szpikowej);
 - cyklofosfamid;
 - cytarabina;
 - dakarbazyna;
 - doksorubicyna;
 - epirubicyna;
 - etopozyd;
 - fludarabina;
 - hydroksykarbamid
 - ifosfamid;
 - melfalan;
 - merkaptopuryna;
 - metotreksat;
 - pegaspargaza;
 - tioguanina;
 - winkrystyna.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (Konsensus Ekspertów 2026 oraz Kowalczyk 2018), wenetoklaks m.in. z azacytydyną (z infuzją limfocytów dawcy (DLI) lub bez DLI) jest jedną z najbardziej obiecujących strategii leczenia nawrotowej lub opornej AML u pacjentów pediatrycznych, natomiast w leczeniu podtrzymującym u pacjentów po allo-HSCT dowody na skuteczność są obecnie ograniczone a optymalny czas terapii nie jest znany.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. *Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)* aktualnie zdecydowana większość ok 90% pacjentów z AML leczona jest z zastosowaniem standardowych cykli intensywnej chemioterapii, a w przypadku pacjentów bardzo źle tolerujących leczenie lub nie odpowiadających na leczenie może być podjęta decyzja o zaprzestaniu leczenia przyczynowego i podjęcia opieki paliatywnej. Ponadto, prof. Styczyński wyjaśnił, że do aktualnie stosowanych schematów intensywnej chemioterapii należą:

- w ramach I linii leczenia: Kolejno cykle: ICE (idarubicyna, cytarabina, etopozyd), HAM (wyskodawkowana cytarabina, mitoxantron), HAE (wyskodawkowana cytarabina, etopozyd), hAM (wyskodawkowana cytarabina, mitoxantron), HA (wyskodawkowana cytarabina). Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami międzynarodowych grup eksperckich (Zwann et al., <https://doi.org/10.1182/blood.2024027904>) do pierwszego, ewentualnie drugiego cyklu chemioterapii na podstawie decyzji lekarza prowadzącego za zgodą pacjentów/opiekunów może zostać dodany gemtuzumab ozogamycyny (GO), który aktualnie nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w tym wskazaniu u dzieci poniżej 15 roku życia, możliwe jedynie finansowanie w ramach

⁸ Obwieszczenie MZ <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> (dostęp: 30.06.2026).

RDTL. Finansowanie dla pacjentów w wieku 15-18 lat jest dostępne w ramach programu lekowego, ale wyłącznie ze schematem chemioterapii przeznaczonym dla pacjentów dorosłych, niemających zastosowania u dzieci, co wyklucza możliwość finansowania GO w tej grupie wiekowej, możliwe jedynie wykorzystanie środków charytatywnych;

- *w ramach II linii leczenia: Cykle FLA-GO (fludarabina, cytarabina, gemtuzumab ozogamycyny i FLA (fludarabina, cytarabina) - podobnie jak w pierwszej linii leczenia u dzieci poniżej 15 roku życia możliwe wyłącznie finansowanie w ramach RDTL, u pacjentów w wieku 15-18 lat finansowanie wyłącznie ze środków charytatywnych. U pacjentów z core-binding factor (CBF) AML cykle Ida-FLA (idarubicyna, fludarabina, cytarabina) i FLA (fludarabina, cytarabina).*

Z opinii dr hab. n. med. Radosława Chabry (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) wynika, że aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi w ocenianym wskazaniu jest:

- *skojarzenie wenetoklaksu z azacytydyną (obecnie w praktyce pediatrycznej stosowanie tego skojarzenia ma charakter jednostkowy/off-label);*
- *intensywna chemioterapia ratunkowa/ standardowe schematy AML +/- HSCT (pozostaje podstawą u pacjentów kwalifikujących się do intensywnego leczenia, ale oceniana populacja obejmuje w dużej części chorych niekwalifikujących się do standardowej indukcji albo z bardzo wysokim ryzykiem/nawrotem, u których skuteczność i tolerancja klasycznej chemioterapii są ograniczone);*
- *azacytydyna w monoterapii lub inne schematy HMA bez wenetoklaksu (opcja mniej intensywna i stosunkowo dostępna organizacyjnie, jednak dostępne dane pediatryczne sugerują większą aktywność schematów z wenetoklaksem niż samej HMA w populacji wysokiego ryzyka/r/r);*
- *najlepsze leczenie wspomagające/postępowanie pomostowe/obserwacja lub immunomodulacja po HSCT (w części przypadków jest obecnie jedyna realna opcja przy braku refundowanego leczenia celowanego. Jest to najtańsze postępowanie, ale nie rozwiązuje problemu wysokiego ryzyka wznowy ani chemiooporności).*

Komentarz Analityków:

Zgodnie z aktualną treścią programu lekowego B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” obecnie u pacjentów pediatrycznych refundowany jest gemtuzumab ozogamycyny (w 1. linii leczenia w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (bez względu na status mutacji FLT3) - w wieku 15 lat i powyżej). Niemniej prof. Styczyński w swojej opinii zaznaczył, że *Finansowanie dla pacjentów w wieku 15-18 lat jest dostępne w ramach programu lekowego, ale wyłącznie ze schematem chemioterapii przeznaczonym dla pacjentów dorosłych, niemających zastosowania u dzieci, co wyklucza możliwość finansowania GO w tej grupie wiekowej, możliwe jedynie wykorzystanie środków charytatywnych.*

Jednocześnie z opinii ankietowanych ekspertów wynika, że aktualnie we wnioskowanych wskazaniach stosuje się najlepsze leczenie wspomagające / leczenie paliatywne / intensywną terapię ratunkową / standardowe schematy CHT lub azacytydynę.

4. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

4.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w populacji pacjentów pediatrycznych z AML, dokonano przeszukiwania w bazie informacji medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny), a także z referencji włączonych do analizy dowodów naukowych. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniach 29.05.2026 r. i 05.06.2026 r. Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 8.1 niniejszego opracowania.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do niniejszego przeglądu.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	1) pacjenci pediatryczni w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej (I linia leczenia); 2) pacjenci pediatryczni w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową (leczenie od 2. linii); 3) pacjenci pediatryczni z ostrą białaczką szpikową po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka	Populacja inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną	Inna interwencja
Komparator	Terapie refundowane, dostępne w Polsce	
Punkty końcowe	- skuteczność - bezpieczeństwo	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	- Przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, spełniające kryteria PICOS co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji. - Badania randomizowane z grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (jednoramienne). - Badania dotyczące efektywności praktycznej.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Inne	Publikacje w języku polskim i angielskim.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.

4.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono publikacje w których analizowane populacje nie były jednorodne, tzn.: w ramach badań analizowano szerokie spektrum populacji (obejmujące wszystkie wnioskowane wskazania) od pacjentów m.in.: z nowo zdiagnozowaną AML czy też AML oporną na leczenie / po HSCT:

- Arora 2026 – retrospektywna, jednoośrodkowa analiza oceniająca skuteczność kliniczną skojarzenia wenetoklaksu i azacytydyny jako terapii pomostowej przed przeszczepem w przypadku nawrotowej lub opornej na leczenie/po allo HSCT ostrej białaczki szpikowej u dzieci;
- Arcourt 2026 – retrospektywna, wieloośrodkowa analiza oceniająca skuteczność kliniczną wenetoklaksu i azacytydyny u dzieci z pierwotną lub wtórną, wielokrotnie nawracającą/oporną na leczenie/po alloHSCT ostrą białaczką szpikową;
- Karol 2024 – badanie I. fazy, open-label oceniające skuteczność wenetoklaksu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w populacji dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie/po alloHSCT ostrą białaczką szpikową;
- LeBlanc 2024 – oceniające skuteczność leczenia środkami hipometylującymi i wenetoklaksem u nowo zdiagnozowanych dzieci, młodzieży i dorosłych z ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do standardowej terapii oraz u pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie/po alloHSCT;

- Wen 2024 – ocena wskaźnika remisji, toksyczność i farmakokinetyka schematów indukcyjnych opartych na wenetoklaksie u dzieci z nieleczoną ostrą białaczką szpikową;
- Winters 2020 – ocena skuteczności wenetoklaksu i azacytydyny w leczeniu zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej u pacjentów pediatrycznych.

Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, obejmującą opcje terapeutyczne stosowane w warunkach polskich, stąd przedstawione wyniki z powyższych publikacji odnoszą się tylko do pacjentów leczonych WEN+AZA.

Tabela 8. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
Arora 2026 <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania	<u>Typ badania:</u> retrospektywne, jednośrodkowe (Indie), analiza danych pacjentów z okresu od stycznia 2022 r. – grudnia 2025 r. <u>Interwencja:</u> skojarzenie wenetoklaks (WEN) + azacytydyna (AZA) <u>Schemat leczenia i dostosowanie dawki:</u> Azacytydynę (75 mg/m² dziennie) podawano dożylnie w dniach 1–7 każdego 28-dniowego cyklu. Wenetoklaks podawano raz dziennie w postaci tabletek doustnych (polykanych w całości lub rozkruszonych) z 3-dniowym stopniowym zwiększaniem dawki w cyklu 1 w celu zminimalizowania ryzyka zespołu lizy nowotworu (TLS), przy dawkach dostosowanych do powierzchni ciała, odpowiadających ekspozycji u dorosłych, wynoszących 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2) i 400 mg (dni 3–14). <u>Leczenie dodatkowe:</u> Podczas terapii nie podawano jednocześnie inhibitorów CYP3A. W trakcie leczenia stosowano profilaktykę enchinokandynami. Mikafunginę podawano dożylnie w dawce 1 mg/kg raz dziennie w fazie neutropenii. <u>Mediana liczby cykli WEN+AZA:</u> 2 (zakres: 1–4) <u>Mediana follow-up:</u> 10 mies.	<u>Charakterystyka populacji:</u> - pacjenci z oporną na leczenie i /lub wtórną AML - wiek od 1 r.ż. – 18 r.ż. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Mediana wieku:</u> 13 lat (zakres: 4–17 lat) <u>Liczba pacjentów:</u> N=14 <u>HSCT przed zastosowaniem WEN+AZA:</u> n=3 <u>Mutacje (n). (wybrane):</u> FLT3: n=6 TP53: n=1 <u>Liczba poprzednich linii leczenia:</u> 1: n=2 2: n=7 3: n=5	<u>Ocena skuteczności:</u> - ocena ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR) - ocena odsetka pacjentów bez wykrywalnej minimalnej resztkowej choroby (MRD), - odsetek pacjentów, u których pomyślnie przeprowadzono pomostowe leczenie przed przeszczepem komórek krwiotwórczych (HSCT) - przeżycie całkowite (OS) <u>Ocena bezpieczeństwa</u>
Arcourt 2026 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<u>Typ badania:</u> retrospektywne, wielośrodkowe (dane ze szpitali pediatrycznych we Francji, Holandii, Hiszpanii i Izraela; z okresu od stycznia 2017 r. do grudnia 2023 r.) <u>Interwencja:</u> skojarzenie wenetoklaks (WEN) + azacytydyna (AZA) <u>Schemat leczenia i dostosowanie dawki:</u> AZA w dawce 75 mg/m² podawano dożylnie (IV) lub podskórnie raz dziennie w dniach 1–5 lub 1–7 każdego 28-dniowego cyklu. WEN podawano doustnie w postaci tabletek lub zawiesiny płynnej raz dziennie w dawce równoważnej dawce dla dorosłych, dostosowanej do powierzchni ciała, wynoszącej	<u>Wybrane kryteria włączania:</u> - wiek: pacjenci pediatryczni w wieku od 0 do 19 lat - pierwotna lub wtórna, oporna na leczenie (R/R) lub ostra białaczka szpikowa (AML) <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczba pacjentów i charakterystyka populacji (N (%)):</u> N=38 Mężczyźni: 22 (58) Kobiety: 16 (42)	<u>Ocena skuteczności⁹</u> <u>Ocena odpowiedzi na leczenie:</u> oceniano na podstawie morfologii aspiratu szpiku kostnego oraz analizy cytometrii przepływowej przeprowadzonej między 28. a 42. dniem pierwszego cyklu¹⁰. Całkowita remisja (CR) – zdefiniowano zgodnie z kryteriami Cheson jako obecność mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym przy przywróceniu parametrów morfologicznych (bezwzględna liczba neutrofili >1×10⁹/l i liczba płytek krwi >100×10⁹/l);

⁹ Linia terapii została zdefiniowana jako odrębny schemat leczenia stosowany w celu wyleczenia, rozpoczęty po braku odpowiedzi na leczenie lub nawrocie choroby. Brak MRD zdefiniowano jako poziom MRD mniejszy niż 0,1% w analizie przepływowej. Chorobę oporną na leczenie zdefiniowano jako brak osiągnięcia remisji po terapii indukcyjnej pierwszej linii w przypadku AML, składającej się z maksymalnie dwóch odrębnych cykli indukcyjnych. W przypadkach, w których nie przeprowadzono oceny szpiku kostnego po zakończeniu leczenia (np. ze względu na paliatywny charakter terapii), progresję choroby wnioskowano na podstawie wzrostu bezwzględnej liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej.

¹⁰ Nie przeprowadzano regularnych dodatkowych ocen stanu chorobowego ze względu na paliatywny przebieg leczenia u niektórych pacjentów z kohorty.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
	400 mg/dobę, przy czym dawka wahała się w zakresie od 300 do 600 mg w zależności od powierzchni ciała danego pacjenta. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zespołu lizy guza (TLS) w pierwszym cyklu zastosowano 1- do 3-dniowe stopniowe zwiększanie dawki WEN, natomiast w kolejnych cyklach stosowano pełną dawkę przez 14–28 dni bez stopniowego zwiększania. Po zakończeniu leczenia WEN długość cykli dostosowywano w oparciu o wcześniejszą toksyczność hematologiczną (7–28 dni). U pacjentów otrzymujących profilaktykę przeciwwrzędiczą z grupy azoli, ze względu na znany potencjał hamowania CYP3A, stosowano zmniejszenie dawki preparatu WEN o 50–75%. Pacjenci otrzymali medianę dwóch kolejno następujących po sobie cykli leczenia WEN+AZA (zakres: 1–24; IQR: 1–3) <u>Komparator:</u> brak Mediana czasu od postawienia pierwotnej diagnozy do rozpoczęcia leczenia WEN+AZA: 1,5 roku (zakres: 0,1–5,3; rozstęp międzykwartylowy [IQR] 0,1–2,11). Mediana follow-up 6,6 miesiąca (zakres: 0,2–45,6; IQR: 2,8–16,3) W przypadku 28 pacjentów, dla których dostępne były dane, mediana czasu trwania hospitalizacji wynosiła 33 dni (zakres: 4–175; IQR: 23–63), co stanowiło 51% całkowitego czasu trwania leczenia. U 38 pacjentów WEN podawano przez medianę 27 dni na cykl (IQR: 18–28).	<u>Wiek w momencie rozpoznania, lata, mediana (zakres):</u> 8,7 (0,01–18,5) <u>Rodzaj AML, N (%)</u> De novo: 31 (82) Wtórna: 7 (18) Mutacje, N (%) (wybrane): FLT3-ITD: 4 (11) TP53: 1 (3) <u>Liczba wcześniejszych linii leczenia przed zastosowaniem WEN+AZA, N (%)</u> 0 lub 1: 7 (18) 2 lub więcej linii: 31 (82) <u>AlloH SCT przed zastosowaniem WEN+AZA, N (%)</u>: 22 (58)	• CR z niepełnym przywróceniem morfologii krwi (CRI) – definiowano jako mniej niż 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym przy niepełnym przywróceniu morfologii krwi co najmniej jednej linii komórkowej, • Częściowa odpowiedź (PR) definiowano jako utrzymywanie się ponad 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym przy zmniejszeniu ich liczby o ponad 50% w porównaniu z początkową liczbą komórek blastycznych w momencie rozpoczęcia leczenia. • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) zdefiniowano jako czas od pierwszego dnia ponownej terapii indukcyjnej WEN+AZA do wystąpienia zdarzenia, w tym zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, nawrotu choroby, choroby odpornej na leczenie lub do ostatniej znanej daty obserwacji. • Czas przeżycia całkowitego (OS) zdefiniowano jako okres od rozpoczęcia terapii do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do ostatniego dnia obserwacji. Do oszacowania przeżycia zastosowano metodę Kaplana-Meiera, a analizy jednoczynnikowe przeprowadzono za pomocą regresji logistycznej. <u>Ocena bezpieczeństwa</u> <u>Ocena wystąpienia zdarzeń niepożądanych i toksyczności związanej z leczeniem:</u> Zdarzenia niepożądane, w tym ich etiologia i nasilenie, zostały udokumentowane zgodnie ze wspólnymi kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych (CTCAE) w wersji 5.0. Szczególną uwagę poświęcono powikłaniom hematologicznym, żołądkowo-jelitowym i zakaźnym, a także ogólnym objawom toksyczności związanym z leczeniem.
Karol 2024 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie and Genentech	<u>Typ badania:</u> I. fazy, otwarte, dwuetapowe, wieloośrodkowe (31 ośrodków w: USA, Australii, Kanadzie, Francji, Niemczech, Holandii, Szwajcarii, UK) <u>I. etap:</u> ustalania dawki <u>II. etap:</u> rozszerzenia kohorty <u>Interwencja:</u> WEN (400 mg) + azacytydyna (AZA) (maksymalnie 75 mg/m² dziennie);	<u>Wybrane kryteria włączania:</u> • wiek <25 r.ż. • W przypadku pacjentów w wieku ≤16 lat wskaźnik sprawności według skali Lansky'ego musi wynosić ≥50%; pacjenci w wieku >16 lat muszą wykazywać wskaźnik sprawności według skali Karnofsky'ego ≥50% • W części 1 badania (dotyczącej ustalenia dawki) pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie AML,	Ocena skuteczności¹²: • Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR + CRI + CRp + PR) • Wskaźnik całkowitej remisji CR (CR/CRI/CRp) • Remisja całkowita z niepełnym odbudowaniem szpiku (CRI) • Remisja całkowita z niepełnym odbudowaniem płytek krwi (CRp) • Częściowa remisja (PR)

¹² Ocena nowotworu obejmowała punkcję szpiku kostnego i/lub biopsję, jeśli wskazywały na to objawy kliniczne, lub morfologię krwi u pacjentów z jednoznacznym postępowaniem choroby. Stan choroby oceniano przed rozpoczęciem badania, w 22. dniu, w 8. tygodniu, w 12. tygodniu, a następnie co 12 tygodni.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
	Pozostałe interwencje oceniane w badaniu: wenetoklaks w monoterapii (800 mg), skojarzenie wenetoklaks + chemioterapia tj.: WEN (400 mg) + decytabina (DEC) (maksymalnie 20 mg/m² dziennie); WEN (400 mg) + cytarabina w małej (LDAC) (maksymalnie 20 mg/m² dziennie); WEN (800 mg + cytarabina dużej dawce (HDAC) (maksymalnie 1000 mg/m² dwa razy dziennie). WEN podawano doustnie w postaci tabletek lub zawiesiny płynnej raz dziennie w dawce równoważnej dawce dla dorosłych, dostosowanej do powierzchni ciała (dawka 400 mg lub 800 mg) przy czym pacjentom w wieku poniżej 2 lat dawkę ustalano na podstawie wieku, a pacjentom w wieku 2 lat i starszym — na podstawie masy ciała. Pacjenci mogli otrzymywać leczenie przez okres ≤9 miesięcy; leczenie trwające dłużej niż 9 miesięcy było dozwolone, jeśli badacz i monitor medyczny stwierdzili korzyść kliniczną dla danego pacjenta. <u>Mediana czasu trwania badania (IQR), miesiące: 2.2(1.3-2.9) (cała populacja)</u> WEN (mono): 1,7 (1,0-1,8) WEN + AZA: 2,5 (1,2-3,8)	w przypadku, której nie są dostępne żadne alternatywne schematy leczenia prowadzące do wyleczenia. W części 2 badania (dotyczącej rozszerzenia kohorty) pacjenci muszą spełniać następujące kryteria oprócz wymienionych powyżej: W przypadku nawrotowej/opornej ostrej białaczki (szpikowej lub limfoblastycznej¹¹) pacjenci muszą spełniać następujące warunki: a) Diagnoza potwierdzona histologicznie b) ≥5% komórek blastycznych (szpik w stadium M2 lub M3) w aspiracie szpiku kostnego lub próbce z biopsji, ocenione na podstawie morfologii, immunohistochemii, cytometrii przepływowej, kariotypu, badań cytogenetycznych, takich jak fluorescencyjna hybrydyzacja in situ, lub innych badań molekularnych c) Chorobę oporną na leczenie definiuje się jako utrzymującą się chorobę po co najmniej 2 cyklach indukcyjnych. <u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u> Otrzymanie przed podaniem pierwszej dawki interwencji badania, któregośkolwiek z poniższych: a. Inotuzumab ozogamicyny lub gemtuzumab ozogamicyny w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania; b. Środek biologiczny (tj. przeciwciała) stosowany w celach przeciwnowotworowych w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy; c. Infuzję CAR-T lub inna terapia komórkowa w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania; d. Terapia przeciwnowotworowa, w tym chemioterapia, radioterapia, celowane leki małocząsteczkowe oraz leki badane, w ciągu 14 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy; e. Terapia steroidowa o charakterze przeciwnowotworowym w ciągu 5 dni od rozpoczęcia badania;	• Choroba stabilna (SD) • Progresja choroby (PD) • Czas trwania odpowiedzi (DOR) • Odsetek pacjentów z ujemnym MRD • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od progresji (PFS) Ocena bezpieczeństwa • Częstość występowania TEAEs

¹¹ W całym badaniu i jednocześnie w populacji WEN+AZA był 1 pacjent z tzw.: T-ALL z dryfem fenotypowym w kierunku AML (ang. T-ALL with phenotypic drift to AML). Pozostali pacjenci stanowili populację z AML

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
		Od przeszczepu minęło mniej niż 100 dni lub ≥ 100 dni od przeszczepu przy aktywnej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, albo pacjent nadal kontynuuje po przeszczepie terapię immunosupresyjną w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku W części 1 (określenie dawki) pacjent otrzymywał silne i umiarkowane inhibitory CYP3A w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku W części 1 i części 2 pacjent otrzymywał silne i umiarkowane induktory CYP3A w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku <u>Liczba pacjentów:</u> N=37 WEN 800 mg monoterapia: n=3 WEN 400 mg + DEC: n=5 WEN 400 mg + AZA: n = 19 WEN 400 mg + LDAC: n=1 WEN 800 mg + HDAC: n=9 <u>Wiek, lata: (WEN+AZA):</u> Mediana (IQR): 12,0 (3,0–16,0) Średnia (SD): 9,9 (6,3) <u>Liczba wcześniejszych terapii, mediana (IQR):</u> WEN + AZA: 3.0 (2.0–4.0) <u>HSCT przed leczeniem WEN ($\pm$CHT):</u> WEN + AZA: 11 (58) Mutacje genetyczne (wybrane, cała populacja): FLT3-ITD: n=2 FLT3-TKD: n=2 FLT3: n=3 monosomia 7: n=3 TP53: n=2	
Wen 2024 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<u>Typ badania:</u> prospektywne nierandomizowane badanie eksperymentalne, w równoległych grupach, wieloośrodkowe (Chiny) <u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania WEN jako terapii skojarzonej obejmującej cytarabinę (LDAC) w niskich dawkach z lub bez homoharringtoniną lub w skojarzeniu z lekami	Pacjenci nowo zdiagnozowani z ostrą białaczką szpikową poniżej 18 r.ż. nie otrzymujący wcześniej żadnego schematu chemioterapii. (N=45) <u>Charakterystyka pacjentów:</u> <u>Wiek:</u> mediana 9,3 lat (zakres: 0,9-15,8 lat) <u>Płeć (n (%)):</u>	<u>Ocena skuteczności:</u> - Wskaźnik remisji (RR). Odpowiedź była definiowana jako ocena szpiku kości w 28 dniu. - Remisja całkowita (CR) definiowana jako blasty w szpiku na poziomie $<5\%$. - CR z niepełną odbudową hematologiczną (CRi)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
	hipometylującymi tj. azacytadyna (WEN+AZA) lub decytabina¹³ <u>Interwencje:</u> WEN doustnie (dawka była stopniowo zwiększana w celu uniknięcia zespołu rozpadu guza): 1 dzień 50 mg/m²/dzień, 2 dzień 100 mg/m²/dzień, 3-28 dzień 200 mg/m²/dzień (maksymalnie 300 mg/m²/dzień) azacytadyna (AZA): 1-7 dzień 75 mg/m²/dzień, w schemacie WEN+AZA; - decytabina (DEC) 1-5 dzień 20 mg/m²/dzień, w schemacie WEN+DEC, - cytarabina (LDAC): 1-10 dzień 10 mg/m²/dzień, w schemacie WEN+LDAC; - cytarabina + homoharringtonina (HA): cytarabina: 1-7 dzień 100 mg/m²/dzień, homoharringtonina: 3 mg/m²/dzień, w schemacie WEN+HA <u>Mediana okresu obserwacji:</u> 6 miesięcy (zakres 1-21) <u>Data odciążenia danych:</u> 30 września 2023 r. <u>Czas leczenia WEN:</u> mediana 18 dni (zakres: 9-28 dni)	- mężczyźni: 27 (60%) - kobiety: 18 (40%) <u>Mutacje n (%)</u>: - FLT2 (+): 12 (26,7%) - Pozostałe: 23 (51,1%) <u>Zastosowany schemat leczenia (n (%)):</u> - WEN+LDAC: 6 (13,3%) - WEN+HA: 27 (60,0%) WEN+AZA: 10 (22,2%) - WEN+DEC: 2 (4,4%)	- częściowa remisja (PR) definiowana jako blasty w szpiku na poziomie 5-20% - NR – brak remisji definiowane jako blasty w szpiku na poziomie >20% - ujemna minimalna choroba resztkowa (MRD-) definiowana jako mniej niż 0,1% blastów w szpiku - Odpowiedź całkowita definiowana jako suma CR i MRD- - parametry farmakokinetyczne, <u>Ocena bezpieczeństwa</u> (oceniana u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę WEN): Bezpieczeństwo oceniono z użyciem kryteriów: NCI-CTCAE wersja 4.03. Ocena bezpieczeństwa obejmowała liczbę pacjentów z różnym stopniem zdarzeń niepożądanych (AEs) i z miana w porównaniu do oceny wyjściowej w zakresie wyników laboratoryjnych. AE były definiowane jako zdarzenie, które wystąpiło w dniu lub po podaniu pierwszej dawki leku. Zdarzenia, które wystąpiły w 5. lub kolejnym dniu po podaniu ostatniej dawki nie były brane do analizy.
Le Blanc 2024 <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania	<u>Typ badania:</u> retrospektywne, jednoośrodkowe (retrospektywna analiza danych pacjentów pediatrycznych oraz młodzieży i młodych dorosłych z ostrą białaczką szpikową (AML), leczonych schematem HMA (środki hipometylujące) + WEN (wenetoklaks) w Cincinnati Children's Hospital Medical Centre) <u>Interwencje</u> wenetoklaks (WEN) – dawkę wenetokaksu dostosowywano do powierzchni ciała lub masy ciała do dawki równoważnej ekspozycji u dorosłych (AED) wynoszącej 400 mg raz dziennie i podawano przez 7–28 dni.	<u>Charakterystyka pacjentów:</u> pacjenci z nowo zdiagnozowaną lub nawrotową / oporną na leczenie AML. <u>Wiek (mediana, zakres):</u> 15 lat (2–37) <u>Liczba pacjentów:</u> N=27 <u>Liczba pacjentów dorosłych (>18 r.ż.):</u> n=6 Liczba otrzymanych cykli leczenia: N=30 AZA: n=20 DEC: n=10	<u>Ocena skuteczności¹⁴</u> - całkowita remisja (CR) - CR z niekompletną poprawą wskaźników hematologicznych (CRI) - MRD- - niepowodzenie leczenia (TF) <u>Ocena bezpieczeństwa</u> Ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych¹⁵

¹³ występuję również pod nazwą mepesbursztynian omacetaksyny i jest to klasyczny lek w Chinach stosowany w leczeniu AML

¹⁴ Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie wyników badania szpiku kostnego i definiowano jako CR: <5% komórek blastycznych bez choroby pozaszpikowej (EMD) oraz przywrócenie prawidłowych wartości morfologii krwi obwodowej (bezwzględna liczba neutrofilii [ANC] ≥500/μL oraz liczba płytek krwi ≥50 000/μL); CRI: CR z ANC <500/μL i/lub liczbą płytek krwi <50 000/μL. MRD oceniano za pomocą wieloparametrowej cytometrii przepływowej, a CR z ujemnym wynikiem MRD zdefiniowano jako CR z MRD <0,1%. Częściową odpowiedź (PR) definiowano jako nieobecność blastów we krwi obwodowej oraz osiągnięcie stadium M2 szpiku kostnego (5%–25% blastów) przy spadku odsetka blastów białaczkowych o >50%; niepowodzenie leczenia (TF) definiowano jako nieosiągnięcie CR, CRI lub PR albo pojawienie się blastów w krwi obwodowej lub nowych ognisk EMD. U pacjentów z izolowaną postacią choroby pozaszpikowej (iEMD) ocenę odpowiedzi przeprowadzono na podstawie badań obrazowych z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w połączeniu z tomografią komputerową, a całkowitą remisję (CR) zdefiniowano jako ustąpienie wszystkich zmian wykazujących zwiększoną aktywność w badaniu PET bez pojawienia się nowych ognisk choroby.

¹⁵ Zdarzenia niepożądane (AE) zostały sklasyfikowane zgodnie z Wspólnymi Kryteriami Terminologicznymi Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) w wersji 5.0.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
	azacytydyna (AZA) w dawce 75 mg/m² dożylnie przez 5–7 dni lub decytabina (DEC) w dawce 20 mg/m² dożylnie przez 3–10 dni na początku każdego cyklu. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jeden cykl leczenia HMA + VEN, przy medianie wynoszącej jeden cykl (zakres: 1–4) oraz łącznej liczbie 50 cykli (AZA + VEN: n = 32 cykle, DEC + VEN: n = 18 cykli). Mediana czasu leczenia WEN wyniosła 21 dni (zakres: 7–30). <u>Mediana okresu obserwacji:</u> 23,5 (zakres: 8,4–162,2) mies.	<u>Liczba cykli leczenia w zależności od diagnozy na początku badania:</u> AML nowo zdiagnozowana: n=9 (30%) AML pierwotnie oporna: n= 3 (10%) AML nawrotowa: n=18 (60%) <u>Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych (HSCT)</u> (n = 18 pacjentów z nawrotem choroby): n = 9 (50%) <u>Mutacje genowe (wybrane):</u> Zmiany w genie FLT3: n=6 (22%) FLT3-ITD: n=4 (15%) FLT3-TKD: n=2 (7%) Monosomia chromosomu 7: n=4 (15%) TP53 mutacje / delecja: n= 5 (19%)	
Winters 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<u>Typ badania:</u> retrospektywny opis serii przypadków, jednoośrodkowe (USA) (data odcięcia danych: marzec 2020 r.) <u>Interwencja:</u> WEN + AZA - AZA podawany w 28 dniowych cyklach, AZA w dawce 75 mg/m² dzień dożylnie w dni 1-7 każdego cyklu (pacjenci, którzy przyjęli więcej niż 4 cykle mieli zmniejszone podanie AZA z 7 do 5 dni w cyklu, aby zmniejszyć ryzyko hematotoksyczności. - WEN podawano z dostosowaniem dawki dla dorosłych tj. 800 mg względem masy ciała. Lek podawano doustnie, raz dziennie w dniach 1-28. W dniach 1-3 pierwszego cyklu eskalowano dawkę WEN, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, a następnie kontynuowano docelową dawką WEN. <u>Mediana okresu obserwacji:</u> 6,4 mies. (zakres: 1,2-10 mies.) <u>Mediana l. cykli do najlepszej odpowiedzi:</u> 1 (zakres: 1-2).	Pacjenci w wieku od 1-25 lat z diagnozą zespołu mielodysplastycznego (MDS) wysokiego ryzyka lub ostrej białaczki szpikowej (AML). Pacjenci z AML z nawrotem choroby, pierwotną opornością na leczenie lub niekwalifikujący się do standardowej chemioterapii.	<u>Oceniane punkty końcowe:</u> <u>Remisja całkowita (CR)</u> definiowana jako blasty w szpiku na poziomie <5% z całkowitą poprawą wskaźników hematologicznych, <u>CRi</u> – CR z niekompletną poprawą wskaźników hematologicznych w zakresie co najmniej jednej linii komórkowej, <u>Morfologiczny stan wolny od białaczki (MLFS)</u> – definiowany jako blasty w szpiku na poziomie <5%, brak poprawy wskaźników hematologicznych, Minimalna choroba resztkowa mierzona była komercyjnie przy użyciu cytometrii przepływowej. Zdarzenia niepożądane były raportowane przy użyciu the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wersja 5.0.

Skróty: AZA – azacytydyna; AML – ostra białaczka szpikowa; CR – całkowita remisja; CRi – remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; CRp – odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją płytek; CTACE – kryteria terminologiczne zdarzeń niepożądanych; DOR – czas trwania odpowiedzi; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*), HSCT – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (Hematopoietic Stem Cell Transplantation); MRD – status minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease status*), ORR – całkowity odsetek odpowiedzi; OS – przeżycie wolne (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie wolne od progresji; PD – progresja choroby; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilizacja choroby; TEAE – zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); TLS – zespół lizy guza; IQR – rozstęp międzykwartyłowy; RR – wskaźnik remisji; WEN – wenetoklaks; Dec – decytabina; HDAC – cytarabina w wysokiej dawce; LDAC – cytarabina w niskiej dawce.

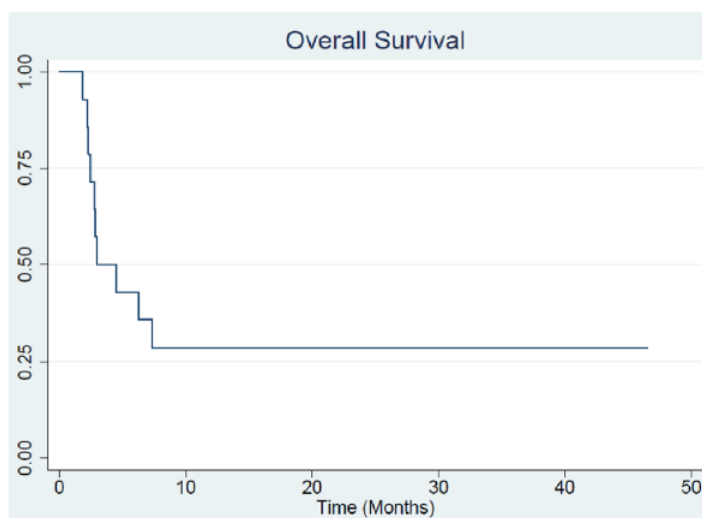
4.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

4.3.1. Analiza skuteczności

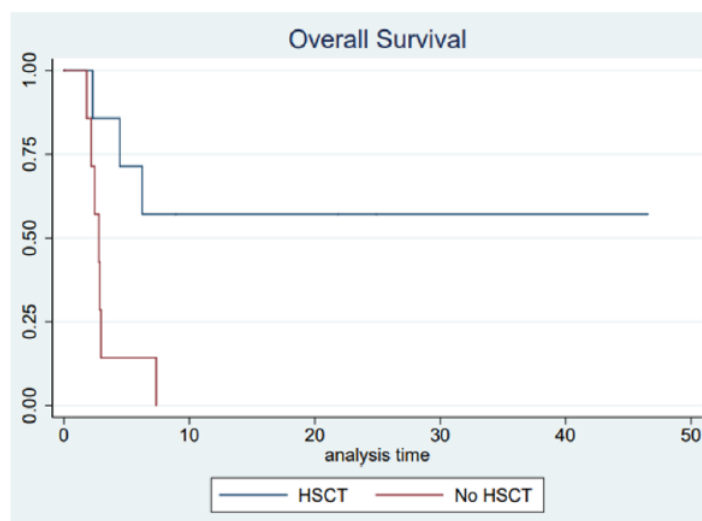
Arora 2026

Wśród pacjentów pediatrycznych z wielokrotnie nawracającą/oporną na leczenie AML/po alloHSCT osiągnięto odsetek całkowitej remisji / całkowitej remisji z niepełnym przywróceniem morfologii krwi CR/CRi wynoszący 57,1% (8/14 pacjentów) oraz wskaźnik całkowitej odpowiedzi (ORR) na poziomie 64,3%. Z czego całkowitą remisję (CR) odnotowano u 6 (42,8%) pacjentów, całkowitą remisję z niepełną odbudową parametrów krwi (CRi) u 2 (14,2%), częściową remisję (PR) u 1 (7,1%) a brak odpowiedzi (NR) u 5 (35,7%) pacjentów. Spośród 8 pacjentów z CR/CRi u 6 stwierdzono brak minimalnej choroby resztkowej (MRD), natomiast u 2 pacjentów odnotowano CR, ale z obecnością MRD (odpowiednio 0,1% i 0,99%). Wszyscy z 8 pacjentów z CR/CRi zostali poddani alloHSCT. Przeszczep przeprowadzono po upływie mediany 2,5 miesiąca (zakres: 0,8–3,5 miesiąca) od rozpoczęcia leczenia WEN+AZA.

Dwuletni wskaźnik przeżycia ogólnego (OS) wyniósł 28,6% (95% CI: 0,08–0,52) dla całej kohorty oraz 57,1% (95. centyl: 0,17–0,83) dla pacjentów poddanych HSCT. Nie odnotowano żadnych zgonów związanych z leczeniem. Do końca okresu obserwacji zmarło dziesięciu pacjentów. Przyczyny zgonów obejmowały: postęp choroby przed przeszczepem (HSCT) u 6 pacjentów, nawrót choroby po HSCT u 3 pacjentów oraz posocznicę u 1 pacjenta.



Rysunek 3 Krzywa przeżycia Kaplana-Meira – wszyscy pacjenci, przeżycie całkowite (OS)



Rysunek 4 Krzywa przeżycia Kaplana-Meira dla pacjentów, którzy przeszli HSCT vs pacjenci, którzy nie przeszli HSCT – przeżycie całkowite (OS)

Arcourt 2026

Ogólna odpowiedź (po okresie obs. 5,8 mies.)

Spośród 38 pacjentów (de novo lub wtórna, oporna na leczenie (R/R) lub ostra białaczka szpikowa AML/po alloHSCT) u 31 przeprowadzono ocenę szpiku kostnego w celu określenia odpowiedzi na leczenie, natomiast u czterech pacjentów nie wykonano punkcji szpiku kostnego po zakończeniu leczenia ze względu na ich stan paliatywny, z kolei trzech pacjentów nie ukończyło pierwszego cyklu terapii WEN+AZA z powodu progresji choroby lub ciężkiej infekcji.

Ośmiu pacjentów (8/21) osiągnęło CR, a u dwóch stwierdzono CRi, co oznaczało całkowity wskaźnik odpowiedzi (CRc) na poziomie 26,3% w całej kohorcie (10/38). U siedmiu z 10 pacjentów z CR/CRi zmierzono MRD w szpiku kostnym, a u czterech stwierdzono ujemny wynik MRD (<0,1% w badaniu cytometrii przepływowej). Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mediana liczby cykli potrzebnych do osiągnięcia CRc wyniosła 1,5 (zakres: 1–3; IQR: 1–2).

Wśród 14 pacjentów z mielomonocytową ostrą białaczką szpikową (AML) (FAB M4/M5) u dziewięciu (64%) nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, u trzech osiągnęto CR lub CRi, a u dwóch nie można było ocenić odpowiedzi na leczenie.

Tabela 9 Ocena skuteczności WEN+AZA – odpowiedź na leczenie

Parametr		Wartość
Liczba cykli, mediana (zakres) [IQR]		2 (1–24) [1–3]
Czas obserwacji (miesiące), mediana (zakres) [IQR]		5,8 (0,2–34,5) [2,8–10,6]
Status przy ostatniej obserwacji	Liczba pacjentów żyjących w CR	6 (16)
	zgon	32 (84)
Odpowiedź na leczenie	CR (całkowita remisja)	8 (21)
	CRi (całkowita remisja z niepełną regeneracją)	2 (8)
	PR (częściowa remisja)	7 (16)
	brak odpowiedzi	16 (42)
	brak możliwości oceny	5 (13)
MRD u CR/CRi (N=10)	ujemny	4 (40)
	dodatni	3 (30)
	brak danych	3 (30)
Przyczyna przerwania leczenia	oporność	18 (47)
	progresja wtórna	9 (24)
	toksyczność	3 (8)
	uzyskanie CR	1 (3)
	allo-HSCT	5 (13)
	inne	2 (5)

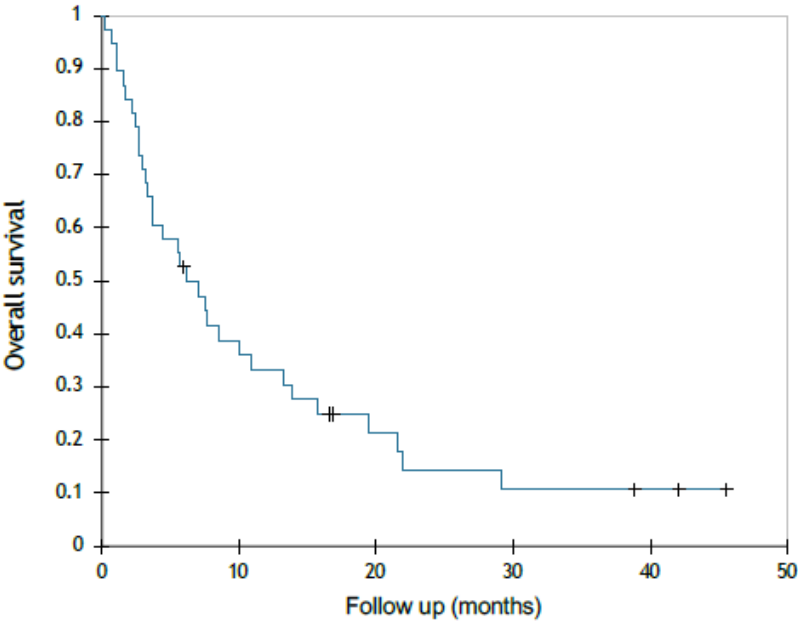
Skróty: CR – odpowiedź całkowita; CRi – odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną; allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; IQR – rozstęp międzykwartylowy; MRD – minimalna choroba resztkowa.

Long-term follow-up (dane dotyczące długoterminowej obserwacji pacjentów, którzy przeżyli, gromadzone do 1 listopada 2024 r.)

Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI: 3,7–10,1). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) u 10 pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR) lub remisję z niepełną odpowiedzią (CRi) w trakcie terapii WEN+AZA, wyniosła 20 miesięcy (95% CI: 7,63–39,5).

U pięciu z dziesięciu pacjentów z CR przeprowadzono następnie allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (w tym u jednego pacjenta, u którego przed rozpoczęciem schematu kondycjonującego osiągnięto brak minimalnej choroby resztkowej MRD-): u jednego w ramach terapii pierwszego rzutu z zastosowaniem WEN+AZA, u dwóch z pierwotną opornością na leczenie oraz u dwóch po nawrotach choroby po pierwszym przeszczepie.

Podczas ostatniej zarejestrowanej kontroli (mediana czasu obserwacji 28 mies.) sześciu z dziesięciu pacjentów z CR żyło i pozostawało w trwałej remisji klinicznej. Pozostałych 32 pacjentów zmarło.



Rysunek 5 Krzywe KM, przeżycie całkowite (OS)

Dodatkowo trzech pacjentów kontynuowało długoterminowe leczenie schematem WEN+AZA, przechodząc odpowiednio 15, 19 i 24 cykle.

Pierwszy pacjent, u którego osiągnięto całkowitą remisję (CR) dzięki terapii WEN+AZA, był początkowo leczony paliatywnie z powodu trzeciego nawrotu ostrej białaczki szpikowej (AML) po dwóch wcześniejszych przeszczepach komórek macierzystych (HSCT). Drugi pacjent, również z całkowitą remisją (CR) wywołaną terapią WEN+AZA, był leczony z powodu nawrotu po pierwszym przeszczepie HSCT. Trzeci pacjent z drugim nawrotem AML opornym na chemioterapię był leczony schematem WEN+AZA w celu przedłużenia życia; pomimo braku osiągnięcia całkowitej remisji (CR) schemat ten przyczynił się do stabilizacji choroby i zapewnienia dobrej jakości życia.

Karol 2024

W grupie pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową/po alloHSCT leczonych WEN+AZA wskaźnik odpowiedzi ogólnej (ORR) wyniósł 21% (4/19) przy czym odnotowano trzy przypadki odpowiedzi całkowitej (CR/CRi) i jeden przypadek częściowej odpowiedzi (PR). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 3,4 miesiąca (1,9–NE). Progresję choroby odnotowano u 1 pacjenta.

Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) w grupie pacjentów otrzymującej WEN+AZA wyniosła 2,4 miesiąca (0,8–3,5) natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 3,5 miesiąca (2,5–9,3).

Dwóch pacjentów przyjmujących WEN+AZA zmarło – zgłoszono śmiertelne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE), jednak jako główną przyczynę zgonu ustalono progresję choroby.

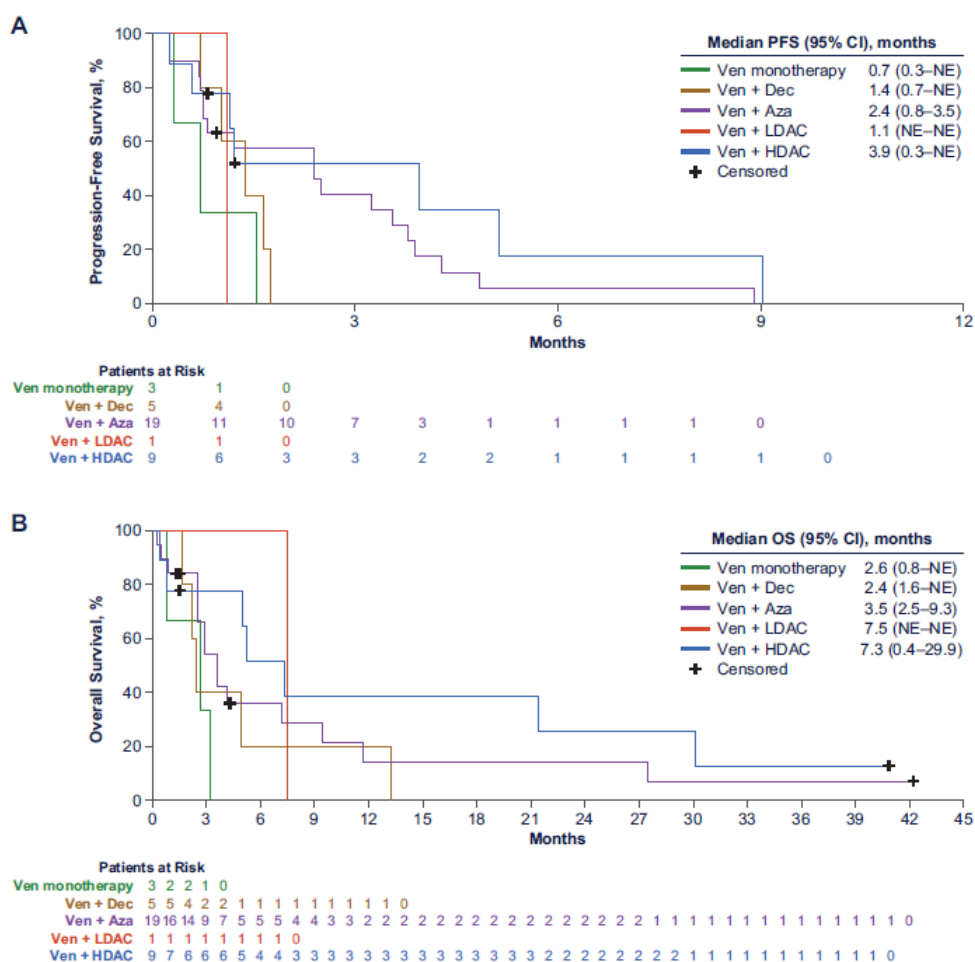
Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10 Ocena skuteczności

Punkt końcowy	WEN+AZA
	n=19
ORR – całkowity odsetek odpowiedzi [CR + CRi + CRp + PR], n (%)	4 (21)
CR – odpowiedź całkowita (CR/CRi/CRp), n (%)	3 (16)
PR – odpowiedź częściowa, n (%)	1 (5)
SD – stabilizacja choroby, n (%)	8 (42)
PD – progresja choroby, n (%)	7 (37)

Punkt końcowy	WEN+AZA
	n=19
Niekompletne dane, n (%)	0
DOR – mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI), miesiące	3,4 (1,9–NE)
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi (IQR), miesiące	1,2 (0,7–2,3)
MRD (-) – ujemna minimalna choroba resztkowa, n (%)	0
Pacjenci poddani transplantacji (HSCT), n (%)	2 (11)
PFS – mediana przeżycia wolnego od progresji (95% CI), miesiące	2,4 (0,8–3,5)
OS – mediana przeżycia całkowitego (95% CI), miesiące	3,5 (2,5–9,3)

Skróty: CI – przedział ufności; CR – odpowiedź całkowita; CRi – odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną; CRp – odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją płytek; DOR – czas trwania odpowiedzi; HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; IQR – rozstęp międzykwartylowy; MRD – minimalna choroba resztkowa; NE – nieoszacowane; ORR – całkowity odsetek odpowiedzi; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilizacja choroby; PD – progresja choroby



Rysunek 6 Krzywe Kaplana–Meiera dotyczące (A) PFS i (B) OS w podziale na schematy leczenia

Skróty: Aza – azacytydyna; Dec – decytabina; HDAC – cytarabina w wysokiej dawce; LDAC – cytarabina w niskiej dawce; NE – nie można oszacować; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie bez progresji choroby; Ven – wenetoklaks

Skuteczność w zależności od mutacji – wnioski autorów

Leczenie wenetoklaksem w schemacie z chemioterapią pozwoliło uzyskać odpowiedź u pacjentów z mutacjami należącymi do różnych klas funkcjonalnych. Większość pacjentów zaklasyfikowano do grup średniego i wysokiego ryzyka. Spośród pacjentów z genomowymi zmianami wysokiego ryzyka, trzech leczonych wenetoklaksem z azacytydyną osiągnęło CR/CRi/CRp, w tym jeden pacjent z mutacją FLT3-ITD.

Wen 2024

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w zakresie wyników CR i MRD- pomiędzy grupami stosującymi różne terapie z WEN u pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową

W 28. dniu terapii odsetek pacjentów z całkowitą remisją (CR) w grupie pacjentów stosujących schemat WEN+AZA wyniósł 20,5% (8/39 pacjentów), odsetek pacjentów z częściową remisją (PR) wyniósł 33,3% (2/6 pacjentów), odsetek pacjentów z niewykrywalną chorobą resztkową (MRD-) wyniósł 30% (6/20), a odsetek pacjentów z wykrywalną chorobą resztkową (MRD+) wyniósł 16% (4/25). Szczegóły przedstawiono w niniejszej tabeli.

Tabela 11. Wyniki skuteczności dla schematu WEN+AZA

Punkt końcowy	N	Wynik leczenia schematem WEN+AZA n (%)
CR/CRi	39	8 (20,5)
PR/NR	6	2 (33,3)
MRD-	20	6 (30)
MRD+	25	4 (16)

Skróty: CR – remisja całkowita, PR – remisja częściowa, MRD – minimalna choroba resztkowa, NR – brak remisji, WEN – wenetoklaks, AZA - azacytadyna

LeBlanc 2024

W całej grupie pacjentów (z nowo zdiagnozowaną lub nawrotową / oporną na leczenie/po alloHSCT AML) poddanych 30 cyklom leczenia WEN+AZA odsetek pacjentów, u których osiągnięto CR/CRi, wyniósł 73% na 30 cykli (CR n=16, CRi n=6), przy czym u 77% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (n=17), uzyskano brak wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej (MRD). W zestawieniu skuteczności schematów WEN+AZA (n=20) i WEN+DEC (n=10) odnotowano odsetek pacjentów osiągających CR/CRi wynoszący odpowiednio 65% (CR n=9, CRi n=4) oraz 90% (CR n=7, CRi n=2).

Wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML (N=9) trzech otrzymało HMA + VEN w ramach kontynuacji terapii z powodu powikłań związanych z leczeniem indukcyjnym – wszyscy osiągnęli CR z ujemnym wynikiem MRD w przypadku choroby o niskim stopniu zaawansowania. Pozostałych sześciu pacjentów otrzymało HMA + VEN jako terapię indukcyjną w momencie rozpoznania AML; u pięciu z nich osiągnięto CR (n=4 z ujemnym wynikiem MRD, n=1 z dodatnim wynikiem MRD), a u jednego wystąpiło niepowodzenie leczenia.

W grupie pacjentów z chorobą nawrotową i oporną na leczenie (R/R) (n=21) u 67% stwierdzono CR/CRi (n = 12 CR; n=2 CRi), z czego u 10 (71%) odnotowano MRD-, a u siedmiu (33%) stwierdzono niepowodzenie leczenia (TF).

Spośród trzech pacjentów z pierwotną postacią choroby oporną na leczenie, u dwóch osiągnięto CR (n=1 CR z ujemnym wynikiem MRD); u jednego stwierdzono niepowodzenie leczenia (TF). Spośród 18 pacjentów z nawrotową, ostrą AML u 12 (67%) osiągnięto CR, z czego u 9 (75%) odnotowano wynik MRD-.

Z całej kohorty, 18 pacjentów (60%) zostało poddanych HSCT po terapii HMA + VEN, w tym 7 z 9 pacjentów (78%) z kohorty pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą. Spośród 22 pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na leczenie, 12 to osoby, które przeżyły do momentu publikacji artykułu, a 11 z nich przeszło przeszczep komórek macierzystych (HSCT) w fazie całkowitej remisji bez choroby resztkowej (MRD- CR).

Mediana czasu przeżycia bez nawrotu (EFS) dla wszystkich pacjentów łącznie wyniosła 14,9 miesiąca (zakres: 1–162,2), dla pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą: 38,2 miesiąca (zakres: 2,3–116,8), a dla pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie 11,0 miesięcy (zakres: 1–162,2).

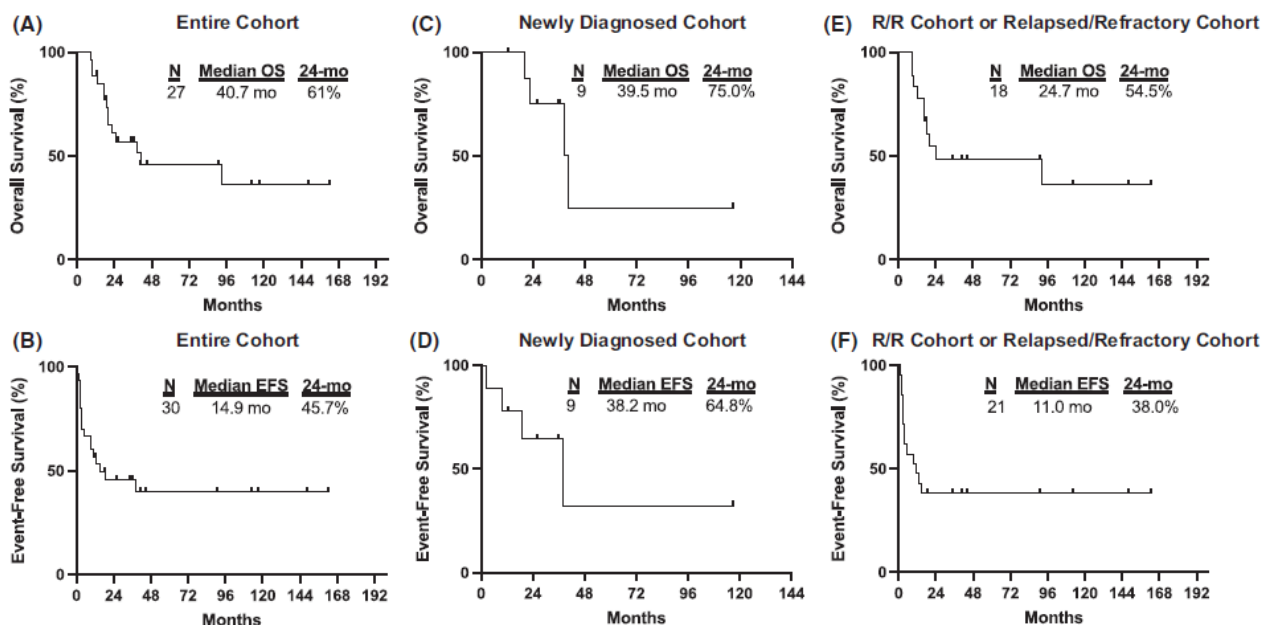
W toku badania zmarło 17 z 27 pacjentów, nie podano jednak przyczyny zgonu.

Tabela 12 Ocena skuteczności

Kohorta AML	CR/CRi (% wszystkich pacjentów)	MRD- wśród CR (% wszystkich / % CR)	Przeszczep HSCT po HMA/WEN (% wszystkich pacjentów)
Wszyscy pacjenci, cykle leczenia (n=30)	n=22 (73)	n=17 (57 / 77)	n=18 (60)
Nowo zdiagnozowani (n=9)	n=8 (89)	n=7 (78 / 88)	n=7 (78)
R/R (nawrót/oporność) (n=21)	n=14 (67)	n=10 (48 / 71)	n=11 (52)

Kohorta AML	CR/CRi (% wszystkich pacjentów)	MRD– wśród CR (% wszystkich / % CR)	Przeszczep HSCT po HMA/WEN (% wszystkich pacjentów)
Pierwotnie oporni (n=3)	n=2 (67)	n=1 (33 / 50)	n=1 (33)
Nawrót (n=18)	n=12 (67)	n=9 (50 / 75)	n=10 (56)

Skróty: AML – ostra białaczka szpikowa; CR – całkowita remisja; CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją parametrów krwi; MRD – minimalna choroba resztkowa; HSCT – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; HMA – leki hipometylujące; WEN – wenetoklaks; R/R – nawrotowa/oporna choroba



Rysunek 7 Krzywe Kaplana–Meiera – przeżycie całkowite (OS) i przeżycie bez nawrotu choroby (EFS) od momentu rozpoczęcia terapii lekami hipometylującymi (HMA) w skojarzeniu z wenetoklaksem (WEN) dla całej kohorty pacjentów z ostrą białaczką szpikową (A, B), kohorty pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą (C, D) oraz kohorty pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie (E, F)

Winters 2020

W poniższej tabeli opisano wyniki skuteczności wyłącznie dla 6 (z 8) pacjentów z diagnozą AML lub AML i MDS / po alloHSCT (pominięto dwóch pacjentów z diagnozą MDS). Do badania włączono zarówno pacjenta nowo zdiagnozowanego, jak i pacjentów z chorobą oporną i nawrotową (w tym również 2 pacjentów po HSCT). Zgodnie z wynikami badania dwóch pacjentów zmarło z uwagi na chorobę oporną, 3 pacjentów pozostało w całkowitej remisji, a u 4 pacjentów zareportowano ujemną minimalną chorobę resztkową (MRD-) w wyniku leczenia WEN+AZA. Szczegóły zawarto poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności badania Winters 2020 dla 6 pacjentów z AML

Pacjent (wiek/płeć)	Liczba przyjętych cykli	Wcześniejsza terapia	Wyniki
1 (18/K)	1	Cytarabina, daunorubicyna, etopozyd (ADE) +/-giltetyrynib	Po jednym cyklu WEN+AZA + giltetyrynib (skojarzenie z giltetyrynibem z uwagi na występującą mutację FLT3-ITD.) zareportowano MLFS, tj. mniej niż 5% blastów w szpiku w morfologii, przy braku odbudowy wartości morfologicznych. MRD oceniane cytometrią przepływową było ujemne, z zastrzeżeniem, że próbka była niewystarczająca z powodu hipoplazji szpiku. Powtórny pobór szpiku po dwóch tygodniach ponownie wykazał głęboką hipoplazję. Przystąpiono do przeszczepienia szpiku od zgodnego rodzeństwa (MS HSCT). Pacjent pozostaje w remisji MRD-ujemnej, bez molekularnych dowodów na FLT3ITD ani NUP98-NSD1 237 dni po przeszczepie. Brak powikłań związanych z przeszczepem.
2 (11/M)	9	Cytarabina, daunorubicyna	Pacjent 2 został zdiagnozowany na MDS 2 lata po otrzymaniu 6 cykli cytarabiny z uwagi na chorobę Rosai-Dorfman. Z powodu podejrzenia MDS związanego z terapią, otrzymał zmodyfikowaną chemioterapię z cytarabiną i daunorubicyną (AD), bez etopozydu i z deksrazoksanem w celu ochrony serca (decyzja lekarza). Po indukcji zdiagnozowano AML z 20% poziomem blastów w szpiku. Rozpoczęto terapię WEN+AZA, po której zareportowano CR-i i dodatnią minimalną chorobę resztkową

Pacjent (wiek/płeć)	Liczba przyjętych cykli	Wcześniejsza terapia	Wyniki
			(MRD) (1,7%). Po drugim cyklu WEN+AZA pacjent pozostał w CR z MRD-ujemnym wynikiem. Z uwagi na brak możliwości natychmiastowego HSCT, pacjent kontynuuje terapię WEN+AZA i pozostaje w CR z MRD-ujemnym wynikiem po 9 cyklach.
3 (20/M)	3 (2 z nawrotem po HSCT)	Cytarabina, daunorubicyna, etopozyd, Cytarabina, mitoksantron, Sorafenib/AZA HSCT	Pacjent 3 miał złożony przebieg leczenia, który obejmował terapię WEN+AZA zarówno przed, jak i po HSCT. Początkowo rozpoznano AML z mutacją FLT3 domeny kinazy tyrozynowej (TKD). Nie odpowiedział na standardową chemioterapię schematem ADE (79% choroby resztkowej), a następnie na leczenie cytarabiną i mitoksantronem (17% choroby resztkowej). Po drugim cyklu chemioterapii rozwinął wstrząs oporny na katecholaminy, wtórny do neutropenicznego zapalenia jelit. Następnie doszło do niewydolności oddechowej, upośledzenia funkcji serca wymagającego podawania milrynonu oraz perforacji jelita grubego, co wymagało poprzecznej kolektomii i wytworzenia ileostomii. Trzy tygodnie po przyjęciu do szpitala powtórna ocena szpiku kostnego wykazała remisję z ujemnym minimalnym poziomem MRD w badaniu cytometrii przepływowej. Ze względu na przedłużający się ciężki stan i brak kwalifikacji do intensywnej chemioterapii cytotoksycznej otrzymał 28-dniowy cykl AZA i sorafenibu, a następnie leczenie WEN+AZA z sorafenibem, po którym utrzymywał się w CR bez MRD oraz z ujemnym wynikiem mutacji FLT3. Pacjent przeszedł allo-HSCT od niespokrewnionego dawcy (MUD) w listopadzie 2018 roku. Rok po HSCT w jego szpiku stwierdzono metodą cytometrii przepływowej, obecność MRD na poziomie 1,8% wszystkich komórek nieerytroidalnych, która wzrosła do 5% MRD miesiąc później. Rozpoczęto ponownie leczenie WEN+AZA; pacjent ukończył dwa cykle, a trzeci zaplanowano jako terapię pomostową do przeszczepienia krwi pępowinowej. Po pierwszym i drugim cyklu poziom MRD wynosił odpowiednio 0,7% oraz był niewykrywalny.
4 (12/M)	7	Chemioterapia + sorafenib, MS HSCT (przeszczepienie od zgodnego dawcy z rodziny)	U pacjenta 4 zdiagnozowano AML o prawidłowym karyotypie. Ukierunkowane badanie NGS wykazało mutację FLT3 ITD oraz WT1. Dodatkowo metodą PCR stwierdzono obecność fuzji NUP98-NSD1. Uzyskanie CR bez MRD- było możliwe dopiero po trzech cyklach chemioterapii, z czego w dwóch ostatnich zastosowano dodatkowo sorafenib. Pacjent został poddany allo-HSCT od zgodnego dawcy, a następnie otrzymał leczenie sorafenibem. Przebieg po HSCT był powikłany zarostowym zapaleniem oskrzelików oraz ciężką złuszczącą wysypką skórą, co wymagało odstawienia sorafenibu. Nawrót choroby wystąpił 290 dni po przeszczepieniu, z dodatkowymi zmianami cytogenetycznymi oraz bardziej zróżnicowanym fenotypem blastów niż w momencie rozpoznania. Pacjent otrzymał leczenie redukujące liczbę leukocytów hydroksymocznikiem, a następnie terapię WEN+AZA. Ze względu na podejrzenie toksyczności sorafenibu w przeszłości oraz słabą funkcję płuc, zrezygnowano z dodania inhibitora FLT3. Po jednym cyklu uzyskano MRD-ujemną CR z ujemnym wynikiem mutacji FLT3 oraz pełnym chimeryzmem dawcy. Pacjent kontynuował leczenie WEN+AZA z uwagi na brak możliwości kwalifikacji do drugiego HSCT. Ukończył siedem cykli terapii i pozostaje w MRD-ujemnej CR, z niewykrywalnymi mutacjami FLT3 i NUP98-NSD1 przez 171 dni do momentu odcięcia danych.
5 (2/K)	1	AALL0631 ¹⁶ , AALL1331 ¹⁷ , inotuzumab, metotreksat w średniej dawce, tisagenlecleucel	Pacjentka 5 zgłosiła się w 11. dniu życia z małopłytkowością i rozpoznano u niej wrodzoną ALL (rearanżacja KMT2A). Doszło do nawrotu choroby w trakcie leczenia podtrzymującego zgodnie z protokołem Children's Oncology Group (COG) AALL0631¹⁷. Następnie przeprowadzono reindukcję według protokołu COG AALL1331¹⁸, jednak choroba pozostała oporna na leczenie. Następnie zastosowano inotuzumab ozogamycyny, a po braku odpowiedzi na leczenie, zastosowano pomostową terapię metotreksatem o średniej dawce do leczenia CAR-T z użyciem tisagenlecleucelu. W trakcie terapii rozwinął się zespół uwalniania cytokin 4. stopnia, a pacjentka osiągnęła CR i MRD-ujemną w badaniu cytometrii przepływowej, jednak z utrzymującą się rearanżacją KMT2A na poziomie cytogenetycznym. Miesiąc po podaniu CAR-T stwierdzono AML z pierwotną translokacją t(4;11) oraz dodatkowymi aberracjami chromosomowymi, co było zgodne ze zmianą linii komórkowej (lineage switch). Podano jeden cykl leczenia WEN+AZA bez odpowiedzi, a następnie rozpoczęto terapię WEN z niskodawkowaną cytarabiną (75 mg/m² na dawkę, dożylnie w bolusie).

¹⁶ Badanie kliniczne fazy III prowadzone przez Children's Oncology Group. Obejmuje niemowlęta z nowo rozpoznaną ALL, a jego celem było sprawdzenie czy dodanie inhibitora FLT3 (lestaurtinibu) do chemioterapii poprawia wyniki leczenia

¹⁷ Badanie kliniczne fazy III prowadzone przez Children's Oncology Group. Obejmowało dzieci, młodzież i młodych dorosłych z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej B-komórkowej. Jego celem było sprawdzenie czy dodanie blinatumomabu do chemioterapii poprawi wyniki leczenia.

Pacjent (wiek/płeć)	Liczba przyjętych cykli	Wcześniejsza terapia	Wyniki
			Niestety w ciągu kilku dni od rozpoczęcia tej terapii zareportowano wzdęcia brzucha i gorączkę i nastąpił zgon z powodu podejrzenia sepsy oraz odpornej na leczenie AML.
8 (11/M)	1	Brak wcześniejszych terapii	Pacjent 8 miał w wywiadzie zespół Blooma oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Rozpoznano AML o bardzo złożonym kariotypie. Ze względu na wcześniejszą chemioterapię, ryzyko nadmiernej toksyczności związanej z lekami uszkadzającymi DNA oraz złe rokowanie, zdecydowano się na leczenie WEN+AZA. Pacjent otrzymał jeden cykl terapii, z poprawą w zakresie bólu kości. Niestety badanie szpiku pod koniec cyklu wykazało chorobę oporną na leczenie. Następnie zastosowano liczne kolejne schematy chemioterapii, w tym FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF (czynniki wzrostu granulocytów)) z obniżoną dawką cytarabiny i dodatkiem gemtuzumabu ozogamycyny, a także CPX-351 (Vyxeos) z WEN, jednak na wszystkie te terapie choroba również była oporna. Wobec braku skutecznych opcji leczenia rodzina zdecydowała się na opiekę paliatywną, a pacjent zmarł.

Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka szpikowa, AZA – azacytadyna, FLAG – schemat fludarabina, cytarabina, G-CSF), CR – remisja całkowita, G-CSF – czynnik wzrostu granulocytów, HSCT – przeszczepienie komórek krwiotwórczych Kobieta, M – mężczyzna, MRD – minimalna choroba resztkowa, WEN - wenetoklaks

4.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Arora 2026

Najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania WEN+AZA odnotowane podczas badania miały charakter hematologiczny. U 11 pacjentów (78,5%) odnotowano cytopenię stopnia 3–4, przy czym mediana czasu trwania neutropenii wyniosła 17 dni (zakres: 11–26 dni), a trombocytopenii – 20 dni (zakres: 14–30 dni). Mediana czasu do przywrócenia prawidłowej liczby neutrofilii (ANC > 0,5 × 10⁹/l) wyniosła 19 dni, natomiast przywrócenie prawidłowej liczby płytek krwi (> 50 × 10⁹/l) osiągnięto po medianie 22 dni. Około 9 (64,2%) pacjentów wymagało hospitalizacji, głównie z powodu gorączki neutropenicznej, a mediana czasu pobytu w szpitalu wyniosła 7 dni (zakres: 4–14 dni). U czterech pacjentów odnotowano sepsę bakteryjną, u wszystkich zastosowano dożylną antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania zgodnie z protokołami placówki, co doprowadziło do poprawy stanu klinicznego. U jednego pacjenta rozwinęło się grzybicze zapalenie płuc; zastosowano u niego ogólnoustrojową terapię przeciwgrzybiczą, co przyniosło poprawę stanu klinicznego.

Działania niepożądane o charakterze niehematologicznym obejmowały łagodne zapalenie wątroby u 3 (21,4%) pacjentów, które miało charakter przejściowy i nie wymagało modyfikacji dawki leków.

U dwóch pacjentów w trakcie pierwszego cyklu leczenia wystąpił zespół rozpadu lizy guza, który ustąpił po zastosowaniu suplementacji płynów i allopurynolu, bez konieczności stosowania terapii nerkozastępczej.

Arcourt 2026

U 38 pacjentów mediana czasu stosowania terapii WEN+AZA wynosiła 27 dni w każdym cyklu. U dziewięciu pacjentów doszło do przerwania terapii lub tymczasowego zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych o charakterze hematologicznym i/lub infekcyjnym przypisywanych terapii WEN+AZA.

U leczonych pacjentów nie wystąpiła klinicznie istotna liza nowotworu.

Zdarzenia niepożądane obejmowały zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego (19/38 pacjentów, 50%) lub ogólną cytopenię (związaną z chorobą lub leczeniem, 36/38 pacjentów, 94,7%).

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, obejmowały głównie nudności, wymioty i biegunkę i miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowały po zastosowaniu leczenia wspomagającego (stopień 1 lub 2 w 78% przypadków).

Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 56% pacjentów, przy czym u 11 pacjentów stwierdzono potwierdzone wyniki posiewów zakażenia bakteryjne w postaci bakteriemii wywołanej przez bakterie Gram-ujemne (N=5), Gram-dodatnie (N=4) lub zakażenia wielobakteryjne (N=2), z których jedno zakończyło się zgonem. U trzech pacjentów stwierdzono zakażenia grzybicze.

Tabela 14 Analiza bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane	Dowolny stopień liczba pacjentów z dostępnymi danymi (%)	Stopień ≥3, n (%)
Neutropenia	33/37 (89)	32/37 (86)
Niedokrwistość	34/36 (94)	26/36 (72)
Małopłytkowość	34/37 (92)	31/37 (84)
Gorączkowa neutropenia	20/36 (56)	20/36 (56)
Toksyczność ze strony przewodu pokarmowego	18/36 (50)	4/36 (11)
Zmęczenie	15/32 (47)	2/32 (6)
Zespół lizy guza	2/37 (5)	0/37 (0)
Bakteriemia – pałeczki Gram-ujemne	5/11	1/38 (29)
Bakteriemia – ziarniaki Gram-dodatnie	4/11	
Bakteriemia – zakażenie wielobakteryjne	2/11	
Bakteriemia ogółem	11/38 (29)	
Zakażenie grzybicze	3/38 (8)	0/38 (0)

Karol 2024

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (TEAE) skojarzeniem WEN+AZA dowolnego stopnia nasilenia były gorączka neutropeniczna (58%), wymioty (47%), hipokaliemia (42%), biegunka (37%), nudności (32%) i małopłytkowość (42%). Najczęstszymi TEAE stopnia 3/4 były: gorączka neutropeniczna (58%), małopłytkowość (37%), hipokaliemia (42%) i małopłytkowość (37%).

U dwóch pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną zgłoszono śmiertelne TEAE, jednak jako główną przyczynę zgonu ustalono progresję choroby; u jednego z tych pacjentów jako drugorzędną przyczynę zgonu zgłoszono niewydolność oddechową z objawami niewydolności wielonarządowej.

Tabela 15 Analiza bezpieczeństwa – TEAE

Punkt końcowy	WEN + AZA
	n=19
TEAE ogółem	19 (100)
TEAE stopnia 3–4	19 (100)
Poważne TEAE	15 (79)
TEAE związane z wenetoklaksem	15 (79)
TEAE prowadzące do zgonu	2 (11)
Zgony	15 (79)

Skróty: AZA – azacytydyna; WEN – wenetoklaks; TEAE - zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)

Tabela 16 Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane w zależności od schematu leczenia

Zdarzenie niepożądane	WEN + AZA Dowolny stopień	WEN + AZA Stopień 3/4
	n=19	n=19
Wymioty	9 (47)	1 (5)
Gorączka neutropeniczna	11 (58)	11 (58)
Hipokaliemia	8 (42)	8 (42)
Biegunka	7 (37)	0 (0)
Nudności	6 (32)	0 (0)
Małopłytkowość [‡]	8 (42)	7 (37)

Zdarzenie niepożądane	WEN + AZA Dowolny stopień	WEN + AZA Stopień 3/4
	n=19	n=19
Małopłytkowość	4 (21)	3 (16)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	4 (21)	4 (21)
Zwiększenie aktywności ALT	6 (32)	2 (11)
Niedokrwistość [§]	4 (21)	4 (21)
Niedokrwistość	4 (21)	4 (21)
Zwiększenie aktywności AST	6 (32)	3 (16)
Gorączka	7 (37)	2 (11)
Niedociśnienie	5 (26)	2 (11)
Nadciśnienie	3 (16)	1 (5)
Limfopenia [¶]	4 (21)	3 (16)
Limfopenia	2 (11)	2 (11)
Zmniejszenie liczby limfocytów	2 (11)	1 (5)
Zmniejszenie apetytu	2 (11)	0 (0)
Ból głowy	3 (16)	0 (0)
Hipoksja	3 (16)	3 (16)
Ból	5 (26)	1 (5)
Zwiększenie masy ciała	4 (21)	0 (0)

Skróty: ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; TEAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (treatment-emergent adverse event); AZA – azacytydyna; WEN – wenetoklaks

† dwóch pacjentów (obaj: wenetoklaks + azacytydyna) zgłoszono śmiertelne TEAE, jednak jako pierwotną przyczynę zgonu określono progresję choroby; u jednego z tych pacjentów niewydolność oddechową z cechami niewydolności wielonarządowej zgłoszono jako wtórną przyczynę zgonu

‡ Małopłytkowość przedstawiono jako termin grupowany obejmujący terminy: małopłytkowość oraz zmniejszenie liczby płytek krwi

§ Niedokrwistość przedstawiono jako termin grupowany obejmujący terminy: niedokrwistość oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny

¶ Limfopenię przedstawiono jako termin grupowany obejmujący preferowane terminy: limfopenia oraz zmniejszenie liczby limfocytów

Wen 2024

W badaniu nie wyodrębniono wyników bezpieczeństwa dla poszczególnych terapii skojarzonych z zastosowaniem WEN, z tego względu niżej opisane wyniki obejmują zastosowanie wszystkich ocenianych skojarzeń z zastosowaniem WEN (tj. WEN+ AZA, WEN+DEC, WEN+LDAC, WEN+HA).

Terapie skojarzone oparte o WEN były ogólnie dobrze tolerowane przez większość pacjentów. Z całej kohorty 35,6% pacjentów (16/45) przyjęło WEN przez cały 28-dniowy cykl, podczas gdy pozostali pacjenci przerywali stosowanie WEN z uwagi hematotoksyczność związaną z leczeniem: 40% (n=18) przyjęło WEN przez 17-28 dni cyklu, a 24,4% (n=11) przyjęło WEN przez mniej niż 14 dni cyklu.

Najczęściej występowały hematologiczne zdarzenia niepożądane. Supresję szpiku kostnego obserwowano w czasie wszystkich indukcji, a toksyczność hematologiczna występowała głównie w stopniu 3-4. Wszyscy pacjenci doświadczyli neutropenii 4 stopnia, a gorączkę neutropeniczną zaraportowano u 97,8% pacjentów (n=44) zwykle stopnia 3 i nie zagrażała życiu. Drugie najczęściej występujące zdarzenie niepożądane była infekcja, która wystąpiła u 97,8% pacjentów (n=44). Dożylne antybiotyki podano 93,3% pacjentom (n=42), głównie z powodu infekcji 3 stopnia, a tylko w dwóch przypadkach infekcji 4 stopnia. Najczęstszym typem infekcji było zapalenie płuc (22,2%, n=11) w stopniu 1-4. W zakresie zakażenia krwi, sepsy i ropnicy zaraportowano je u odpowiednio: 6,7% (n=3) i 2,2% (n=1) pacjentów: wszystkie zakażenia krwi były 3. stopnia nasilenia i nie zagrażały życiu. Zapalenie błony śluzowej było trzecim najczęściej występującym działaniem niepożądanym, w tym zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (n=16, 35,6%) i zapalenie błony śluzowej odbytu (n=10, 22,2%). Zaraportowano również zaburzenia metaboliczne, zespół rozpadu guza wystąpił u 24,4% (n=11) pacjentów, wszystkie w 3 stopniu nasilenia, a hiperglikemia wystąpiła u 17,8% pacjentów (n=8) przeważnie w stopniu 1. Kolejnymi najczęstszymi działaniami niepożądanymi były dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności (n = 5, 11,1%), wymioty (n = 7, 15,6%) i biegunka (n = 5, 11,1%). Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych o 5. stopniu nasilenia.

LeBlanc 2024

Nie odnotowano żadnych zdarzeń o 5. stopniu nasilenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3–4 były zdarzenia hematologiczne i zakaźne, co według autorów badania jest zgodne z danymi z literatury dotyczącej pacjentów dorosłych.

Toksyczność hematologiczna stopnia ≥ 3 obejmowała neutropenię w 90% cykli leczenia u 25 pacjentów (83%), niedokrwistość w 64% cykli u 23 (77%) pacjentów oraz trombocytopenię w 64% cykli u 24 (80%) pacjentów.

Gorączka neutropeniczna wystąpiła w 44% cykli u 17 (56%) pacjentów. U czterech (13%) pacjentów wystąpiły cztery epizody sepsy, u trzech pacjentów rozwinęły się zakażenia wywołane przez *Clostridium difficile*; a u dwóch pacjentów wystąpiły zakażenia dróg moczowych. U pacjenta z bakterią wywołaną przez *B. cereus* rozwinęło się również zapalenie wsierdza oraz liczne mikrorganismy septyczne mózgu.

AE ze strony przewodu pokarmowego o nasileniu ≥ 3 stopnia obejmowały podwyższenie aktywności transaminaz asparaginianowej i alaninowej odpowiednio w 8% i 10% cykli. Nie odnotowano żadnego przypadku zespołu rozpadowego tkanki (TLS) o nasileniu ≥ 3 .

Tabela 17 Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 związane z terapią HMA + WEN

Zdarzenie niepożądane	Stopień 3 – liczba cykli n (%)	Stopień 4 – liczba cykli n (%)	Stopień 3+4 – liczba cykli n (%)
Neutropenia	4 (8%)	41 (82%)	45 (90%)
Niedokrwistość	32 (64%)	0 (0%)	32 (64%)
Małopłytkowość	9 (18%)	23 (46%)	32 (64%)
Gorączkowa neutropenia	15 (30%)	7 (14%)	22 (44%)
Sepsa	0 (0%)	5 (10%)	5 (10%)
Zwiększenie ALT	5 (10%)	0 (0%)	5 (10%)
Zwiększenie AST	4 (8%)	0 (0%)	4 (8%)
Zakażenie dróg moczowych	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
Encefalopatia	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)

Skróty: ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; HMA – leki hipometylujące (ang. hypomethylating agents)

Winters 2020

Pacjenci w badaniu otrzymali łącznie 26 cykli leczenia WEN+AZA. Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych stopnia 5.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były cytopenie oraz powikłania infekcyjne. Wśród wszystkich pacjentów mediana czasu trwania neutropenii 4. stopnia nasilenia wynosiła 20 dni (zakres 1–101 dni). Gorączka neutropeniczna wystąpiła łącznie w sześciu cyklach u pięciu pacjentów. Bakteriemia wystąpiła w trzech cyklach u dwóch pacjentów. U jednego pacjenta rozwinęło się zapalenie tkanki podskórnej dłoni (cellulitis) bez dodatnich posiewów krwi.

U dwóch pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za mało prawdopodobnie związane z leczeniem WEN+AZA: napad częściowy o niejasnej etiologii oraz osutka plamisto-grudkowa, którą później przypisano reakcji alergicznej na antybiotyki.

Zgodnie z wnioskami autorów badania zastosowanie schematu WEN+AZA u pacjentów z AML wiązało się z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, niemniej potrzebne są badania obejmujące większą liczbę pacjentów, aby potwierdzić skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania schematu WEN+AZA u pacjentów pediatrycznych z AML.

4.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie EMA paediatric investigation plan (PIP)¹⁸

Decyzja Europejskiej Agencji Leków nr EMA/PE/0000182075 z dnia 3 stycznia 2025 r. w sprawie zatwierdzenia zmiany uzgodnionego planu badań klinicznych z udziałem dzieci dotyczącego wenetoklaksu (Venclyxto) zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady. Wniosek został złożony przez AbbVie w sierpniu 2024 r., a Komitet Pediatryczny (PDCO) wydał pozytywną opinię w listopadzie 2024 r. Zmiana została zaakceptowana zgodnie z rozporządzeniem pediatrycznym UE.

Najważniejszą informacją z perspektywy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (AM) jest fakt, że dokument EMA **nie rozszerza obecnie wskazań rejestracyjnych Venclyxto**, lecz dotyczy wyłącznie modyfikacji wymagań rozwoju badań klinicznych w populacji pediatrycznej. EMA zaakceptowała zmiany harmonogramów badań przewidzianych w PIP, pozostawiając obowiązek dalszego prowadzenia programu rozwoju pediatrycznego.

Zakres *paediatric investigation plan* (PIP) obejmuje populację dzieci od urodzenia do ukończenia 18. roku życia i dotyczy wskazań:

- nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej (AML),
- nawrotowej lub opornej ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL),
- nawrotowych lub opornych chłoniaków nieziarniczych (NHL),
- nawrotowego lub opornego nerwiaka zarodkowego współczulnego (neuroblastoma).

Program PIP obejmuje:

- opracowanie postaci odpowiednich dla dzieci (tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej oraz proszki do sporządzania zawiesiny doustnej),
- badania toksyczności leku w populacji pediatrycznej,
- badania farmakokinetyczne i ustalające dawkowanie,
- badania skuteczności klinicznej u dzieci z wybranymi nowotworami hematologicznymi i guzami łagodnymi.

EMA wskazuje również, że istnieją potencjalne niepewne kwestie dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci, dlatego wymagane jest dalsze monitorowanie i prowadzenie badań. Zakończenie całego programu PIP przewidziano do grudnia 2029 r.

Na stronie EMA jak i w dokumencie PIP nie odniesiono się jednak do planów rozszerzenia wskazań i/lub badań klinicznych oceniających zastosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną.

4.3.4. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia i wnioski wskazane przez autorów publikacji włączonych do przeglądu systematycznego

Zgodnie z wnioskami autorów badania Arora 2026, leczenie skojarzeniem WEN+AZA wykazało obiecujące wskaźniki remisji przy akceptowalnym poziomie toksyczności u dzieci z nawrotową lub oporną na leczenie AML, umożliwiając przeprowadzenie przeszczepu HSCT u większości pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Schemat WEN+AZA okazał się skuteczny jako leczenie pomostowe do przeszczepu, nawet w podgrupach genetycznych wysokiego ryzyka. Dodatkowo wskazano, że ogólny wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) pozostał na niskim poziomie (28,6%), co wynikało głównie z szybkiego postępu choroby u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, oraz z nawrotów po HSCT. Autorzy podkreślają, że skojarzone terapie z użyciem wenetoklaksu, choć skuteczne w wywoływaniu remisji, mogą nie zapewniać trwałej kontroli choroby w przypadku braku skutecznej konsolidacji po przeszczepie. Jest to zgodne z zamierzoną rolą tych schematów terapeutycznych jako terapii pomostowej, a nie ostatecznej (ang. definitive therapy). Autorzy podkreślają konieczność przeprowadzenia badań prospektywnych w celu dokładnego określenia optymalnego zastosowania schematu WEN+AZA w populacji pediatrycznej z AML.

Autorzy badania Arcourt 2026 wskazują, że chociaż zidentyfikowano pacjentów wykazujących długotrwałą odpowiedź na leczenie, przewidywanie odpowiedzi na terapię skojarzoną WEN+AZA nadal stanowi wyzwanie. Kryteria European LeukemiaNet dotyczące dorosłych trudno jest przenieść na dzieci, a ze względu na brak

¹⁸ EMA/PE/0000182075 – paediatric investigation plan, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/ema-pe-0000182075> (data ostatniego dostępu: 03.07.2026 r.)

biomarkerów specyficznych dla pediatrii ich wykorzystanie we wcześniejszych liniach leczenia, które jest ograniczone, biorąc pod uwagę wyższe wskaźniki odpowiedzi na intensywną chemioterapię. Autorzy badania wskazują, że ich obserwacje potwierdzają wyniki ostatnich podobnych serii przypadków pediatrycznych i dodatkowo podkreślają potrzebę prowadzenia badań klinicznych ukierunkowanych na dzieci, najlepiej na etapie wcześniejszym niż terapia trzeciej linii.

Autorzy publikacji Karol 2024 wskazują na heterogeniczność populacji pacjentów, szczególnie pod względem profilów mutacji genowych – dane dotyczące mutacji genowych ograniczały się do wcześniej udokumentowanych wpisów cytogenetycznych zgłoszonych przez ośrodki badawcze, przy czym kryteria rekrutacji do badania nie wymagały przeprowadzania nowych badań cytogenetycznych. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa również była ograniczona przez niewielką liczbę pacjentów objętych badaniem.

Jako ograniczenia badania Wen 2024 autorzy wskazują retrospektywny charakter oraz brak grupy porównawczej i małą liczebność próby. Podkreślają konieczność przeprowadzenia badań klinicznych oceniających zastosowanie WEN+AZA w grupie pediatrycznej z AML. Autorzy podkreślają wysoką tolerancję oraz profil bezpieczeństwa wenetoklaksu wśród pacjentów biorących udział w badaniu.

Autorzy publikacji LeBlanc 2024 wskazują na ograniczenia badania wymieniając m.in.: jego retrospektywny charakter, niewielką liczbę pacjentów, krótki okres obserwacji i *selection bias*, zróżnicowanie stosowanych jednocześnie leków chemioterapeutycznych i czasu trwania terapii wenetoklaksem. Autorzy wskazują, że wyniki badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo schematów HMA (azacytadyna lub decytabina) + WEN jako terapii ratunkowej u pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z nawracającą lub oporną na leczenie AML oraz podkreślają potrzebę dalszych badań tych skojarzeń w przyszłych badaniach klinicznych poświęconych wyłącznie pacjentom pediatrycznym. Autorzy powołując się na wyniki podkreślają, że w grupie nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML, u których występowały aktywne infekcje i choroby współistniejące, terapia skojarzeniami HMA + WEN była dobrze tolerowana i umożliwiła pacjentom uzyskanie kontroli choroby. Tym samym schematy z zastosowaniem leków z grupy HMA z wenetoklaksem warto rozważyć w przypadku nowo zdiagnozowanych pacjentów pediatrycznych AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji Winters 2020, skojarzenie WEN+AZA stanowiło skuteczne rozwiązanie pomostowe przed przeszczepem HSCT u trzech z ośmiu pacjentów biorących udział w badaniu. Autorzy podkreślają konieczność przeprowadzenia badań klinicznych z zastosowaniem WEN+AZA w większej populacji pediatrycznej i porównania tego schematu z chemioterapią standardową. Ponadto przewidują, że toksyczność narządowa związana z terapią WEN+AZA będzie mniejsza niż w przypadku standardowych schematów chemioterapeutycznych. Schemat leczenia charakteryzował się akceptowalną toksycznością i wykazał obiecujące wskaźniki indukcji remisji, w tym u pacjentów opornych na chemioterapię. Jako ograniczenia badania autorzy wskazują niewielką liczebność próby, krótki okres obserwacji oraz retrospektywny charakter badania.

Ograniczenia badań i syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków Agencji

Odnalezione dowody naukowe charakteryzują się niską jakością (badania retrospektywne, jednoośrodkowe, opisy serii przypadków). Przez retrospektywny charakter badań istnieje potencjalny *risk of bias*, ponadto w niektórych publikacjach nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączenia i/lub wyłączenia pacjentów z badania (Arora 2026, Arcourt 2026, Wen 2024, Le Blanc 2024 i Winters 2020).

Jako główne ich ograniczenie należy wskazać brak grupy kontrolnej odpowiadającej aktualnie stosowanym terapiom w Polsce. Część badań włączonych do niniejszej analizy było badaniami jednoramiennymi lub badaniami z grupami równoległymi, a pozostałe badane interwencje stanowiły terapie aktualnie nierefundowane w Polsce w populacji pediatrycznej (m.in.: wenetoklaks w monoterapii, czy skojarzenie wenetoklaksu z decytabiną czy cytarabiną w niskich lub wysokich dawkach).

Ponadto należy podkreślić, że populacje pacjentów w badaniach włączonych do poniższej analizy klinicznej były zróżnicowane i nie odpowiadały w pełni kryterium wieku proponowanego PL.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono publikacje w których analizowane populacje nie były jednorodne, tzn.: w badaniach brali udział jednocześnie pacjenci m.in.: z nowo zdiagnozowaną AML czy też AML oporną na leczenie / po HSCT. Ponadto w badaniach w większości nie wyodrębniono wyników z podziałem na populacje w zależności od linii leczenia, a wyniki podawano dla wszystkich pacjentów łącznie.

W publikacji LeBlanc 2024 przedstawiono wyniki oddzielnie dla pacjentów nowo zdiagnozowanych, jednakże należy podkreślić, że wyniki te obejmowały jednocześnie zastosowanie skojarzeń wenetoklaksu z lekami z grupy HMA (m.in. z azacytadyną lub decytabiną).

Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego obejmują m.in.: warunek występowania mutacji: w I linii leczenia a) występowanie co najmniej jednego z poniższych zaburzeń genetycznych (niezależnie od odsetka blastów lub poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego): monosomia chromosomu 7, mutacja bialleliczna TP53, inv3(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26) RPN1::MECOM, UBTF-TD oraz w populacji pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT): a) zaburzenia genetyczne związane ze szczególnie złym rokowaniem, w tym: monosomia chromosomu 7 lub mutacja bialleliczna TP53, lub inv3(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26) RPN1::MECOM, lub NUP98::NSD1, lub NUP98::KDM5A, lub CBFA2T3:GLIS2, lub UBTF-TD, lub złożony kariotyp (≥ 3 aberracje, bez powtarzalnych zaburzeń definiujących ostrą białaczkę szpikową). U pacjentów biorących udział w badaniach włączonych do poniższego przeglądu występowały jedynie mutacje: FLT3, TP53 oraz monosomii chromosomu 7.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) w proponowanych zapisach PL u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka obejmują m.in.: przeprowadzony zabieg przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) terapii i uzyskanie pełnego wszczepienia po HSCT, a od 2. linii leczenia: wczesną wznowę AML po HSCT (<180 dni). W większości badań włączonych do przeglądu systematycznego nie określono statusu po pierwszym przeszczepie oraz nie podano informacji o tym, po jakim czasie od przeszczepu włączono leczenie WEN+AZA. W publikacji Karol 2020 wykluczano pacjentów, u których od przeszczepu minęło mniej niż 100 dni lub ≥ 100 dni od przeszczepu przy aktywnej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego obejmują m.in.: ocenę stanu sprawności pacjentów określanego jako (niezależnie od linii leczenia) ≥ 40 według skali Karnofsky'ego (wiek ≥ 16 lat) lub Lansky'ego (wiek <16 lat). Nie wszystkie badania, włączone do przeglądu systematycznego, odnosiły się do skali sprawności pacjentów. W badaniu Karol 2024 kryterium włączenia do badania obejmowało w przypadku pacjentów w wieku ≤ 16 lat wskaźnik sprawności według skali Lansky'ego $\geq 50\%$; ponadto pacjenci w wieku >16 lat musieli wykazywać wskaźnik sprawności według skali Karnofsky'ego $\geq 50\%$.

Według projektu PL leczenie skojarzeniem WEN+AZA może trwać 1,2,3 lub więcej cykli (leczenie może być kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności). Natomiast w większości badań pacjenci otrzymali niewielką liczbę cykli (mediana liczby cykli wahała się od 1 do 2)

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego w 1. dniu każdego cyklu wskazane jest podanie dokałowe cytarabiny i metotroksatu w standardowych dawkach zależnych od wieku. W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego nie wskazano czy pacjenci biorący udział w badaniach przyjmowali leczenie dodatkowe w postaci cytarabiny i metotroksatu. Jako leczenie wspomagające wymieniane były ogólnie: leki przeciwwgrzybicze (echinokandyny i leki z grupy azoli).

Zgodnie z zapisami PL, do leczenia skojarzeniem wenetoklaksu i azacytydyną (niezależnie od linii leczenia) będą mogli być włączani pacjenci w wieku od 3 mies. życia. W badaniu Arora 2026 najmłodszy pacjent miał 4 lata (mediana wieku wszystkich pacjentów: 13 lat), w badaniu Arcourt 2026 0,01 lat (mediana wieku wszystkich pacjentów 8,7 lat), w badaniu Karol 2024 3 lata (mediana wieku 12 lat), w badaniu Wen 2024 0,9 lat (mediana 9,3 lat). Dodatkowo do badania LeBlanc 2024 oraz Winters 2020 włączano również osoby dorosłe (6 pacjentów w wieku > 18 r.ż.), kolejno zakres wieku pacjentów w powyższych badaniach wynosił: LeBlanc 2024 2-37 lat (mediana wieku 15 lat) oraz w badaniu Winters 2020 zakres wieku wyniósł 1-25 lat.

W badaniach LeBlanc 2024 oraz Wen 2024 przedstawiono wyniki dla wszystkich pacjentów łącznie, nie wyodrębniono wyników bezpieczeństwa dla poszczególnych terapii skojarzonych z zastosowaniem WEN w tym WEN+AZA.

W ramach badań włączonych nie przeprowadzono oceny wpływu WEN+AZA na jakość życia pacjentów

Badanie Wen 2024 przeprowadzono w populacji chińskiej, a badanie Arora 2026 w populacji indyjskiej.

4.3.5. Podsumowanie wyników odnalezionych dowodów naukowych

Pacjenci pediatryczni w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujący się do standardowej chemioterapii indukującej (I linia leczenia)

W większości odnalezionych publikacji nie analizowano odrębnie dzieci z noworozpoznaną AML niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii (Wen 2024), lecz włączano do badań heterogenne grupy pacjentów, obejmujące zarówno chorych z nowo rozpoznaną AML, jak i pacjentów z nawrotową/oporną chorobą lub po HSCT (Arcourt 2026, LeBlanc 2024, Winters 2020). Włączone do analizy badania oraz wnioski ich autorów wskazują jednak, że skojarzenie wenetoklaksu z azacytydyną może prowadzić do uzyskania wysokich odsetków remisji oraz MRD-. W badaniach pacjenci z nowo rozpoznaną AML leczeni HMA+WEN

lub WEN+AZA uzyskiwali odsetki remisji (CR/CRi od 21 do 73%). W badaniu LeBlanc 2024 dwuletnie przeżycie całkowite osiągnęło 75% pacjentów, natomiast mediana EFS u nowo zdiagnozowanych pacjentów wyniosła 38,2 mies. W Arcourt 2026 mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI: 3,7–10,1). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) u 10 pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR) lub remisję z niepełną odpowiedzią (CRI) w trakcie terapii WEN+AZA, wyniosła 20 miesięcy (95% CI: 7,63–39,5).

W zakresie oceny bezpieczeństwa najczęściej obserwowano hematologiczne zdarzenia niepożądane, przede wszystkim neutropenię, małopłytkowość, niedokrwistość oraz gorączkę neutropeniczną. Często występowały również zakażenia oraz działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka).

Dostępne dane sugerują potencjalną skuteczność terapii WEN+AZA u pacjentów pediatrycznych z AML, jednak nie pozwalają na wyodrębnienie efektu leczenia oraz oceny bezpieczeństwa wyłącznie u chorych z nowo rozpoznaną AML niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej.

Pacjenci pediatryczni w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową (leczenie od 2. linii)

Wyniki przedstawione w opisanych badaniach (Arora 2026, Arcourt 2026, Karol 2024, LeBlanc 2024, Winters 2020) wykazały, że leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną lub innymi substancjami z grupy leków hipometylujących (decytabina) pozwala uzyskać znaczące odsetki remisji, umożliwiając następnie przeprowadzenie przeszczepu HSCT. Leczenie skojarzeniem WEN+AZA umożliwiało uzyskanie remisji u części chorych i stanowiło pomost do przeprowadzenia allo-HSCT poprzez zwiększenie odsetka uzyskiwanych remisji i odpowiedzi MRD-ujemnych.

Należy jednak podkreślić, że skuteczność WEN+AZA była zróżnicowana pomiędzy badaniami – od wysokich odsetków odpowiedzi w części analiz (57%-67%) do bardziej umiarkowanych wyników (26,3%). Największe korzyści obserwowano u chorych, u których uzyskanie odpowiedzi umożliwiało wykonanie przeszczepienia komórek krwiotwórczych. W badaniu Arora 2026 2-letni odsetek OS dla całej kohorty wyniósł 28,6% oraz 57,1% dla pacjentów poddanych HSCT. Wszyscy pacjenci, którzy uzyskali CR/CRi, zostali poddani allo-HSCT. W badaniu LeBlanc 2024 mediana OS w populacji nawrotowej/opornej AML wyniosła 24,7 miesiąca, a 2-letni odsetek OS 54,5%. Mediana EFS wyniosła 11 miesięcy. W badaniu Karol 2024 mediana OS wyniosła 3,5 miesiąca. Natomiast w ramach długoterminowej obserwacji w badaniu Arcourt 2026 mediana OS wyniosła 6,1 miesiąca dla całej kohorty.

W zakresie analizy bezpieczeństwa najczęściej odnotowywano hematologiczne działania niepożądane, zwłaszcza neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość oraz cytopenie 3–4 stopnia nasilenia. Odnotowywano również występowanie gorączki neutropenicznej i zakażenia, w tym bakteriemie, sepsę oraz zakażenia grzybicze. W części badań obserwowano także objawy ze strony przewodu pokarmowego, zaburzenia metaboliczne oraz lizę guza. Mimo wysokiej częstości ciężkich zdarzeń hematologicznych, profil bezpieczeństwa uznawano za przewidywalny i zgodny z doświadczeniami dotyczącymi leczenia dorosłych chorych na AML. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Pacjenci pediatryczni z ostrą białaczką szpikową po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka

W badaniach włączonych do analizy klinicznej (Arora 2026, Arcourt 2026, Karol 2024, LeBlanc 2024, Winters 2020) uczestniczyli pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, jednak wyniki nie były raportowane odrębnie dla tej populacji. Można jednak na ich podstawie wnioskować, że leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną może prowadzić do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej i remisji umożliwiającej dalsze leczenie transplantacyjne. Wyniki badań wskazują, że zastosowanie WEN+AZA po HSCT może przyczyniać się do utrzymania remisji oraz ograniczenia ryzyka nawrotu u wybranych pacjentów obciążonych bardzo niekorzystnym rokowaniem. W części badań obserwowano długotrwałe remisje i przeżycia, jednak uzyskane wyniki pochodzą także od pacjentów nawrotowych i nowo zdiagnozowanych.

Profil bezpieczeństwa WEN+AZA był zbliżony do obserwowanego w pozostałych populacjach. Najczęściej występowały hematologiczne działania niepożądane (cytopenie, neutropenia, małopłytkowość) oraz powikłania infekcyjne, w tym gorączka neutropeniczna i zakażenia wymagające hospitalizacji.

5. Wpływ na budżet płatnika

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2026 roku, wenetoklaks jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” u pacjentów dorosłych. Z danych NFZ wynika, że w 2025 roku wydatki płatnika na wenetoklaks w PL B.114 wyniosły [REDAKTOWANE]. Natomiast od stycznia do kwietnia 2026 r. wydatki płatnika na wenetoklaks wyniosły [REDAKTOWANE].

5.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

5.2.1. Założenia

Cel analizy

Oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku objęcia finansowaniem substancji czynnej wenetoklaks w poniższych wskazaniach pozarejestacyjnych:

- leczenie 1. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej,
- leczenie od 2. linii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową,
- leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (do podania podskórnego) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pediatrycznych pacjentów w wieku od 3 miesięcy z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Warunki objęcia finansowaniem

W ramach programu lekowego B.114, w obrębie istniejącej grupy limitowej 1186.0, *Venetoclax*.

Porównywane scenariusze

- 1) Istniejący, w którym u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do ukończenia 18 roku życia we wnioskowanych wskazaniach
 - nie jest refundowany wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, a we wnioskowanej populacji stosuje się najlepsze leczenie wspomagające / leczenie paliatywne lub azacytydynę.
- 2) Nowy, w którym u pacjentów u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do ukończenia 18 roku życia we wnioskowanych wskazaniach stosowany jest wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (przyjęto trzy cykle leczenia). Dodatkowo, w 1. dniu każdego cyklu 1-3 wskazane jest podanie dokanałowe cytarabiny i metotreksatu w dawkach zależnych od wieku.

Przyjęto, że 1 cykl trwa 28 dni. Jednocześnie z uwagi na brak informacji dotyczących stosowanych u dzieci leków w ramach chemioterapii ratunkowej / standardowych schematów CHT, odstąpiono od szacowania ich kosztów.

Horyzont czasowy

Na podstawie zapisów zaproponowanego programu lekowego dla populacji w 1. linii oraz 2. i kolejnych liniach leczenia przyjęto 2 cykle leczenia, natomiast dla pacjentów po HSCT z AML z grupy bardzo wysokiego ryzyka przyjęto 3 cykle leczenia.

5.2.2. Dane wejściowe

Ankietowani przez AOTMiT dwaj eksperci kliniczni wskazują, że liczba pacjentów pediatrycznych (w wieku od 3 miesięcy do 18 lat) spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do zaproponowanego PL:

- w ramach 1. linii leczenia wyniesie od 3 do 10 pacjentów/rocznie;
- w ramach 2. i kolejnych linii wyniesie od 5 do 10 pacjentów/rocznie;
- po HSCT u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka wyniesie od 5 do 10 pacjentów/rocznie.

Zgodnie z powyższym, populacja docelowa (wartość średnia) może wynosić 7 pacjentów dla pacjentów w ramach 1. linii leczenia oraz po 8 pacjentów dla pacjentów w ramach 2. i kolejnych linii oraz po HSCT z grupy bardzo wysokiego ryzyka (scenariusz podstawowy)

Ponadto w niniejszej analizie **uwzględniono** dodatkowo 2 scenariusze min/max dla każdej z trzech populacji docelowych:

- **minimalny**, w którym przyjęto dolną granicę liczebności populacji wskazanej przez dr hab. n. med. Radosława Chabrac oraz prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego:
 - w ramach 1. linii leczenia wielkość populacji wyniesie 3 pacjentów;
 - w ramach 2. i kolejnych linii wielkość populacji wyniesie 5 pacjentów;
 - po HSCT u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka wielkość populacji wyniesie 5 pacjentów;
- **maksymalny**, w którym przyjęto górną granicę wskazaną przez prof. Jana Styczyńskiego oraz dr hab. n. med. Radosława Chabrac:
 - w ramach 1. linii leczenia wielkość populacji wyniesie 10 pacjentów;
 - w ramach 2. i kolejnych linii wielkość populacji wyniesie 10 pacjentów;
 - po HSCT u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka wielkość populacji wyniesie 10 pacjentów.

Koszty

W oszacowaniach uwzględniono następujące koszty medyczne związane z realizacją proponowanego programu lekowego:

- koszty ocenianej technologii (wenetoklaksu – produkt leczniczy Venclyxto, w skojarzeniu z azacytydyną – produkt leczniczy Azacitidine Accord);
- koszty komparatorów;
- koszty podania leków (hospitalizacji pacjentów);
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Koszty ocenianej technologii

Koszt wenetoklaksu i azacytydyny przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 17 czerwca 2026 roku¹⁹. W analizie uwzględniono aktualne instrumenty podziału ryzyka (RSS) dla wenetoklaksu oraz dla azacytydyny. Dawkowanie wenetoklaksu oraz azacytydyny przyjęto wg zapisów proponowanego PL (w maksymalnych dawkach), tj:

- wenetoklaks: w 1. dniu cyklu 1.: dawka równoważna dawce 200 mg dla dorosłego (maksymalnie 200 mg), a w dniach 2-21 cyklu 1. oraz w dniach 1-21 każdego kolejnego cyklu stosowana jest dawka równoważna dawce 400 mg dla dorosłego (maksymalnie 400 mg),
- azacytydyna: dawka 75 mg/m² pc. podawana podskórnie w dniach od 1-5 każdego cyklu, począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu. Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono współczynnika BSA (średniej powierzchni ciała pacjentów pediatrycznych) dla ocenianych wskazania, przyjęto go na podstawie danych z badania NCT02393859 (publikacja Caillon 2023) dotyczącego pacjentów pediatrycznych chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną, gdzie BSA wynosił 0,95m².

¹⁹ Obwieszczenie MZ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r> (data dostępu: 01.07.2026 r.)

Ponadto, zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego wskazane jest, żeby pacjenci w 1. dniu każdego cyklu mieli podaną dokanałowo cytarabinę i metotreksat w *standardowych dawkach zależnych od wieku*. Dokanałowo zaleca się podawanie cytarabiny (produkt Alexan) w stężeniu 20 mg/ml. Zwykle stosowana dawka cytarabiny wynosi od 5 do 30 mg/m² pc²⁰. Natomiast w przypadku metotreksatu podawanego dokanałowo zaleca się podawanie dawki od 6 mg do 12 mg²¹. Koszty metotreksatu oraz cytarabiny zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2026 r.

Szczegóły dotyczące przyjętych cen przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 18. Koszty ocenianej technologii (wenetoklaks)

Produkt leczniczy	CZN [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	
Venclyxto, tabl. powł., 10 mg (14 szt.)	239,13	273,76	273,76	Bezpłatnie	
Venclyxto, tabl. powł., 100 mg (112 szt.)	19130,40	21900,48	21900,48	Bezpłatnie	
Venclyxto, tabl. powł., 100 mg (14 szt.)	2391,30	2737,56	2737,56	Bezpłatnie	
Venclyxto, tabl. powł., 100 mg (7 szt.)	1195,65	1368,78	1368,78	Bezpłatnie	
Venclyxto, tabl. powł., 50 mg (7 szt.)	597,83	684,40	684,40	Bezpłatnie	

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności

Tabela 19. Koszty azacytydyny podawanej podskórnio

Produkt leczniczy	CZN [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	
Azacidine Accord, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml (1 fiol. a 100 mg)	410,00	469,37	435,02	Bezpłatnie	
Azacidine Betapharm, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml (1 fiol. a 100 mg)	369,00	422,43	422,43	Bezpłatnie	bd
Azacidine Mylan, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml (1 fiol. a 100 mg)	368,00	421,29	421,29	Bezpłatnie	
Azacidine Pharmascience, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml (1 fiol. a 100 mg)	369,00	422,43	422,43	Bezpłatnie	
Azacidine Pharmascience, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml (1 fiol. a 150 mg)	553,50	633,65	633,65	Bezpłatnie	
Azacidine Sandoz, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 100 mg (1 fiol.)	460,00	526,61	435,02	Bezpłatnie	
Azacidine STADA, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml (1 fiol. a 100 mg)	380,00	435,02	435,02	Bezpłatnie	

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności; bd – brak danych

Tabela 20. Koszty cytarabiny i metotreksatu

Produkt leczniczy	CZN [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]
1011.1, Cytarabinum				
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml (1 fiol.po 5 ml)	8,19	9,39	9,39	Bezpłatnie
Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml (1 fiol.po 10 ml)	40,95	46,88	46,88	Bezpłatnie
Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml (1 fiol.po 20 ml)	81,90	93,75	93,75	Bezpłatnie
Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml (1 fiol.po 40 ml)	163,80	187,52	187,52	Bezpłatnie
1028.2, Methotrexatum inj.				
Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml (1 fiol.po 50 ml)	262,50	300,51	300,51	Bezpłatnie

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności

²⁰ ChPL Alexan, file:///C:/Users/m.michalak/Downloads/Charakterystyka-375-2026-02-25-25684_A-2026-04-02.pdf (data dostępu: 01.07.2026 r.)

²¹ Protokół AIEOP-BFM AML 2020 <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=pl&EUCT=2022-500783-35-00> (data dostępu: 02.07.2026 r.)

Koszty komparatorów (azacytydyna w monoterapii, BSC i terapia paliatywna)Azacytydyna w monoterapii

W analizie przyjęto, że azacytydyna w monoterapii będzie stosowana podskórnie, w dawce 75 mg/m² pc przez 3 pełne cykle leczenia. Zgodnie z ChPL azacytydine stosuje się w dniach 1-7 każdego cyklu. Koszt azacytydiny stosowanej w monoterapii przyjęto na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2026 r.²² Szczegóły przedstawia **Tabela 20**

Terapia paliatywna/BSC

W analizie założono, że czas trwania terapii paliatywnej będzie odpowiadał 3 pełnym cyklom. Do oszacowania tego kosztu przyjęto wartość *Świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci (5.15.00.0000150)*. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Koszty terapii paliatywnej (źródło: 54/2024/DSOZ, Informator o zawartych umowach NFZ)

Świadczenie	Wartość punktowa	Taryfa	Wycena osobodnia [PLN]
Świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci (5.15.00.0000150)	123,86	1,94	240,29

Koszty podania leków

Przyjęto, że wenetoklaks, zgodnie z zapisami programu lekowego, będzie podawany doustnie, wobec powyższego nie będzie generował kosztów związanych z podaniem leku. Azacytydyna musi być podana w dniach 1-5 każdego cyklu podskórnie, a każdy pacjent otrzyma 3 pełne cykle leczenia.

Ponadto, zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego wskazane jest, żeby pacjentowi w 1. dniu każdego cyklu mieli podaną dokanałowo cytarabinę i metotreksat.

Wobec powyższego przyjęto, że podanie azacytydiny w skojarzeniu z wenetoklaksem będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego u dzieci (5.08.07.0000002)*. Natomiast podanie cytarabiny oraz metotreksatu a także azacytydiny w monoterapii (jako komparator) w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dzieci (5.08.05.0000174)*.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Koszty podania azacytydiny, cytarabiny i metatreksatu (źródło: 16/2026/DGL i 43/2026/DGL, 46/2026/DSOZ, Informator o zawartych umowach NFZ)

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu	Współczynnik korygujący ²³	Koszt* [PLN]
Azacytydyna podawana z wenetoklaksem				
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (5.08.07.0000002)	551,94	1,87	1,2	1 238,55 ²⁴
Cytarabina i metotreksat, azacytydyna w monoterapii				
Hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci (5.08.05.0000174)	902,15	1,87	1,2	2 024,43

*w ujęciu miesięcznym

Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie uwzględniono koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną. Do oszacowania tego kosztu dla wenetoklaksu przyjęto świadczenie

²² Obwieszczenie MZ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r> (data dostępu: 01.07.2026 r.)

²³ Zgodnie z informacją zawartą w Zarządzeniu Prezesa NFZ 46/2026/DSOZ: *Dla świadczeniodawców udzielających świadczeń świadczeniobiorcom poniżej 18 r.ż., w zakresie onkologia i hematologia dziecięca wartość produktu rozliczeniowego z katalogu grup (ustalona w katalogu grup dla odpowiedniego trybu realizacji umowy) dla wskazanego zakresu korygowana jest z zastosowaniem współczynnika o wartości 1,2.*

²⁴ Średnia z Informatora NFZ: umowa z Narodowym Instytutem onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/AgreementPlans/GetAgreementPlanMonths?Year=2026&Code=126%2F100035&Branch=12&Name=Narodowy%20Instytut%20Onkologii&Guid=559ddd30-c5cf-a0c9-e063-b4200a0a3080&PlanGuid=559ddd30-c5d7-a0c9-e063-b4200a0a3080&ProductCode=03.0000.113.02&Order=6&Month=0> (data dostępu: 08.07.2026 r.)

Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową (midostauryna, gemtuzumab ozogamycyny, wenetoklaks, gliterytynib, iwosydenib (5.08.08.0000145), a dla azacytydyny przyjęto wartość świadczenia Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową (azacytydyna) – 1 rok terapii (5.08.08.0000205). Natomiast dla azacytydyny sosowanej w monoterapii (jako komparator) przyjęto świadczenie Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008).

Koszty diagnostyki i monitorowania pojedynczego pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Koszty diagnostyki i monitorowania pacjenta (źródło: 71/2025/DGL, 43/2026/DGL, Informator o zawartych umowach NFZ)

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu	Współczynnik korygujący	Koszt [PLN]
Wenetoklaks				
Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową (midostauryna, gemtuzumab ozogamycyny, wenetoklaks, gliterytynib, iwosydenib (5.08.08.0000145)	3 375,51	1,87	1,2	7 574,64
Azacytydyna				
Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową (azacytydyna) – 1 rok terapii (5.08.08.0000205)	897,00	1,87	1,2	2 012,87
Azacytydyna w monoterapii (komparator)				
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	270,40	1,87	1,2	606,78

5.3. Wyniki

Wyniki wariantu podstawowego wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do 18 lat, spowoduje wzrost wydatków płatnika we wszystkich ocenianych populacjach (tj. w ramach 1. linii leczenia; w ramach 2. i kolejnych linii leczenia oraz u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka) względem przyjętych komparatorów, tj.:

- względem AZA w monoterapii:
 - o ok. ██████████ 184 964,406 PLN ██████████ w ramach 1. linii leczenia (oszacowania dla 2 cykli 28-dniowych);
 - o ok. ██████████ 223 711,740 PLN ██████████ w ramach 2. i kolejnych linii leczenia (oszacowania dla 2 cykli 28-dniowych);
 - o ok. ██████████ 335 567,610 PLN ██████████ u pacjentów po HSCT z AML z grupy bardzo wysokiego ryzyka (oszacowania dla 3 cykli 28-dniowych);
- względem opieki terminalnej:
 - o ok. ██████████ 157 981,541 PLN ██████████ w ramach 1. linii leczenia (oszacowania dla 2 cykli 28-dniowych);
 - o ok. ██████████ 192 874,180 PLN ██████████ w ramach 2. i kolejnych linii leczenia (oszacowania dla 2 cykli 28-dniowych);
 - o ok. ██████████ 289 311,270 PLN ██████████ u pacjentów po HSCT z AML z grupy bardzo wysokiego ryzyka (oszacowania dla 3 cykli 28-dniowych);

Również w przyjętych wariantach minimalnym i maksymalnym zaobserwowano wzrost wydatków płatnika dla wszystkich trzech populacji.

Tabela 24. Wyniki analizy BIA – koszty płatnika publicznego [redacted] dla WEN i AZA w porównaniu z AZA w monoterapii / opieką paliatywną

Scenariusz	Koszt WEN +AZA [PLN]	Koszt AZA w monoterapii [PLN]	Koszt inkrementalny WEN +AZA vs. AZA [PLN]	Koszt opieki paliatywnej [PLN]	Koszt inkrementalny WEN vs opieka paliatywna [PLN]
Pacjenci w wieku od 3 miesięcy do ukończenia 18 roku życia w 1. linii leczenia*					
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	40 368,72	[redacted]
podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	94 193,68	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	134 562,40	[redacted]
Pacjenci w wieku od 3 miesięcy do ukończenia 18 roku życia w 2. i kolejnych liniach leczenia*					
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	67 281,20	[redacted]
podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	107 649,92	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	134 562,40	[redacted]
Pacjenci w wieku od 3 miesięcy do ukończenia 18 roku życia po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka**					
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	100 921,80	[redacted]
podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	161 474,88	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	201 843,60	[redacted]

*Koszty dla 2 cykli leczenia

**Koszty dla 3 cykli leczenia

Tabela 25. Wyniki analizy BIA – koszty płatnika publicznego [redacted] dla WEN i AZA w porównaniu z AZA w monoterapii / opieką paliatywną

Scenariusz	Koszt WEN [PLN]	Koszt AZA w monoterapii [PLN]	Koszt inkrementalny WEN vs. AZA [PLN]	Koszt opieki paliatywnej [PLN]	Koszt inkrementalny WEN vs opieka paliatywna [PLN]
Pacjenci w wieku od 3 miesięcy do ukończenia 18 roku życia w 1. linii leczenia*					
minimalny	120 770,058	28 804,64	91 965,423	40 368,72	80 401,338
podstawowy	252 175,221	67 210,82	184 964,406	94 193,68	157 981,541
maksymalny	372 425,716	96 015,45	276 410,266	134 562,40	237 863,316
Pacjenci w wieku od 3 miesięcy do ukończenia 18 roku życia w 2. i kolejnych liniach leczenia*					
minimalny	192 671,675	48 007,73	144 663,950	67 281,20	125 390,475
podstawowy	300 524,100	76 812,36	223 711,740	107 649,92	192 874,180
maksymalny	372 425,716	96 015,45	276 410,266	134 562,40	237 863,316
Pacjenci w wieku od 3 miesięcy do ukończenia 18 roku życia po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) z ostrą białaczką szpikową z grupy bardzo wysokiego ryzyka**					
minimalny	289 007,512	72 011,59	216 995,925	100 921,80	188 085,712
podstawowy	450 786,150	115 218,54	335 567,610	161 474,88	289 311,270
maksymalny	558 638,575	144 023,18	414 615,400	201 843,60	356 794,975

*Koszty dla 2 cykli leczenia

**Koszty dla 3 cykli leczenia

Dodatkowo przeprowadzono oszacowania kosztów terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną / azacytydyny w monoterapii / opieki paliatywnej przypadające na jednego pacjenta pediatrycznego otrzymującego 1 / 3 cykle leczenia. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – koszty leczenia 1 pacjenta, wariant podstawowy

Terapia	WEN+AZA		AZA w monoterapii		Opieka paliatywna
na 1 cykl leczenia					
Koszty leków łącznie [PLN]		17 975,41 (w tym WEN 16 300)		2 169,56	-
Koszt podania leków [PLN]	3 262,98		2 024,43		-
Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]	3 195,84		606,78		-
Koszty całkowite [PLN]		24 434,22		4 800,77	6 728,12
na 3 cykle leczenia					
Koszty leków łącznie [PLN]		53 926,22 (w tym WEN 48 900)		6 508,69	-
Koszt podania leków [PLN]	9 788,94		6 073,29		-
Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]	9 587,51		1 820,34		-
Koszty całkowite [PLN]		73 302,67		14 402,32	20 184,36

5.4. Ograniczenia analizy

Analiza wpływu na budżet charakteryzuje się następującymi ograniczeniami związanymi z przyjętymi założeniami oraz dostępnymi danymi:

- oszacowania populacji docelowej w analizie podstawowej oparto na podstawie opinii 2 ekspertów klinicznych. Szacunki ekspertów były zbieżne (wszyscy oszacowali populację docelową na 3–10 pacjentów rocznie). Do oszacowań przyjęto wartość średnią ze wskazanych przez ekspertów. Ponadto, wyniki BIA przetestowano dodatkowo w scenariuszach minimalnym i maksymalnym (wg najniższego/majwyższego oszacowania ekspertów). Odnalezione dane epidemiologicznie obejmują szerszą populację niż oceniana i nie pozwalają na jej określenie;
- w analizie założono, że leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną będzie trwało 2 cykle leczenia w 1. linii leczenia AML / 2. i kolejnych liniach leczenia AML oraz 3 cykle leczenia dla pacjentów po HSCT z AML z grupy bardzo wysokiego ryzyka. Należy zauważyć, że w proponowanym PL leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną może trwać krócej lub dłużej (do progresji choroby lub toksyczności leczenia) w zależności od wskazania, a w takim przypadku dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego mogą być proporcjonalnie niższe/wyższe;
- w analizie przyjęto maksymalne dawki dla wenetoklaksu bez dostosowania w zależności od wieku i powierzchni ciała;
- współczynnik średniej powierzchni ciała (BSA) u pacjentów pediatrycznych przyjęto na podstawie publikacji Caillon 2023, która dotyczy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej;

- w analizie przyjęto obecną wartość kosztu diagnostyki i monitorowania dla pacjentów leczonych WEN+AZA. na podstawie wyceny świadczenia: *Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą ostrą białaczkę szpikową (midostauryna, gemtuzumab ozogamycyny, wenetoklaks, gliterytynib, iwosydenib (5.08.08.0000145)).* Należy jednak zauważyć, że prof. Styczyński w swojej opinii wskazał, że *Diagnostyka i monitorowanie nie zmieniają się istotnie, proponowana zmiana nie będzie generować dodatkowych kosztów w zakresie diagnostyki i monitorowania.* Natomiast w opinii dr hab. n. med. Radosława Chabry *włączenie refundacji będzie generowało pewne dodatkowe koszty monitorowania, ale będą to koszty umiarkowane i w większości nie wynikają z całkowicie nowych procedur, lecz z większej częstości kontroli. Większość badań diagnostycznych i monitorujących jest już standardem z AML/HSCT i została przewidziana w projekcie programu. W rezultacie dodatkowy*

koszt względem obecnej praktyki należy ocenić jako akceptowalny i proporcjonalny do potencjalnej korzyści klinicznej. Część leczenia może być prowadzona ambulatoryjne po stabilizacji stanu chorego;

- w oszacowaniach nie uwzględniono innych kosztów, takich jak koszty leczenia działań niepożądanych czy kolejnych linii leczenia, a także wizyt u specjalistów.

6. Uwagi do programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) wskazał, że *u części pacjentów korzystne może być również skojarzenie wenetoklaksu z intensywną chemioterapią, proponuję więc uzupełnienie zapisu w programie lekowym dla leczenia 2. linii pacjentów pediatrycznych o wenetoklaks w skojarzeniu z chemioterapią.*

Dr hab. n. med. Radosław Chaber (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) w swojej opinii sugeruje, *aby w programie jednoznacznie doprecyzować: zasady oceny odpowiedzi po 1. i 2. cyklu, kryteria odstawienia leczenia przy braku odpowiedzi, obowiązkowe zasady redukcji dawki przy jednoczesnym stosowaniu azoli/inhibitorów CYP3A oraz sposób finansowania monitorowania MRD i chimeryzmu.*

Uwagi analityków Agencji:

Badania przy kwalifikacji

W odniesieniu do badań przy kwalifikacji w proponowanym programie lekowym dodano nowe badania względem obecnych zapisów PL, tj.

- *przy kwalifikacji do 1. linii leczenia oraz do 2. i kolejnych linii leczenia ostrej białaczki szpikowej badania potwierdzające rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (biopsja aspiracyjna szpiku, trepanobiopsja w przypadku suchej biopsji aspiracyjnej, badanie immunofenotypowe, badanie cytogenetyczne lub badania molekularne), w tym:*
 - *potwierdzające monosomię chromosomu 7 lub mutację bialleliczną TP53, lub $inv3(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26)$ RPN1::MECOM, lub UBTF-TD – zgodnie z kryteriami kwalifikacji do terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną w 1. linii leczenia u pediatrycznych pacjentów;*
- *przy kwalifikacji do terapii po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka*
 - *badania cytogenetyczne i molekularne potwierdzające monosomię chromosomu 7, lub mutację bialleliczną TP53, lub $inv3(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26)$ RPN1::MECOM, lub NUP98::NSD1, lub NUP98::KDM5A, lub CBFA2T3::GLIS2, lub UBTF-TD, lub złożony kariotyp (≥ 3 aberracje, bez powtarzalnych zaburzeń definiujących ostrą białaczkę szpikową);*
 - *badania potwierdzające MRD $\geq 10^{-3}$ przed zabiegiem HSCT lub dodatkowo MRD po HSCT lub obniżający się chimeryzm;*
 - *badania potwierdzające pełne wszczepienie po HSCT.*

Zdaniem analityków Agencji dodanie powyższych badań do programu lekowego może wymagać ponownej wyceny świadczenia dotyczącego kosztów diagnostyki i badań w programie lekowym.

Z kolei wg opinii prof. Styczyńskiego *Diagnostyka i monitorowanie nie zmieniają się istotnie, proponowana zmiana nie będzie generować dodatkowych kosztów w zakresie diagnostyki i monitorowania. Natomiast w opinii dr hab. n. med. Radosław Chabry włączenie refundacji będzie generowało pewne dodatkowe koszty monitorowania, ale będą to koszty umiarkowane i w większości nie wynikają z całkowicie nowych procedur, lecz z większej częstości kontroli. Większość badań diagnostycznych i monitorujących jest już standardem z AML/HSCT i została przewidziana w projekcie programu. W rezultacie dodatkowy koszt względem obecnej praktyki należy ocenić jako akceptowalny i proporcjonalny do potencjalnej korzyści klinicznej. Część leczenia może być prowadzona ambulatoryjnie po stabilizacji stanu chorego.*

Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia

W odniesieniu do monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia, w zaproponowanym programie lekowym widnieje zapis *Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.* Zdaniem analityków Agencji należałoby doprecyzować, o jakie rekomendacje chodzi.

7. Piśmiennictwo

Badania kliniczne	
Arcourt 2026	Arcourt A, Ilan U, Murillo L, Arad-Cohen N, Rubio A, Tasian SK, Baruchel A, Zwaan MC, Ducassou S, Goemans BF. Clinical activity of venetoclax and azacitidine in children with de novo or secondary multiple relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a real-world experience. <i>Haematologica</i> 2026; 111(3):852-860; https://doi.org/10.3324/haematol.2025.288246 .
Arora 2026	Arora S. et al. Venetoclax–azacitidine as a bridge to transplant in pediatric relapsed/refractory acute myeloid leukemia: A real-world experience. <i>Pediatric Hematology Oncology Journal</i> Volume 11, Issue 2, June 2026, 100837. https://doi.org/10.1016/j.phoj.2026.100837
Karol 2024	Karol, S.E., Khaw, S.L., Zwaan, C.M., Baruchel, A., Bittencourt, H., Cooper, T.M., Flotho, C., Fraser, C., Forlenza, C.J., Goldsmith, K.C., Macy, M.E., Morgenstern, D.A., O'Brien, M.M., Petit, A., Ziegler, D.S., Reinhardt, D., Opferman, J.T., Rubnitz, J.E., Onishi, M., Dunshee, D.R., Dunbar, F., Vishwamitra, D., Ross, J.A., Chen, X., Unnebrink, K., Kammerlander, M., Salem, A.H., Palenski, T.L., Sunkersett, G. and Place, A.E. (2025), Venetoclax Alone or in Combination With Chemotherapy in Paediatric and Adolescent/Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukaemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i> , 72: e31714. https://doi.org/10.1002/pbc.31714
LeBlanc 2024	LeBlanc FR, Breese EH, Burns KC, Chang EK, Jones LM, Lee L, et al. Clinical outcomes of hypomethylating agents and venetoclax in newly diagnosed unfit and relapsed/refractory paediatric, adolescent and young adult acute myeloid leukaemia patients. <i>Br J Haematol.</i> 2024; 205(3): 1055–1066. https://doi.org/10.1111/bjh.19679
Wen 2024	Wen, X., Lu, Y., Li, Y. et al. Remission rate, toxicity and pharmacokinetics of venetoclax-based induction regimens in untreated pediatric acute myeloid leukemia. <i>npj Precis. Onc.</i> 8, 248 (2024). https://doi.org/10.1038/s41698-024-00740-5
Winters 2020	Winters AC, Maloney KW, Treece AL, Gore L, Franklin AK. Single-center pediatric experience with venetoclax and azacitidine as treatment for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2020; 67:e28398. https://doi.org/10.1002/pbc.28398
Wytczne kliniczne	
Ciotti 2022	Ciotti G. et al. (2022) Hypomethylating Agent-Based Combination Therapies to Treat Post-Hematopoietic Stem Cell Transplant Relapse of Acute Myeloid Leukemia. <i>Front. Oncol.</i> 11:810387. doi: 10.3389/fonc.2021.810387
Konsensus Ekspertów 2026	Zwaan CM et al. Diagnosis and management of AML in pediatric patients: consensus recommendations from an international expert panel. <i>Blood.</i> 2026 Apr 2;147(14):1532-1561. doi: 10.1182/blood.2024027904. PMID: 41105890.
Kowalczyk 2018	Kowalczyk J. et al. Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci. https://pediatria-praktyczna.pl/a4486/Standardy-postepowania-diagnostyczno-leczniczego-w-bialaczkach-u-dzieci.html (data dostępu: 08.07.2026 r.)
PTOK 2020	Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf (data dostępu: 08.07.2026 r.)
Shimony 2025	Shimony S et al. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. <i>Am J Hematol.</i> 2025 May;100(5):860-891. doi: 10.1002/ajh.27625. Epub 2025 Feb 12. PMID: 39936576; PMCID: PMC11966364.
Inne	
ChPL Venclyxto	Charakterystyka produktu leczniczego Venclyxto. (https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , data dostępu: 08.07.2026 r.)
ChPL Azacitidine Accord	Charakterystyka produktu leczniczego Azacitidine Accord (https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , data dostępu: 08.07.2026 r.)
ChPL Alexan	Charakterystyka produktu leczniczego Alexan. (https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , data dostępu: 08.07.2026 r.)
ChPL Vyxeos	Charakterystyka produktu leczniczego Vyxeos. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823141901/anx_141901_pl.pdf (data dostępu: 06.07.2026 r.)
Caillon 2023	M. Caillon, et al. Cost-Effectiveness of Blinatumomab in Pediatric Patients with High-Risk First-Relapse B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in France. https://doi.org/10.1007/s41669-023-00411-4
AWA Venclyxto	Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytadyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0). Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.55.2021. Data ukończenia: 18.01.2022 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/AWA/161_AWA_OT.4231.55.2021_Venclyxto_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 08.07.2026 r.)
Informator umowach NFZ	https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ (data dostępu: 08.07.2026 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenia MZ z dn. 17 czerwca 2026 roku https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r (dostęp: 30.06.2026).
Protokół AIEOP-BFM AML 2020	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=pl&EUCT=2022-500783-35-00 (data dostępu: 02.07.2026 r.)

**Przegląd
Pediatriczny**

Balwierz et. al. STANDARDY POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO W OSTRYCH BIAŁACZKACH SZPIKOWYCH I PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZCE SZPIKOWEJ U DZIECI, Przegląd Pediatriczny 2019

Rogowska 2019

Rogowska et. al. Czy to na pewno tylko infekcja? – przypadek chłopca z ostrą białaczką szpikową oporną na leczenie, Standardy Medyczne/Pediatrics 2019 T. 16 124-128

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami PL B.114 (data wyszukiwania: 29.05.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	leukemia[Title/Abstract] OR leukem*[Title/Abstract] OR leucaemia[Title/Abstract] OR leucaem*[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract] OR leukaem*[Title/Abstract]	334 968
2	myeloid[Title/Abstract] OR myeloblastic[Title/Abstract] OR myelogenous[Title/Abstract] OR myelocytic[Title/Abstract] OR nonlymphoblastic[Title/Abstract] OR nonlymphocytic[Title/Abstract]	169 583
3	acute[Title/Abstract]	1 662 957
4	#1 AND #2 AND #3	75 770
5	(AML[Title/Abstract]) OR (Leukemia, Myeloid, Acute[MeSH Terms])	91 225
6	#4 or #5	111 615
7	(Azacitidine[Title/Abstract]) OR (Azacitidine[Supplementary Concept])	9 286
8	(pediatric[Title/Abstract] OR pediat*[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract] OR adolesc*[Title/Abstract] OR young people[Title/Abstract]) OR (young adult[Title/Abstract])	2 426 927
9	((venetoclax[Title/Abstract]) OR (venetoclax[Supplementary Concept])) OR (Venclexta[Title/Abstract] OR Venclyxto[Title/Abstract]) OR ("ABT-199"[Title/Abstract] OR "GDC-0199"[Title/Abstract] OR RG7601 [Title/Abstract] or "BCL-2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "BCL 2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "BCL2 inhibitor"[Title/Abstract])	5 627
10	#6 AND #8 AND #9 AND #10	23

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami PL B.114 (data wyszukiwania: 05.06.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(leukemia or leukem* or leucaemia or leucaem* or leukaemia or leukaem*).ab,kf,ti.	382880
2	(myeloid or myeloblastic or myelogenous or myelocytic or nonlymphoblastic or nonlymphocytic).ab,kf,ti.	238931
3	acute.ab,kf,ti.	2060483
4	1 and 2 and 3	112251
5	(AML or acute myeloid leukemia).ab,kf,ti.	120717
6	4 or 5	137551
7	(venetoclax or Venclexta or Venclyxto or "ABT-199" or "GDC-0199" or RG7601 or "BCL-2 inhibitor" or "BCL 2 inhibitor" or "BCL2 inhibitor").ab,kf,ti.	13708
8	exp venetoclax/	17241
9	7 or 8	18920
10	(azacitidine or azacytidine).ab,kf,ti.	13525
11	exp azacitidine/	21770
12	10 or 11	22818
13	9 and 12	4587
14	(pediatric or pediat* or child* or adolesc* or young people or young adult).ab,kf,ti.	2691825
15	6 and 13 and 14	149

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami PL B.114 (data wyszukiwania: 05.06.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18867
2	(myeloid OR myeloblastic OR myelogenous OR myelocytic OR nonlymphoblastic OR nonlymphocytic):ti,ab,kw	9932

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	(acute):ti,ab,kw	194138
4	#1 AND #2 AND #3	6857
5	(AML):ti,ab,kw	5747
6	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	2398
7	#4 OR #5 OR #6	8422
8	(venetoclax or Venclexta OR Venclyxto or "ABT-199" OR "GDC-0199" OR RG7601 or "BCL-2 inhibitor" OR "BCL 2 inhibitor" OR "BCL2 inhibitor"):ti,ab,kw	1066
9	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
10	#8 OR #9	1066
11	(azacitidine):ti,ab,kw	1336
12	MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees	592
13	#11 OR #12	1424
14	(pediatric OR pediat* OR child* OR adolesc* OR young people OR young adult):ti,ab,kw	440048
15	#7 and #10 and #13 and #14	19