



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Aucatzyl (obekabtagen autoleucel) we wskazaniu: do stosowania u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL)

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.21

Data ukończenia: 20.02.2026

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 – firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 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 (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – Kite Pharma EU B.V.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Kite Pharma EU B.V.

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) 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.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

² podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AWTTC	ang. <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
B ALL	ostra białaczka limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (ang. <i>B cell acute lymphoblastic leukaemia</i>)
BM	szpik kostny (ang. <i>bone marrow</i>)
brexu-cel	breksukabtagen autoleucel
CAR	chimeryczny receptor antygenowy (ang. <i>chimeric antigen receptor</i>)
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cells</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
CRI	całkowita remisja z niepełną odnową hematologiczną (ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i>)
CRR	wskaźnik całkowitej remisji (ang. <i>complete remission rate</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
DOCR	czas trwania całkowitej remisji (ang. <i>duration of complete remission</i>)
DOR	czas trwania remisji (ang. <i>duration of remission</i>)
EAG	Zewnętrzna Grupa Oceniająca (ang. <i>External Assessment Group</i>)
ECA	zewnętrzne ramię kontrolne (ang. <i>external control arm</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event free survival</i>)
ELN	ang. <i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMD	choroba pozaszpikowa (ang. <i>extramedullary disease</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz EuroQol-5 Dimensions-5 Levels (ang. <i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>)
EWALL	ang. <i>European Working Group for Adult ALL</i>
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HCT	historyczne badania kliniczne (ang. <i>historical clinical trials</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICANS	neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)

ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IRRC	Niezależna Komisja ds. Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Review Committee</i>)
ITT	ang. <i>intent-to-treat</i>
MAIC	skorygowane porównanie pośrednie (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
mITT	ang. <i>modified intent-to-treat</i>
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHS	Narodowa Służba Zdrowia (ang. <i>National Health Service</i>)
NE	nie do oszacowania (ang. <i>not evaluable</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
obe-cel	obekabtagen autoleucel
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	ogólny wskaźnik remisji (ang. <i>overall remission rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAS	Program dostępu dla pacjentów (ang. <i>Patient Access Scheme</i>)
Ph	chromosom Filadelfia (ang. <i>philadelphia chromosome</i>)
PL	program lekowy
PROs	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSS	Osobiste Usługi Socjalne (ang. <i>Personal Social Services</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</i>)
r/r	nawrotowy lub oporny (ang. <i>relapsed or refractory</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SCT	przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplant</i>)
SMR	standaryzowany wskaźnik śmiertelności (ang. <i>standardised mortality ratio</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TLS	zespół rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TRTEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym leczeniem (ang. <i>treatment-related treatment-emergent adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
Podsumowanie	7
1. Przedmiot analizy	8
1.1. Informacje podstawowe	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	10
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	10
1.2.2.2. Monitorowanie.....	10
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	10
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	12
2.1. Problem zdrowotny.....	12
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	13
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	13
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	14
3. Wielkość populacji docelowej.....	15
3.1. Szacowanie wielkości populacji	15
3.1.1. Opis metodyki	15
3.1.2. Wyniki oszacowań	16
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	16
4. Dowody naukowe	17
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
4.2. Opis badań	18
4.2.1. Opis komparatora	20
4.2.2. Opis punktów końcowych	20
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	20
4.4. Ocena jakości badań.....	21
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	21
5. Ocena siły interwencji.....	22
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	22
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	24
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	26
5.4. Podsumowanie siły interwencji	26
6. Ocena wpływu na budżet.....	28
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	28

6.1.1.	Założenia	28
6.1.2.	Wyniki	28
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	30
6.2.1.	Założenia	30
6.2.2.	Wyniki	31
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	31
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	33
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	33
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	35
8.	Źródła.....	37
9.	Załączniki.....	38
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	38
9.2.	Strategia wyszukiwania	40
9.3.	Diagram selekcji publikacji	42
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	43
9.5.	Ocena jakości badań.....	44
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	44
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	45

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny, CAR-T (breksukabtagen autoleucel), allo-HSCT, TKI (m.in.: dazatynib, imatynib, ponatynib) czy chemioterapię.
- W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu obejmują chemioterapię oraz 4 substancje dostępne w ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0).
- Za komparatory dla ocenianej technologii w warunkach polskich uznano breksukabtagen autoleucel, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny, ponatynib oraz chemioterapię.

2. Siła interwencji (na podstawie badania FELIX)

- Skuteczność (pacjenci po iniekcji z kohorty IIA):
 - przeżycie całkowite: mediana OS – 14,2 mies.; szacowany OS po 6 mies. – 57,4%;
 - jakość życia: poprawa średnich wyników VAS w porównaniu do wyniku wyjściowego (średnie wyniki w skali VAS wyniosły odpowiednio: 64,74; 66,57; 77,87 i 80,06 punkcie wyjściowym, w 28. dniu, w 6. miesiącu i w 12. miesiącu);
 - przeżycie wolne od zdarzeń: mediana EFS – 9,0 mies.; szacowany PFS po 6 mies. – 59,2%;
 - ogólny wskaźnik remisji (ORR): 77%; wskaźnik całkowitej remisji (CRR): 55,3%;
 - czas trwania remisji: mediana DOR – 14,1 mies.; szacowany DOR po 6 mies. – 75,0%;
 - czas trwania całkowitej remisji: mediana DOCR – 12,0 mies.;
 - ujemny wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (MRD): 88,9%.
- Bezpieczeństwo (wszyscy pacjenci po iniekcji):
 - TEAEs stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 81,9% pacjentów;
 - SAEs zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 65,4% pacjentów;
 - TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 13,4% badanych;
 - najczęściej zgłaszane TEAEs to: CRS (68,5%), gorączka (29,1%) oraz mdłości (26,0%);
 - najczęściej zgłaszane TEAEs stopnia ≥ 3 . to: gorączka neutropeniczna (23,6%), niedokrwistość (20,5%) i neutropenia (20,5%).

3. Jakość dowodów naukowych

- Badanie Ib/II fazy.
- Badanie jednoramienne.
- Ocena jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych: 7/8 pkt.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - brak komparatora;
 - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 20,3 miesiąca dla kohorty IIA);
 - nieliczna populacja (<100 w kohorcie IIA; bardzo mała populacja w kohorcie B i C);
 - OS i EFS były drugorzędowymi punktami końcowymi;
 - ograniczona możliwość zinterpretowania danych dotyczących jakości życia – wyniki PROs oceniano wyłącznie u pacjentów z CR lub CRi.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 30.
- Szacowana docelowa populacja w skali roku: 11.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Aucatzyl 410 × 10 ⁶ komórek, dyspersja do infuzji (żywotne limfocyty T CAR+), 1 op. Całkowita objętość produktu leczniczego jest dzielona na 3 lub więcej worków o zmiennej objętości zawierających (10 + 100 + 300) × 10 ⁶ żywotnych limfocytów T CAR+, zgodnie z dawkowaniem. GTIN: brak
Substancja czynna	obekabtagen autoleucel
Oceniane wskazanie	Aucatzyl jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL). ICD-10: C91.0 ICD-11: 2A70, XH81V3 Kod ORPHA: 99860
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Produkt leczniczy Aucatzyl musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu nowotworów hematologicznych i przeszkolonym w zakresie podawania produktu leczniczego i postępowania z pacjentami leczonymi takim produktem. Dawka docelowa wynosi 410 × 10⁶ żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ (zakres: 308–513 × 10⁶ żywotnych limfocytów T CAR+) dostarczana w 3 lub większej liczbie worków infuzyjnych. Schemat leczenia składa się z dawki podzielonej, którą należy podać w dniu 1 i dniu 10 (± 2 dni). Schemat dawkowania zostanie określony na podstawie obciążenia nowotworem ocenianego na podstawie odsetka blastów w szpiku kostnym (ang. <i>bone marrow</i>, BM) z próbki pobranej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem limfodeplecji. Aucatzyl jest podawany we wlewie po upływie 3 dni (± 1 dzień) po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej (dzień 1.), z uwzględnieniem co najmniej 48-godzinnego okresu wypłukiwania. Schemat dawkowania dla dużego obciążenia nowotworem (Blasty w szpiku kostnym > 20% lub niejednoznaczny) Dzień 1 Dawka 10 × 10⁶ podawana za pomocą strzykawki⁺ ➔ Dzień 10 (± 2 dni) Dawka 100 × 10⁶ podawana we wlewie z worka⁺ oraz Dawka 300 × 10⁶ podawana we wlewie z worka⁺ Schemat dawkowania dla małego obciążenia nowotworem (Blasty w szpiku kostnym ≤ 20%) Dzień 1 Dawka 100 × 10⁶ podawana we wlewie z worka⁺ ➔ Dzień 10 (± 2 dni) Dawka 10 × 10⁶ podawana za pomocą strzykawki⁺ oraz Dawka 300 × 10⁶ podawana we wlewie z worka⁺ ⁺Dokładna objętość do podania za pomocą strzykawki jest podana w RfIC. Konfiguracja worka zawierającego 10 × 10⁶ żywotnych limfocytów T CD19 CAR+ uwzględnia nadmiar i dlatego ważne jest pobranie tylko określonej objętości. ⁺Dawki 100 × 10⁶ i 300 × 10⁶ zostaną zawieszone w jednym lub większej liczbie worków infuzyjnych bez nadmiaru. Rysunek 1. Schemat dawkowania produktu leczniczego Aucatzyl z dawką podzieloną skorygowaną na podstawie obciążenia nowotworem
Droga podania	Dożylnie

Mechanizm działania	Obekabtagen autoleucel jest autologiczną immunoterapią składającą się z własnych limfocytów T pacjenta opracowanych w celu ekspresji chimerycznego receptora antygenowego (ang. <i>chimeric antigen receptor</i> , CAR), który rozpoznaje komórki docelowe CD19 za pomocą domeny wiążącej mysią hybrydomę CAT13.1E10 (CAT). Zaangażowanie limfocytów T anty-CD19 (CAT) z ekspresją receptora CAR z komórkami docelowymi z ekspresją antygeny CD19, takimi jak komórki nowotworowe i prawidłowe limfocyty B, prowadzi do aktywacji limfocytów T anty-CD19 (CAT) z ekspresją receptora CAR i dalszej sygnalizacji przez domenę CD3-zeta. Proliferacja i utrzymywanie się przez limfocyty T anty-CD19 (CAT) z ekspresją receptora CAR po aktywacji są wzmożone obecnością domeny kostymulacyjnej 4-1BB. To wiązanie z CD19 powoduje aktywność przeciwnowotworową i zabijanie komórek docelowych z ekspresją CD19.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwnowotworowa terapia komórkowa i genowa, kod ATC: L01XL12
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt poddany dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedłożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>periodic safety update report</i> , PSUR) 6 miesięcy od dopuszczenia do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	17.07.2025 r. EU/1/25/1951/001
Podmiot odpowiedzialny	Autolus GmbH Im Schwarzenbach 4 79576 Weil am Rhein Niemcy

Źródło: EPAR Aucatzyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aucatzyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.01.2026], ChPL Aucatzyl https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/aucatzyl-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.01.2026].

Obekabtagen autoleucel jest autologiczną immunoterapią składającą się z własnych limfocytów T pacjenta opracowanych w celu ekspresji CAR, który rozpoznaje komórki docelowe CD19. Wiązanie z CD19 powoduje aktywność przeciwnowotworową i zabijanie komórek docelowych z ekspresją CD19. Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.65. dostępny jest jeden lek (breksukabtagen autoleucel) o zbliżonym mechanizmie działania do ocenianej technologii i stosowany w powyższym wskazaniu.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Aucatzyl przeciwwskazaniem są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wersenian sodu; sól fizjologiczna buforowana fosforanem (PBS): diwodorofosforan potasu, chlorek sodu, fosforan sodu, chlorek potasu, woda do wstrzykiwań; roztwór albuminy ludzkiej; dimetylosulfotlenek (DMSO));
- przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej;
- ciąża;
- klinicznie istotne aktywne zakażenia ogólnoustrojowe;
- allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) mniej niż 3 miesiące przed podaniem leku;
- czynne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub niedostateczna czynność nerek, wątroby, płuc lub serca;
- choroba bez ekspresji CD19 lub niepotwierdzony status CD19;
- stosowanie szczepionek żywych w ciągu co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, w trakcie leczenia produktem Aucatzyl i do momentu przywrócenia czynności układu odpornościowego po zakończeniu leczenia.

Komentarz analityków

Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. Kobiety karmiące piersią muszą zostać poinformowane przez lekarza prowadzącego o potencjalnym ryzyku dla dziecka karmionego piersią.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL i EPAR Aucatzyl diagnostyka przy kwalifikacji pacjentów powinna obejmować:

- aspirację i biopsję szpiku kostnego (w celu określenia odsetka blastów) wraz z potwierdzeniem ekspresji CD19 (na 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej);
- pełną morfologię krwi;
- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- badania w kierunku czynnego zakażenia (m.in. infekcja bakteryjna, HIV, HBV, HCV);
- ocenę czynności nerek, wątroby, płuc i serca;
- oznaczenie stężenia immunoglobulin;
- badania w celu wykluczenia zaburzeń OUN.

Komentarz analityków

Aspiracyjna biopsja szpiku kostnego zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia³ z dnia 14 kwietnia 2021 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej jest finansowana ze środków publicznych.

1.2.2.2. Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Aucatzyl, pacjentów podczas leczenia obekabtagenem autoleucelu należy monitorować pod kątem:

- objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS), zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) i innych toksyczności (codziennie przez 14 dni po pierwszym wlewie; monitorowanie po pierwszych 14 dniach powinno być prowadzone z częstotliwością zależną od uznania lekarza i powinno być kontynuowane przez co najmniej 4 tygodnie);
- nieprawidłowych wyników morfologii krwi (możliwe wystąpienie cytopenii stopnia 3. lub wyższego w postaci małopłytkowości i neutropenii);
- objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed wlewem produktu Aucatzyl, w jego trakcie i po jego zakończeniu i odpowiednio leczyć;
- wystąpienia zagrażających życiu i śmiertelnych zakażeń oportunistycznych, w tym rozsianego zakażenia grzybiczego i reaktywacji wirusa (np. HHV-6) (u pacjentów z obniżoną odpornością); u pacjentów ze zdarzeniami neurologicznymi należy rozważyć możliwość wystąpienia tych zakażeń;
- nieprawidłowego stężenia immunoglobulin i kontrolować je zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce;
- objawów wtórnych nowotworów złośliwych (przez całe życie);
- objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS).

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Aucatzyl jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (ang. *B cell acute lymphoblastic leukaemia*, B ALL). Lek podawany jest dożylnie.

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej <https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2021000072701.pdf> [dostęp: 15.01.2026].

Obekabtagen autoleucel jest autologiczną immunoterapią składającą się z własnych limfocytów T pacjenta opracowanych w celu ekspresji CAR, który rozpoznaje komórki docelowe CD19. Wiązanie z CD19 powoduje aktywność przeciwnowotworową i zabijanie komórek docelowych z ekspresją CD19. Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.65. dostępny jest jeden lek (breksukabtagen autoleucel) o zbliżonym mechanizmie działania do ocenianej technologii i stosowany w powyższym wskazaniu.

Aucatzyl jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli podlega dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny⁴

ICD-10:

C91.0 – Ostra białaczka limfoblastyczna

ICD-11:

2A70 – Nowotwory limfoblastyczne z prekursorowych komórek B

XH81V3 – Białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych typu B

Kod ORPHA:

99860 – Ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B

Około 60% przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) występuje u pacjentów w wieku poniżej 20 lat, a szczyt zachorowalności przypada na okres od 2 do 5 lat; zachorowalność ponownie wzrasta po około 50 roku życia. W raporcie DARWIN EU szacunkowa 5-letnia częstość występowania ALL na dzień 1 stycznia 2020 r. wynosiła od 0,44 do 0,65 na 10 000 osób.

U dorosłych pacjentów wskaźniki 5-letniej przeżywalności wynoszą 39,2% dla pacjentów w wieku od 40 do 64 lat i tylko 19,1% dla pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Przeżycie znacznie spada wraz z wiekiem, co prawdopodobnie wynika z faktu, że starsi pacjenci m.in. mają zazwyczaj chorobę o niekorzystnych cechach biologicznych dla B ALL czy więcej chorób współistniejących. Dla dorosłych z B ALL długoterminowe (>3 lata) wskaźniki remisji wynoszą około 40%, a mediana przeżycia wynosi mniej niż jeden rok.

B ALL charakteryzuje się złośliwą transformacją i proliferacją niefunkcjonalnych, klonalnych komórek prekursorowych B w szpiku kostnym, co prowadzi do nadmiernej produkcji limfoblastów („blasty”) i zahamowania prawidłowej hematopoezy. Z czasem masowa produkcja limfoblastów prowadzi do niewystarczającej produkcji wszystkich prawidłowych komórek krwi, co poważnie upośledza funkcje odpornościowe pacjenta. Ponadto rozprzestrzenianie się limfoblastów do dowolnego narządu ciała (choroba pozaszpikowa, ang. *extramedullary disease*, EMD) sprawia, że leczenie i rokowanie stają się jeszcze trudniejsze i przyczyniają się do ogólnego obciążenia chorobą. Nieleczona B ALL postępuje szybko i zazwyczaj kończy się śmiercią.

W około 87% przypadków dorosłych chorych na B ALL nowotwór złośliwy występuje w niedojrzałych komórkach prekursorowych B. B ALL klasyfikuje się również na podstawie obecności najczęstszej aberracji genetycznej u pacjentów z ALL, czyli translokacji chromosomu Filadelfia (ang. *philadelphia chromosome*, Ph). Występuje ona w około 20-30% przypadków ALL typu B u dorosłych.

Ogólnym celem leczenia pacjentów z r/r B ALL jest wywołanie drugiej (lub kolejnej) remisji morfologicznej ($<5\%$ blastów w szpiku kostnym). Osiągnięcie ujemnego wyniku minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD) przy progu $\leq 10^{-4}$ zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i zwiększa szanse na dłuższe przeżycie. Obecnie terapia ratunkowa, po której następuje allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, jest zalecaną opcją terapeutyczną i jedyną opcją leczniczą pozwalającą osiągnąć długotrwałą remisję u pacjentów z r/r B ALL. Odsetek odpowiedzi na terapię ratunkową pozostaje niski, a allogeniczny przeszczep komórek macierzystych wiąże się z poważnym obciążeniem klinicznym i znaczną śmiertelnością. W przypadku nawrotu choroby prawie 50% pacjentów z B ALL wykazuje izolowaną chorobę szpiku kostnego, a nawet 25% ma nawrót choroby w postaci kombinacji choroby szpiku kostnego i EMD. Osiągnięcie całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną odnową

⁴ EPAR Aucatzyl.

hematologiczną z MRD ujemnym po terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej ma duże znaczenie prognostyczne w B ALL.

Immunoterapie zatwierdzone przez UE obejmują blinatumomab (bispecyficzny lek ukierunkowany na CD3/CD19), inotuzumab ozogamycyny (koniugat przeciwciała z lekiem skierowany przeciwko CD22) oraz breksukabtagen autoleucel (w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych).

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European LeukemiaNet, ELN (<https://www.leukemia-net.org/>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.01.2026 r., a zaktualizowano w dniu 17.02.2026 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Substancja czynna obekabtagen autoleucel jest zalecana w ocenianym wskazaniu wg amerykańskich wytycznych z 2025 r. (NCCN 2025 ver. 2.2025, kat. 2A). Pozostałe dokumenty wytycznych zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Aucatzyl na terenie Unii Europejskiej.

Wytyczne polskie, europejskie i amerykańskie (PTOK 2020, ESMO 2023 i NCCN 2025) w leczeniu pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL) i obecnością Ph zalecają stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI) (m.in. dazatynib, imatynib, ponatynib – NCCN 2025 kat. 2A, PTOK 2020 kat. IIA), blinatumomabu oraz inotuzumabu ozogamycyny (ESMO 2023 kat. IA, NCCN 2025 kat. 1, PTOK 2020 kat. IA). Ponadto allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) jest zalecany przez polskie i europejskie wytyczne, a terapia CAR-T (ang. *chimeric antigen receptor T cells*) przez europejskie (breksukabtagen autoleucel) i amerykańskie (breksukabtagen autoleucel, obekabtagen autoleucel) (NCCN 2025 kat. 2A).

U pacjentów bez ekspresji Ph zgodnie z powyższymi wytycznymi zaleca się stosownie allo-HSCT, CAR-T, immunoterapii (blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny) czy chemioterapii (schematy takie jak FLAM i hyper-CVAD – PTOK 2020 kat. IIA, NCCN 2023 kat. 2A).

Rekomendacje przedstawione przez europejski panel ekspertów (EWALL 2024) wskazują na leczenie pacjentów z r/r ALL m.in. immunoterapią (inotuzumab, blinatumomab, CAR-T) czy chemioterapią.

Wnioski

Według wytycznych leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje terapię z wykorzystaniem blinatumomabu, inotuzumabu ozogamycyny, CAR-T (breksukabtagen autoleucel, obekabtagen autoleucel), chemioterapii, TKI (dazatynib, imatynib, ponatynib) oraz allo-HSCT.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Aucatzyl i substancja czynna obekabtagen autoleucel nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:

- allogeniczny przeszczep komórek macierzystych;
- immunoterapia: blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny, breksukabtagen autoleucel;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - allo-HSCT;
 - CAR-T: breksukabtagen autoleucel, **obekabtagen autoleucel**;
 - blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny;
 - TKI, m.in.: dazatynib, imatynib, ponatynib;
 - chemioterapia, m.in. schematy FLAM i hyper-CVAD.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁵ we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0): blinatumomab, breksukabtagen autoleucel, inotuzumab ozogamycyny, ponatynib;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, dazatynib, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, ifosfamid, imatynib, kladrybina, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

B ALL jest poważną, zagrażającą życiu i wyniszczającą chorobą nowotworową. Charakteryzuje się złośliwą transformacją i proliferacją niefunkcjonalnych, klonalnych komórek prekursorowych B w szpiku kostnym, co prowadzi do nadmiernej produkcji limfoblastów („blasty”) i zahamowania prawidłowej hematopoezy. B ALL klasyfikuje się również na podstawie obecności najczęstszej aberracji genetycznej u pacjentów z ALL, czyli translokacji chromosomu Filadelfia (Ph). Dla dorosłych z B ALL długoterminowe (>3 lata) wskaźniki remisji wynoszą około 40%, a mediana przeżycia wynosi mniej niż jeden rok.

Według wytycznych leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje terapię z wykorzystaniem blinatumomabu, inotuzumabu ozogamycyny, CAR-T (breksukabtagen autoleucel, obekabtagen autoleucel), chemioterapii, TKI (dazatynib, imatynib, ponatynib) oraz allo-HSCT.

Produkt leczniczy Aucatzyl i substancja czynna obekabtagen autoleucel nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu obejmują chemioterapię oraz blinatumomab, breksukabtagen autoleucel, inotuzumab ozogamycyny i ponatynib refundowane w ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0).

Biorąc pod uwagę dostępne opcje terapeutyczne w Polsce oraz aktualne zalecenia dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL) za komparatory dla ocenianej technologii w warunkach polskich uznano breksukabtagen autoleucel (zbliżony mechanizm działania i ta samą populacją docelową), blinatumomab (w populacji Ph-), inotuzumab ozogamycyny, ponatynib (w populacji Ph+) oraz chemioterapię.

⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 17.02.2026].

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Produkt leczniczy Aucatzyl jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL).

Z uwagi na fakt, iż w opracowaniu Agencji, oceniającym produkt leczniczy Tecartus⁶ we wskazaniu tożsamym do ocenianego, zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji w Polsce z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B, otrzymane dane włączono do poniższej analizy.

Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	prof. dr hab. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii			dr hab. n. med. prof. UZ Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii		
Populacja	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL)	120	40	30%	110	90	60%
Odsetek pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie z postacią B-komórkową (B-ALL)	80	bd	25%	90	80	60%
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” w zakresie leczenia breksukabtagenem autoleucel	30	bd	90%	50	30	50-60%

Źródło: Analiza weryfikacyjna Agencji nr OT.423.1.13.2024 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/023/AWA/OT.423.1.13.2024%20Tecartus%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 20.01.2026].

Zgodnie z AWA Tecartus [redacted] co jest zbieżne z przedstawionymi powyżej szacowaniami ekspertów.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.65. Zgodnie z zapisami programu lekowego, blinatumomab może być stosowany u dzieci oraz u dorosłych od 18 r.ż. bez chromosomu Ph, z ECOG 0-2. Ponatynib może być stosowany u dorosłych od 18 r.ż. z Ph+, z ECOG 0-2. Inotuzumab ozogamycyny może być stosowany u dorosłych od 18 r.ż., z ECOG 0-2 i niezależnie od obecności Ph. Należy jednak zaznaczyć, że żadna z ww. populacji pacjentów nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej. W związku z powyższym, przedstawionych danych nie wykorzystano przy szacowaniu populacji docelowej dla obe-cel.

⁶Analiza weryfikacyjna Agencji nr OT.423.1.13.2024 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/023/AWA/OT.423.1.13.2024%20Tecartus%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 20.01.2026].

Tabela 3. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0) w latach 2020-2025

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami						
blinatumomab	22	34	42	31	34	22
breksukabtagen autoleucel	-	-	-	-	1	9
dazatynib	66	71	80	66	-	-
inotuzumab ozogamycyny	-	24	36	43	44	29
ponatynib	11	20	22	39	38	43

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 2026-01-21).

Na podstawie przedstawionych opinii ekspertów przyjęto, że liczba nowych przypadków rocznie wyniesie 30, a także założono, że populacja docelowa w skali roku wyniesie 40 (30-50), z czego ok. 55% przyjmie terapię CAR-T, czyli Aucatzyl lub Tecartus. Ponadto zgodnie z kryteriami wyłączenia z PL i badania FELIX, pacjent po otrzymaniu jednej terapii CAR-T, nie będzie kwalifikował się do terapii innym lekiem o tym mechanizmie działania.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 30.
Prognozowana wielkość populacji docelowej w skali roku: 11 (8-14).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Schemat leczenia produktem Aucatzyl składa się z dawki podzielonej, którą należy podać w dniu 1. i dniu 10. W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w następnych latach. Szacuje się, populacja docelowa w skali roku wyniesie ok. 11 (8-14) osób.
Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Aucatzyl (obekabtagen autoleucel) we wskazaniu do stosowania u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 15.01.2026 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	obekabtagen autoleucel	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego do analizy włączono 1 publikację⁷, odnoszącą się do głównego badania rejestracyjnego leku Aucatzyl. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Aucatzyl.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Badanie FELIX (AUTO1-AL1) (NCT04404660) Typ badania: Interwencyjne Źródło finansowania: Autolus Limited	Badanie: • Ib/II fazy; • jednoramienne; • otwartej próby; • wieloośrodkowe (Hiszpania, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania). Hipoteza: <i>superiority</i> Pierwotną analizę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do grupy pacjentów poddanych infuzji i grupy pacjentów włączonych do badania w kohorcie A fazy II badania. Okres obserwacji: • Data odcięcia danych: 09.06.2023 r. (przedłużona data odcięcia: 07.02.2024 r.). • Mediana czasu trwania obserwacji: 20,3 miesiąca (dla daty odcięcia 07.02.2024 r.) dla kohorty IIA. • Mediana czasu trwania obserwacji: 21,45 miesiąca (dla daty odcięcia 07.02.2024	Do badania włączono dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL). Uczestnicy musieli mieć stan sprawności według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0 lub 1 oraz ekspresję CD19. Ponadto zależnie od kohorty, do której mieli zostać włączeni pacjenci należało spełniać dodatkowe kryteria: • Kohorta A: Obecność ≥5% blastów w szpiku kostnym podczas badania przesiewowego. • Kohorta B: MRD-dodatni zdefiniowany jako ≥10-3 i <5% blastów w szpiku kostnym podczas badania przesiewowego. • Kohorta C: Dorośli w wieku ≥18 lat z B ALL z izolowaną chorobą pozaszpikową (EMD) (w tym izolowaną chorobą OUN), z MRD lub bez MRD. W badaniu mogli również wziąć udział pacjenci z dodatnim chromosomem Filadelfia jeśli nie tolerowali lub nie wykazali poprawy po dwóch liniach leczenia dowolnym TKI lub jednej linii leczenia TKI lub jeśli taka terapia była przeciwwskazana. <u>Charakterystyka pacjentów w badaniu*:</u> <u>Kohorta A (faza II):</u> • kobiety stanowiły 50%; • mediana wieku wyniosła 50 lat (20; 81); • rasa biała stanowiła 74,5%; • B ALL z chromosomem Filadelfia: 26,6%; • wcześniejsze linie leczenia: - o 1: 30,9%;	Interwencja: obekabtagen autoleucel Pacjenci otrzymali całkowitą docelową dawkę preparatu Aucatzyl 410 x 10⁶ komórek w postaci dyspersji do infuzji po limfodeplecji za pomocą fludarabiny i cyklofosfamid. Dawkę podawano w postaci infuzji podzielonej w zależności od stopnia zaawansowania choroby, ocenianego na podstawie odsetka blastów w szpiku kostnym podczas limfodeplecji. Komparator: brak.	Pierwszorzędowy: • ogólny wskaźnik remisji (ang. <i>overall remission rate</i>, ORR) zgodnie z oceną Niezależnej Komisji ds. Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Review Committee</i>, IRRC). Pozostałe (wybrane): • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event free survival</i>; EFS); • wskaźnik całkowitej remisji (ang. <i>complete remission rate</i>, CRR); • remisja bez minimalnej choroby resztkowej (ang. <i>minimal residual disease</i>, MRD); • czas trwania remisji (ang. <i>duration of remission</i>, DOR); • czas trwania całkowitej remisji (ang. <i>duration of complete remission</i>, DOCR); • częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse event</i>, AE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. <i>serious adverse event</i>, SAE).

⁷ Roddie C., et.al., Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, N Engl J Med 2024; 391: 2219-2230 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2406526> [dostęp: 15.01.2026].

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	r.) dla wszystkich pacjentów po infuzji obe-cel.	- o 2: 38,3%; - o 3: 18,1%; - o ≥4: 12,8%; • obecność blastów podczas kwalifikacji: - o >75%: 35,1%; - o >20% do ≤75%: 34,0%; - o ≥5% do 20%: 30,9%; - o <5%: 0. <u>Wszystkie kohorty (faza Ib i II):</u> • kobiety stanowiły 48%; • mediana wieku wyniosła 47 lat (20; 81); • rasa biała stanowiła 74,0%; • B ALL z chromosomem Filadelfia: 28,3%; • wcześniejsze linie leczenia: - o 1: 23,6%; - o 2: 41,7%; - o 3: 19,7%; - o ≥4: 15,0%; • obecność blastów podczas kwalifikacji: - o >75%: 31,5%; - o >20% do ≤75%: 29,1%; - o ≥5% do ≤20%: 23,6%; - o <5%: 0. <u>Liczba pacjentów*:</u> • 2 faza badania: - o kohorta A: n=94; - o kohorta B: n=10; - o kohorta C: n=7; - o łączna liczba pacjentów: n=111; • łączna liczba pacjentów po infuzji (faza Ib i II): n=127.		

* zestaw *infused set* – obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję obe-cel

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Aucatzyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aucatzyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 15.01.2026], [https://clinicaltrials.gov/study/NCT04404660?term=FELIX%20\(AUTO1-AL1\)%20&rank=1&tab=table](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04404660?term=FELIX%20(AUTO1-AL1)%20&rank=1&tab=table) [dostęp: 15.01.2026].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie FELIX:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (OS) – czas od daty pierwszego podania infuzji obe-celu do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- przeżycia wolnego od zdarzeń:
 - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – zdefiniowany jako czas od pierwszego podania leku obe-cel do najwcześniejszego z następujących zdarzeń: niepowodzenie leczenia, nawrót choroby i zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- jakości życia:
 - brak;
- wyleczenia:
 - brak;
- zastępczych punktów końcowych:
 - ogólny wskaźnik remisji (ORR) zgodnie z oceną Niezależnej Komisji ds. Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee*, IRRC) – zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiągających całkowitą remisję (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitą remisję z niepełną odnową hematologiczną (ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*, CRi) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**;
 - wskaźnik całkowitej remisji (CRR) – zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź w postaci całkowitej remisji bez rozpoczęcia jakichkolwiek terapii przeciwnowotworowych niezgodnych z protokołem;
 - remisja bez minimalnej choroby resztkowej (MRD) – zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję bez wykrywalnego MRD (próg 10^{-4});
 - czas trwania remisji (DOR) – zdefiniowany jako czas od pierwszego osiągnięcia CR lub CRi do nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
 - czas trwania całkowitej remisji (DOCR) – zdefiniowany jako czas od pierwszego udokumentowanego CR po infuzji obe-cel do najwcześniejszego nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- bezpieczeństwa:
 - częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs).

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Aucatzyl przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Do badania rejestracyjnego włączono dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL). Pacjenci musieli mieć prawidłową czynność narządów, stan sprawności ECOG 0 lub 1 oraz ekspresję CD19. Ponadto zależnie od kohorty, do której mieli zostać włączeni pacjenci należało spełniać dodatkowe kryteria. Do badania mogli również być włączeni pacjenci z dodatnim chromosomem Filadelfia jeśli nie tolerowali lub nie wykazali poprawy po dwóch liniach leczenia dowolnym TKI lub jednej linii leczenia TKI lub jeśli taka terapia była przeciwwskazana.

Z badania zostali wykluczeni m.in. pacjenci, którzy przeszli przeszczep komórek macierzystych mniej niż 3 miesiące przed podaniem obe-cel. Wykluczano również pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami OUN w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, czy stanem OUN-3 lub OUN-2 (klasyfikacja określająca poziom blastów i białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym) ze zmianami neurologicznymi.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego **FELIX** przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski

Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 7/8 punktów. Punkt odjęto za brak informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- FELIX (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie Ib/II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania obekabtagenu autoleucelu (w dawce 410×10^6 żywotnych limfocytów T CD19 CAR+) u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL).

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacja Roddie 2024, opisująca wyniki badania rejestracyjnego FELIX.

Wiarygodność badania rejestracyjnego FELIX oceniono (wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych) na 7/8 pkt.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności wykonano w oparciu o wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego Ib/II fazy – FELIX. Pierwotną analizę skuteczności w badaniu rejestracyjnym przeprowadzono na podgrupie pacjentów z kohorty A fazy II, którzy otrzymali co najmniej 1 infuzję obe-cel (n=94, kohorta IIA). Mediana czasu trwania obserwacji dla kohorty IIA wyniosła 20,3 miesiąca (data odcięcia 07.02.2024 r.).

88 z 94 pacjentów otrzymało terapię pomostową po leukaferizie do 1 tygodnia przed limfodeplecją, większość z nich otrzymała samą chemioterapię lub chemioterapię w połączeniu z TKI (łącznie 69,1% pacjentów). Inotuzumab ozogamicyny samodzielnie lub w połączeniu z chemioterapią podano 18,1% pacjentom. 6 pacjentów otrzymało tylko pierwszą dawkę obe-cel.

Tabela 6. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności obekabtagenu autoleucelu w badaniu FELIX (data odcięcia danych: 07.02.2024 r.)

Parametr	Kohorta IIA, n=94	Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali infuzję, n=127
Przeżycie całkowite (OS)*		
Mediana OS	14,2 (95% CI: 11,0; 23,8)	15,6 (95% CI: 12,9; NE)
Szacowany wskaźnik OS po 6 miesiącach	57,4% (95% CI: 46,8; 66,7)	80,3%
Szacowany wskaźnik OS po 1 roku	bd	61,1%
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)**		
Mediana EFS	9,0 (95% CI: 6,1; 15,0)	11,9 (95% CI: 8,0; 22,1)
Szacowany wskaźnik EFS po 6 miesiącach	59,2% (95% CI: 46,5; 69,8)	65,4%
Szacowany wskaźnik EFS po 1 roku	bd	49,5%
Ogólny wskaźnik remisji (ORR)		
ORR (CR+CRi)	77% (95% CI: 67; 85)	78% (95% CI: 70; 85)
CR	55%	57%
CRi	21%	20%
Czas trwania remisji (DOR)		
Mediana DOR	14,1 (95% CI: 8,2; NE)	bd
Szacowany wskaźnik DOR po 6 miesiącach	75,0% (95% CI: 62,3; 83,9)	bd
Wskaźnik całkowitej remisji (CRR)	55,3% (95% CI: 44,7; 65,6)	bd
Czas trwania całkowitej remisji (DOCR)		
Mediana DOCR	12,0 (95% CI: 7,1; NE)	bd
Ujemny wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (MRD)***	88,9%	94%

* mediana czasu obserwacji ok. 17 miesięcy; ** mediana czasu obserwacji ok. 15 miesięcy; *** wynik oszacowany przy pomocy testu centralnego ClonoSEQ NGS, cytometrii przepływowej i/lub qPCR - pacjenci z odpowiedzią CR/CRi
NE – nie do oszacowania (ang. *not evaluable*)
Źródło: EPAR Aucatzyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aucatzyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 19.01.2026]; Roddie C., et.al., Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, N Engl J Med 2024; 391: 2219-2230 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2406526> [dostęp: 19.01.2026].

Jakość życia

W badaniu FELIX dodatkowo przeprowadzono ocenę wyników raportowanych przez pacjentów (ang. *patient reported outcomes*, PROs). U 70 pacjentów, którym podano obe-cel w kohorcie IIA z CR lub CRi i podlegającymi ocenie wynikami, średnia obserwowana w wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS) EQ-5D-5L wyniosła 64,74 pkt. w punkcie wyjściowym (ostatni dostępny pomiar przed podaniem obe-cel). W trajektorii długoterminowej wyników VAS pacjentów (przy użyciu globalnej oceny samopoczucia) odnotowano zmianę stanu zdrowia od punktu wyjściowego do 28. dnia (średnia zmiana – 1,83 pkt. w stosunku do wartości wyjściowej). Począwszy od 3. miesiąca i we wszystkich kolejnych miesiącach, mediana wyników przekraczała wyniki

wyjściowe i utrzymywała się na tym poziomie przez 12 miesięcy (średnie wyniki w skali VAS wyniosły odpowiednio: 66,57; 77,87 i 80,06 w 28. dniu, w 6. miesiącu i w 12. miesiącu).

Badania wspierające

AUTO1-EC1

Badanie AUTO1-EC1 jest prospektywnym, nieinterwencyjnym badaniem, które porównuje wyniki dla kohorty IIA z badania FELIX z danymi dotyczącymi pacjentów pochodzących z historycznych badań klinicznych (ang. *historical clinical trials*, HCT). Utworzono dwa oddzielne zestawy zewnętrznego ramienia kontrolnego (ang. *external control arm*, ECA) w celu przeprowadzenia dwóch rodzajów analiz porównawczych:

- Porównanie pacjentów leczonych (ECA 1), w którym wykorzystano dopasowanych pacjentów z HCT oraz pacjentów z kohorty IIA po infuzji badania FELIX.
- Porównanie wszystkich pacjentów (ECA 2), w którym wykorzystano dopasowanych pacjentów z HCT i zestawu zarejestrowanych pacjentów z kohorty IIA badania FELIX.

Tabela 7. Podsumowanie terapii stosowanych przez pacjentów w porównywanych ramionach

	Porównanie pacjentów leczonych		Porównanie wszystkich pacjentów	
	FELIX, n=84	ECA 1, n=84	FELIX, n=107	ECA 2, n=107
Obe-cel	100%	0	83,2%	0
Blinatumomab	0	84,5%	0	80,4%
Inotuzumab ozogamycyny	0	1,2%	0	1,9%
Standardowa chemioterapia	0	14,3%	0	17,8%
Tylko terapie pomostowe	0	0	9,3%	0
Brak leczenia	0	0	7,5%	0

Źródło: EPAR Aucatzyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aucatzyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.01.2026].

Tabela 8. Wyniki porównania przeprowadzonego w badaniu AUTO1-EC1

Porównanie pacjentów leczonych						
FELIX, n=84		ECA 1, n=84		Różnica w leczeniu		
n	ORR	n	ORR	Różnica %	OR	Wartość p
67	79,8% (95% CI: 69,6; 87,7)	46	54,8% (95% CI: 43,5; 65,7)	25,0 (95% CI: 9,4; 38,6)	3,3 (95% CI: 1,6; 6,5)	0,0009
Porównanie wszystkich pacjentów						
FELIX, n=107		ECA 2, n=107		Różnica w leczeniu		
n	ORR	n	ORR	Różnica %	OR	Wartość p
72	67,3% (95% CI: 57,5; 76,0)	55	51,4% (95% CI: 41,5; 61,2)	15,9 (95% CI: 2,3; 28,8)	1,9 (95% CI: 1,1; 3,4)	0,0257

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

Źródło: EPAR Aucatzyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aucatzyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.01.2026].

Mediana OS była większa u pacjentów otrzymujących obe-cel (14,1 miesiąca) w porównaniu z ECA 1 (10,5 miesiąca), ale różnica między obiema grupami nie osiągnęła istotności statystycznej. EFS był statystycznie istotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących obe-cel (9,1 miesiąca) w porównaniu z ECA 1 (2,8 miesiąca).

Mediana OS była większa u pacjentów z grupy FELIX w porównaniu z ECA 2 (11,7 vs 7,8 miesiąca), ale nie osiągnęła istotności statystycznej (współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) 0,73; 95% CI: 0,51; 1,05; wartość p=0,0893). Mediana EFS była statystycznie istotnie dłuższa dla pacjentów z grupy FELIX w porównaniu z grupą ECA 2 (8,2 vs 2,5 miesięcy, p<0,0001). HR wyniósł 0,47 (95% CI: 0,32; 0,67).

Badanie 3964a (MAIC)

Badanie 3964a jest prospektywnym, nieinterwencyjnym badaniem wykorzystującym metodę skorygowanego porównania pośredniego (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC) do porównania obe-cel z brexucel, w oparciu o dane z badania ZUMA-3.

Do porównania wzięto pod uwagę dwie populacje: populację mITT (pacjenci, którym podano lek, ang. *modified intent-to-treat*) oraz populację ITT (pacjenci włączeni do badania, ang. *intent-to-treat*).

Pacjenci w badaniu FELIX (kohorta IIA) w porównaniu z populacją z badania ZUMA-3, byli starsi oraz otrzymali mniej wcześniejszych linii leczenia, przy czym 30,9% pacjentów otrzymało ≥ 3 wcześniejsze linie leczenia, a 47,3% pacjentów w badaniu ZUMA-3 otrzymało ≥ 3 wcześniejsze linie leczenia.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali terapię komórkami CAR T (tj. populacja mITT), prawdopodobieństwo wystąpienia ORR i CR było podobne dla pacjentów otrzymujących obe-cel i brexu-cel, a wyniki nie były statystycznie istotne. Analiza ITT wykazała korzystniejsze wartości liczbowe ORR i CR dla obe-cel (wyniki nie były statystycznie istotne).

Tabela 9. Wyniki (ORR i CR) porównania MAIC dla obe-cel i brexu-cel

	OR obe-cel vs brexu-cel	
	Populacja mITT	Populacja ITT
OR dla ORR		
Efektywna wielkość próby obe-cel	38,0	53,2
OR (95% CI)	1,008 (0,355; 2,865)	1,246 (0,596; 2,605)
OR dla CR		
Efektywna wielkość próby obe-cel	38,0	53,2
OR (95% CI)	1,041 (0,443; 2,449)	1,313 (0,630; 2,736)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)
Źródło: EPAR Aucatzyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aucatzyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.01.2026].

W przypadku EFS wyniki analizy nie wykazały statystycznie istotnej różnicy między obe-cel a brexu-cel (HR=0,810; 95% CI: 0,465; 1,411). Data odcięcia danych i mediana czasu obserwacji, była krótsza w badaniu FELIX w porównaniu z badaniem ZUMA-3 (odpowiednio 12,3 miesiąca vs 16,4 miesiąca).

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie danych dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 infuzję obe-cel w badaniu rejestracyjnym FELIX (n=127). Mediana czasu trwania obserwacji od pierwszej infuzji obe-cel do przedłużonej daty odcięcia danych (07.02.2024 r.) wyniosła 21,45 miesiąca.

Siedmiu pacjentów nie otrzymało drugiej infuzji z powodu zdarzeń niepożądanych (n=3), progresji choroby (n=2), śmierci (n=1) lub problemów produkcyjnych (n=1). Łącznie 50,4% pacjentów zmarło po leczeniu preparatem obe-cel. Główną przyczyną zgonów była progresja choroby (35,4%).

Tabela 10. Najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa obekabtagenu autoleucelu w badaniu FELIX (data odcięcia danych: 07.02.2024 r.)

Parametr	Obekabtagen autoleucel, n=127
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	100%
TEAEs stopnia ≥ 3 .	81,9%
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym leczeniem (TRTEAEs)	93,7%
SAEs zaistniałe w trakcie leczenia	65,4%
TEAEs prowadzące do zgonu	13,4%
Najczęściej zgłaszane TEAEs	
CRS	68,5%
gorączka	29,1%
mdłości	26,0%
Najczęściej zgłaszane TEAEs stopnia ≥ 3.	
gorączka neutropeniczna	23,6%
niedokrwistość	20,5%
neutropenia	20,5%

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); TRTEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym leczeniem (ang. *treatment-related treatment-emergent adverse events*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: EPAR Aucatzyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aucatzyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.01.2026].

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest, AESI*)

CRS odnotowano u 68,5% pacjentów, z czego tylko 2,4% doświadczyło CRS $\geq$ stopnia 3. ICANS odnotowano u 22,8% pacjentów, z czego 7,1% zgłosiło ICANS $\geq$ 3. stopnia.

Badania wspierające

Wyniki porównania pośredniego z badania AUTO1-EC1 sugerują podobne występowanie TEAE $\geq$ 3. stopnia i częstsze SAE wszystkich stopni u pacjentów w badaniu FELIX w porównaniu z ECA. Odnotowano jednak mniej zgonów w porównaniu ECA. Odsetek CRS dowolnego stopnia był wyższy po leczeniu obe-cel w badaniu FELIX w porównaniu z ECA.

Wyniki porównania pośredniego metodą MAIC (badanie 3964a) sugerują mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia CRS $\geq$ 3. stopnia, działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia i neurotoksyczności immunologicznej $\geq$ 3. stopnia. w przypadku obe-cel w porównaniu z brexu-cel.

Powyższe porównanie uznaje się jednak za mało wiarygodne ze względu na kwestie metodologiczne związane z porównaniami pośrednimi (np. zmieniający się przebieg leczenia w historycznej kohorcie). Istotne jest również, że w CAR-T nie uwzględniono leczenia wstępnego (pomostowego i limfodeplecji), które stanowi integralną część tej terapii immunologicznej.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁸, na dzień 15.01.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Aucatzyl.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁹ na dzień 15.01.2026 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Aucatzyl. Zidentyfikowano 19 przypadków działań niepożądanych, z czego 19 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 1 zgon). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń układu nerwowego (8 przypadków), w tym: ICANS (3) oraz ból głowy (2);
- zaburzeń układu immunologicznego (8 przypadków), w tym: CRS (6) oraz ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (1);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (5 przypadków), w tym: pancytopenia (2) oraz gorączka neutropeniczna (2);
- nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (5 przypadków), w tym: nieprawidłowa liczba białych krwinek (2) oraz podwyższony poziom ferrytyny w surowicy (1).

W bazie EudraVigilance¹⁰ do dnia 15.01.2026 r. odnotowano 31 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Aucatzyl i najczęściej dotyczyły one:

- zaburzeń układu immunologicznego (12 przypadków), w tym: CRS (9) oraz ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (2);
- zaburzeń układu nerwowego (10 przypadków), w tym: ICANS (4) oraz ból głowy (3);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (10 przypadków), w tym: gorączka (8) oraz dreszcze (2);
- nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (6 przypadków), w tym: nieprawidłowa liczba białych krwinek (2) oraz nieprawidłowy poziom sodu we krwi (1).

W bazie VigiAccess¹¹ prowadzonej przez WHO, do dnia 15.01.2026 r. odnotowano 11 przypadków działań niepożądanych leku Aucatzyl. Najczęściej dotyczyły one:

- zaburzeń układu immunologicznego (6 przypadków), w tym: CRS (4) oraz ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (1);
- zaburzeń układu nerwowego (4 przypadki), w tym: ICANS (2) oraz neurotoksyczność (2);

⁸ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 15.01.2026].

⁹ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 15.01.2026].

¹⁰ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 15.01.2026].

¹¹ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 15.01.2026].

- nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (3 przypadki), w tym: nieprawidłowy poziom sodu we krwi (1) oraz podwyższony poziom ferrytyny w surowicy (1);
- zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych (2 przypadki), w tym: zapalenie wątroby (1) oraz hiperbilirubinemia (1).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Badanie I/II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Istotna utrata pacjentów z badania (do badania włączono 153 pacjentów, z czego 113 poddano leukaferizie, a wlew obe-cel otrzymało 94).
- W kohorcie A (faza II) w przypadku 82% pacjentów odnotowano odstępstwa od protokołu, najczęściej związane z ocenami badawczymi i przestrzeganiem procedur (71%), wizytami kontrolnymi (42%) oraz przestrzeganiem wizyt (25%).
- W badaniu brali udział dorośli pacjenci poniżej 26 r.ż. (zgodnie ze wskazaniem Aucatzyl jest przeznaczony do stosowania u pacjentów od 26 r.ż.).
- Ocenę skuteczności obe-cel oparto głównie na wynikach dla kohorty IIA, która nie może być uważana za reprezentatywną dla całej populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- U dwudziestu pacjentów odnotowano co najmniej jedno istotne naruszenie protokołu, z czego większość była związana z ocenami badawczymi i przestrzeganiem procedur (8 pacjentów) oraz kryteriami kwalifikacyjnymi (4 pacjentów).
- Nieliczna populacja (<100 w kohorcie IIA; bardzo mała populacja w kohorcie B i C);
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 20,3 miesiąca dla kohorty IIA) – krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Ograniczona możliwość zinterpretowania danych dotyczących jakości życia - interpretowalność wyników PROs jest utrudniona ze względu na otwarty, jednoramienny projekt badania. Ponadto wyniki PROs oceniano wyłącznie u pacjentów z CR lub CRi.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie z oceny skuteczności

Skuteczność leku Aucatzyl oceniano w oparciu o wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego FELIX fazy Ib/II. Mediana czasu trwania obserwacji dla kohorty IIA wyniosła 20,3 miesiąca (data odcięcia 07.02.2024 r.). Przedstawiono wyniki dla pacjentów z kohorty IIA, którzy otrzymali co najmniej 1 infuzję obe-cel.

Mediana OS wyniosła 14,2 miesiąca. Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia w 6. miesiącu wyniosło 57,4%.

Ocena wyników raportowanych przez pacjentów została przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L VAS. Zaobserwowano poprawę średnich wyników VAS w porównaniu do wyniku wyjściowego (średnie wyniki w skali VAS wyniosły odpowiednio: 64,74; 66,57; 77,87 i 80,06 punkcie wyjściowym, w 28. dniu, w 6. miesiącu i w 12. miesiącu).

Mediana EFS wyniosła 9 miesięcy. Prawdopodobieństwo EFS po 6 miesiącach wyniosło 59,2%.

ORR wyniósł 77%, przy czym 55% pacjentów osiągnęło CR, a 21% CRi. Mediana DOR wyniosła 14,1 miesiąca. Szacowane prawdopodobieństwo DOR w 6. miesiącu wyniosło 75,0%. Mediana DOCR wyniosła 12,0 miesiąca.

Wśród pacjentów którzy osiągnęli CR/CRi odsetek z ujemnym wynikiem MRD (próg 10^{-4}) wyniósł 88,9%.

W badaniu wspierającym AUTO1-EC1 w grupie ITT otrzymującej obe-cel odnotowano wyższy wskaźnik ORR (67%) w porównaniu z danymi z historycznych badań klinicznych (51%). Nie odnotowano istotnej różnicy w OS.

W badaniu wspierającym 3964a (porównanie MAIC) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi (obe-cel i brexu-cel) pod względem ORR, CR i EFS. Nie badano OS. Badanie MAIC sugeruje, że wyniki ORR, CR i EFS mogą być porównywalne między obe-cel i brexu-cel.

Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie danych dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 infuzję obe-cel w badaniu rejestracyjnym FELIX.

Siedmiu pacjentów nie otrzymało drugiej infuzji z powodu zdarzeń niepożądanych (n=3), progresji choroby (n=2), śmierci (n=1) lub problemów produkcyjnych (n=1). Łącznie 50,4% pacjentów zmarło po leczeniu preparatem obe-cel. Główną przyczyną zgonów była progresja choroby (35,4%).

TEAEs stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 81,9% badanych.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs były CRS, gorączka i mdłości (odpowiednio 68,5%, 29,1% i 26,0%). Najczęściej zgłaszanymi TEAEs stopnia ≥ 3 . były gorączka neutropeniczna, niedokrwistość i neutropenia (odpowiednio 23,6%, 20,5% i 20,5%).

SAEs zgłoszono u 65,4% badanych. TEAEs prowadzące do zgonu odnotowano u 13,4% pacjentów.

Wyniki porównania pośredniego metodą MAIC (badanie 3964a) sugerują mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia CRS ≥ 3 . stopnia, działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia i neurotoksyczności immunologicznej ≥ 3 . stopnia. w przypadku obe-cel w porównaniu z brexu-cel. Jednakże ze względu na jakość porównania wyniki uznaje się za mało wiarygodne.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Aucatzyl: „Dawka docelowa wynosi 410×10^6 żywych limfocytów T CD19 CAR+ (zakres: $308\text{--}513 \times 10^6$ żywych limfocytów T CAR+) dostarczana w 3 lub większej liczbie worków infuzyjnych. Schemat leczenia składa się z dawki podzielonej, którą należy podać w dniu 1 i dniu 10 (± 2 dni). Schemat dawkowania zostanie określony na podstawie obciążenia nowotworem ocenianego na podstawie odsetka blastów w szpiku kostnym (BM) z próbki pobranej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem limfodeplecji. Aucatzyl jest podawany we wlewie po upływie 3 dni (± 1 dzień) po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej (dzień 1.), z uwzględnieniem co najmniej 48-godzinnego okresu wypłukiwania”.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych (w tym premedykacji), a jedynie koszt leku.
- W badaniu rejestracyjnym mediana EFS wyniosła 9,0 mies.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID, tj 14.01.2026 r., dane o cenie leku Aucatzyl były dostępne [REDAKTOWANE]
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli EUR na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 21.01.2026 r.

Tabela 11. Dane wejściowe dla interwencji

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,2271	Tabela nr 013/A/NBP/2026 z dnia 2026-01-21
Dawka zalecana leku Aucatzyl na podanie	410×10^6 żywych limfocytów T CD19 CAR+	ChPL Aucatzyl
Cena za opakowanie [EUR]	[REDAKTOWANE]	EURIPID

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Tabela 12. Oszacowanie kosztów leku Aucatzyl

Substancja czynna	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Koszt terapii [PLN]
obe-cel	2	1	[REDAKTOWANE]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. [REDAKTOWANE] PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Aucatzyl) wyniesie ok. [REDAKTOWANE] PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Aucatzyl) ok. [REDAKTOWANE] PLN.

Komentarz analityków

Ze względu na brak komparatora w głównym badaniu rejestracyjnym FELIX, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów leczenia ocenianą interwencją oraz wybranymi komparatorami w warunkach polskich – blinatumomab, breksukabtagen autoleucel, inotuzumab ozogamycyny i ponatynib.

Założenia dla komparatorów:

- Wybrane komparatory są refundowane w ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0).

- Do obliczenia kosztów terapii komparatorami nie uwzględniono kosztów dodatkowych (w tym premedykacji), a jedynie koszt leku. Ceny zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 roku¹².
- Oszacowanie kosztów brexu-cel wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Tecartus¹³.
- Oszacowanie kosztów blinatumomabu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Blincyto¹⁴. Przyjęto dawkowanie dla pacjentów o masie ciała 45 kg i więcej.
- Oszacowanie kosztów ponatynibu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Iclusig¹⁵.
- Oszacowanie kosztów inotuzumabu ozogamycyny wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Besponsa¹⁶. Powierzchnię ciała przyjęto na podstawie Analizy ekonomicznej do zlecenia nr 101/2019 dla leku Besponsa¹⁷.

Tabela 13. Oszacowanie kosztów wybranego komparatora – breksukabtagen autoleucel

Substancja czynna	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Koszt terapii [PLN]
brexu-cel	1	1	1 319 760,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji wynosi ok. ████████ PLN, a wybranego komparatora wynosi ok. 1,3 mln PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a breksukabtagenem autoleucel wyniosła ok. ████████

Tabela 14. Oszacowanie kosztów wybranego komparatora – blinatumomab

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie (≥45 kg) [µg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za 1 µg [PLN]	Koszt [PLN]
Dawkowanie w 1 cyklu						
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
blinatumomab	9	28	7	1	274,91	17 319,33
blinatumomab	28	28	21	1	274,91	161 647,08
Dawkowanie od 2 do 5 cyklu						
blinatumomab	28	28	28	4	274,91	862 117,76
					Koszt roczny	1 041 084,17

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji wynosi ok. ████████ PLN, a wybranego komparatora wynosi ok. 1,0 mln PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a blinatumomabem wyniosła ok. ████████

Tabela 15. Oszacowanie kosztów wybranego komparatora – ponatynib

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5=2×3×4
ponatynib	45	365	14,53	238 709,88
			Koszt roczny	238 709,88

¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 17.02.2026].

¹³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecartus https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2026].

¹⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2026].

¹⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Iclusig https://www.ema.europa.eu/pl/documents/referral/clusig-article-20-procedure-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2026].

¹⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Besponsa https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2026].

¹⁷ Analiza ekonomiczna do zlecenia nr 101/2019 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/101/AW/101_OT.4331.26.2019_Besponsa_AE.pdf [dostęp: 23.01.2026].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji wynosi ok. ████████ PLN, a wybranego komparatora wynosi ok. 240 tys. PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a ponatynibem wyniosła ok. ████████

Tabela 16. Oszacowanie kosztów wybranego komparatora – inotuzumab ozogamycyny

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie mg/m ² pc.	Powierzchnia ciała [m ²]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
Dawkowanie w 1 cyklu							
1	2	3	4	5	6	7	8=2×3×5×6×7
inotuzumab ozogamycyny	0,8	1,85	21	1	1	44 703,47	66 161,14
inotuzumab ozogamycyny	0,5	1,85	21	2	1	44 703,47	82 701,42
Dawkowanie od 2 do 6 cyklu (maksymalnie)							
inotuzumab ozogamycyny	0,8	1,85	28	1	5	44 703,47	330 805,68
inotuzumab ozogamycyny	0,5	1,85	28	2	5	44 703,47	413 507,10
						Koszt roczny	893 175,33

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji wynosi ok. ████████ PLN, a wybranego komparatora wynosi ok. 890 tys. PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a inotuzumabem ozogamycyny wyniosła ok. ████████

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w skali roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 17. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	Jeden rok terapii	
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)
Liczebność populacji docelowej	11	min 8
		max 14
Koszt leku	██████	min ████████
		max ████████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	Jeden rok terapii
minimalny	
podstawowy	
maksymalny	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Aucatzyl we wskazaniu u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14.01.2026 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Aucatzyl, obekabtagen autoleucel, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla leku Aucatzyl. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																						
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2025 Link	Analiza wnioskodawcy <u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z r/r B- ALL <u>Interwencja:</u> obe-cel <u>Komparator:</u> • ogólna populacja: inotuzumab (ino); • Ph+: ponatynib, inotuzumab; • Ph-: blinatumomab, inotuzumab. <u>Typ analizy:</u> analiza kosztów użyteczności z pełną analizą inkrementalną. <u>Instrument dzielenia ryzyka:</u> Program dostępu dla pacjentów (ang. Patient Access Scheme, PAS).	Ogólna populacja: obe-cel vs inotuzumab Ph+: obe-cel vs inotuzumab vs ponatynib Ph-: obe-cel vs inotuzumab vs blinatumomab	Oszacowania wnioskodawcy <u>Założenia analizy</u> • Cena za 1 infuzję obe-cel: 372 000 GBP (≈ 1 805 576 PLN*) (bez PAS). <u>Analiza podstawowa</u> W tabeli poniżej przedstawiono zrewidowany przez firmę scenariusz bazowy w oparciu o odpowiedzi na pytania wyjaśniające, uwzględniając wskaźniki hospitalizacji FELIX, wskaźniki ryzyka śmiertelności EFS MAIC oraz analizy przeżywalności z wykorzystaniem ocen IRRC.																						
	Tabela 1. Wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej przez podmiot odpowiedzialny (z PAS)																								
			<table><tr><th rowspan="3">QALY s inkrementalne</th><th colspan="5">Porównanie</th></tr><tr><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th></tr><tr><th>obe-cel vs ino (populacja ogólna)</th><th>obe-cel vs ino (populacja Ph-)</th><th>obe-cel vs blinatum omab (populacja Ph-)</th><th>obe-cel vs ino (populacja Ph+)</th><th>obe-cel vs ponatynib (populacja Ph+)</th></tr><tr><td></td><td>2,85</td><td>2,14</td><td>5,07</td><td>2,51</td><td>11,00</td></tr></table>	QALY s inkrementalne	Porównanie										obe-cel vs ino (populacja ogólna)	obe-cel vs ino (populacja Ph-)	obe-cel vs blinatum omab (populacja Ph-)	obe-cel vs ino (populacja Ph+)	obe-cel vs ponatynib (populacja Ph+)		2,85	2,14	5,07	2,51	11,00
QALY s inkrementalne	Porównanie																								
	obe-cel vs ino (populacja ogólna)	obe-cel vs ino (populacja Ph-)	obe-cel vs blinatum omab (populacja Ph-)	obe-cel vs ino (populacja Ph+)	obe-cel vs ponatynib (populacja Ph+)																				
	2,85	2,14	5,07	2,51	11,00																				

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																	
	<u>Perspektywa:</u> Narodowa służba zdrowia (ang. <i>National Health Service, NHS</i>)/ Osobiste usługi socjalne (ang. <i>Personal Social Services, PSS</i>). <u>Dyskontowanie:</u> 3,5% dla kosztów i dla wyników zdrowotnych. <u>Horyzont czasowy:</u> 51,7 lat (dożywności). <u>Źródła danych klinicznych:</u> • obe-cel: badanie FELIX; • inotuzumab: badanie INO-VATE; • blinatumomab: badanie TOWER; • ponatynib: badanie PACE. <u>Próg opłacalności:</u> 30 000 GBP/QALY.		<u>Analiza wrażliwości</u> • Przeprowadzono analizę probabilistyczną, OWSA oraz szeroko zakrojone analizy scenariuszowe. • W analizie OWSA parametrami mającymi największy wpływ na wskaźnik ICER były dane wejściowe związane z HSCT, analizą przeżywalności oraz standaryzowanym wskaźnikiem śmiertelności (ang. <i>standardised mortality ratio, SMR</i>) dla z długoletnim przeżyciem. <u>Niepewności analizy</u> • Ograniczenia badania FELIX (m.in. mała liczebność próby, brak komparatora) utrudniają wykorzystanie jego wyników jako podstawy do podejmowania decyzji. • Znaczna niepewność dotycząca długotrwałej skuteczności obe-cel. • Niepewność związana z analizami MAIC – niemożliwe do skorygowania różnice populacyjne i mała wielkość próby; przeprowadzono uproszczone porównanie, w celu oszacowania względnej skuteczności obe-cel w porównaniu z innymi lekami. Istnieje niepewność, że nie przestrzegano założeń dotyczących współczynników ryzyka, co oznacza, że szacunki dotyczące efektu mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej względnej skuteczności. <u>Wnioski</u> • Obe-cel wiąże się z wyższymi wskaźnikami QALY w porównaniu ze wszystkimi komparatorami we wszystkich populacjach w analizie podstawowej, biorąc pod uwagę proponowany PAS. • Obe-cel może przynosić korzyści pacjentom w porównaniu z terapiami dostępnymi obecnie w praktyce klinicznej ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa, zapewniając wysoką skuteczność związaną z terapiami CAR T bez wysokiej toksyczności. • Oczekuje się, że obe-cel przyniesie korzyści, które nie są uwzględnione w ramach QALY, w tym znacznie niższe wskaźniki wyniszczających zdarzeń niepożądanych, co wskazuje, że jego wprowadzenie do NHS zmniejszy zużycie zasobów, przekładając się na zwiększenie wydajności usług. Analiza zewnętrzna przygotowana przez Zewnętrzną Grupę Oceniającą (ang. <i>External Assessment Group, EAG</i>) <u>Analiza podstawowa</u> Analiza podstawowa EAG została opracowana poprzez wprowadzenie wybranych zmian w wartościach parametrów modelu i założeniach (m.in. uwzględnienie całej populacji z kohorty A z badania FELIX – pacjenci włączeni do badania w fazie I i II). Tabela 2. Wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej przez EAG (z PAS) <table><tr><th rowspan="2">QALY s inkrementalne</th><th colspan="5">Porównanie</th></tr><tr><th>obe-cel vs ino (populacja ogólna)</th><th>obe-cel vs ino (populacja Ph-)</th><th>obe-cel vs blinatumomab (populacja Ph-)</th><th>obe-cel vs ino (populacja Ph+)</th><th>obe-cel vs ponatynib (populacja Ph+)</th></tr><tr><td></td><td>1,51</td><td>1,09</td><td>2,50</td><td>1,33</td><td>7,42</td></tr></table> <u>Wybrane niepewności analizy zidentyfikowane przez EAG</u> • Potencjalne problemy związane ze strategią wyszukiwania, brak przejrzystości metod statystycznych. • Brak randomizacji w badaniach (FELIX i PACE) stwarza ryzyko wystąpienia czynników zakłócających, a różnice w czasie trwania badań i definicjach punktów końcowych dodatkowo zwiększają niepewność porównań. • Wyniki porównania pośredniego wskazywały na korzystny efekt obe-cel pod względem EFS i OS w porównaniu z blinatumomabem i ponatynibem, co było istotne statystycznie w przeprowadzonych analizach skorygowanych. Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w porównaniu z inotuzumabem. Chociaż wyniki sugerują potencjalne korzyści terapeutyczne dla obe-cel, niepewność metodologiczna ogranicza wiarygodność wyników. • Niepewność związana z analizami MAIC – oszacowania dotyczące względnej skuteczności (i odpowiadające im analizy ekonomiczne)	QALY s inkrementalne	Porównanie					obe-cel vs ino (populacja ogólna)	obe-cel vs ino (populacja Ph-)	obe-cel vs blinatumomab (populacja Ph-)	obe-cel vs ino (populacja Ph+)	obe-cel vs ponatynib (populacja Ph+)		1,51	1,09	2,50	1,33	7,42
QALY s inkrementalne	Porównanie																			
	obe-cel vs ino (populacja ogólna)	obe-cel vs ino (populacja Ph-)	obe-cel vs blinatumomab (populacja Ph-)	obe-cel vs ino (populacja Ph+)	obe-cel vs ponatynib (populacja Ph+)															
	1,51	1,09	2,50	1,33	7,42															

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			są mało wiarygodne i mogą być niewystarczające do podejmowania decyzji, zwłaszcza te oparte na prostym porównaniu (z ponatynibem).

* Zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 26.01.2026 r., wynoszącym: 1,00 GBP = 4,8537 PLN; 016/A/NBP/2026 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 27.01.2026].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

Cena obe-cel w Wielkiej Brytanii wynosi 372 tys. GBP (≈ 1,8 mln PLN*).

Przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny analiza porównywała leczenie obe-cel z inotuzumabem w populacji ogólnej, z inotuzumabem i blinatumomabem u pacjentów Ph- oraz inotuzumabem i ponatynibem w populacji Ph+. Inkrementalne QALYs dla powyższych porównań wyniosło odpowiednio 2,85; 2,14; 5,07; 2,51 oraz 11,00. Oczekuje się, że obe-cel przyniesie korzyści, które nie są uwzględnione w ramach QALY, w tym znacznie niższe wskaźniki wyniszczających zdarzeń niepożądanych, co wskazuje, że jego wprowadzenie do NHS zmniejszy zużycie zasobów, przekładając się na zwiększenie wydajności usług.

W ramach analizy zewnętrznej, EAG opracowało analizę poprzez wprowadzenie wybranych zmian w wartościach parametrów modelu i założeniach podmiotu odpowiedzialnego. Zidentyfikowane przez EAG niepewności analizy przeprowadzonej przez podmiot odpowiedzialny dotyczyły m.in. braku przejrzystości metod statystycznych, analizy MAIC czy wyłączenia kosztów allo-SCT dla obojga przy jednoczesnym uwzględnieniu jego wpływu na przeżywalność. Inkrementalne QALYs dla powyższych porównań wyniosło odpowiednio 1,51; 1,09; 2,50; 1,33 oraz 7,42.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych (w tym premedykacji), a jedynie koszt podanego leku.
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oszacowana populacja docelowa odnosi się do skali roku i jest oszacowaniem niedokładnym.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. [REDACTED] PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Aucatzyl) wyniesie ok. [REDACTED] PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Aucatzyl) ok. [REDACTED] PLN.

Dodatkowo, oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a wybranymi komparatorami refundowanymi w Polsce w ramach programu lekowego B.65.

Koszty związane z zastosowaniem wskazanych komparatorów mieściły się w przedziale od 240 tys. zł do 1,3 mln zł.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet FM. Zgodnie z wariantem podstawowym analizy oszacowany średni koszt w skali roku, w przypadku objęcia technologii Aucatzyl refundacją, wyniósł ok. ██████████ PLN.

Zagraniczne analizy HTA

Cena obe-cel w Wielkiej Brytanii wynosi 372 tys. GBP ($\approx 1,8$ mln PLN*).

Przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny analiza porównywała leczenie obe-cel z inotuzumabem w populacji ogólnej, z inotuzumabem i blinatumomabem u pacjentów Ph- oraz inotuzumabem i ponatynibem w populacji Ph+. Inkrementalne QALYs dla powyższych porównań wyniosło odpowiednio 2,85; 2,14; 5,07; 2,51 oraz 11,00. Oczekuje się, że obe-cel przyniesie korzyści, które nie są uwzględnione w ramach QALY, w tym znacznie niższe wskaźniki wyniszczających zdarzeń niepożądanych, co wskazuje, że jego wprowadzenie do NHS zmniejszy zużycie zasobów, przekładając się na zwiększenie wydajności usług.

W ramach analizy zewnętrznej, EAG opracowało analizę poprzez wprowadzenie wybranych zmian w wartościach parametrów modelu i założeniach podmiotu odpowiedzialnego. Zidentyfikowane przez EAG niepewności analizy przeprowadzonej przez podmiot odpowiedzialny dotyczyły m.in. braku przejrzystości metod statystycznych, analizy MAIC czy wyłączenia kosztów kosztów allo-SCT dla obe-cel przy jednoczesnym uwzględnieniu jego wpływu na przeżywalność. Inkrementalne QALYs dla powyższych porównań wyniosło odpowiednio 1,51; 1,09; 2,50; 1,33 oraz 7,42.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Aucatzyl (obekabtagen autoleucel) we wskazaniu u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.01.2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Aucatzyl i obekabtagen autoleucel. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2025 Link	W leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych B.	Pozytywna warunkowo	1. Obe-cel może być stosowany jako opcja w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych B u osób w wieku 26 lat i starszych. Obe-cel może być stosowany wyłącznie, jeśli firma dostarcza go zgodnie z umową handlową. 2. Istnieją wystarczające dowody wskazujące, że obe-cel zapewnia korzyści i jest opłacalny, dlatego może być rutynowo stosowany w ramach brytyjskiej służby zdrowia (NHS) w tej populacji. <u>Uzasadnienie</u> • Standardowym leczeniem w ocenianym wskazaniu jest blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny lub ponatynib. W niektórych przypadkach po tych lekach można przeprowadzić allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Obe-cel byłby kolejną opcją leczenia. • Wyniki porównań obe-cel z innymi metodami leczenia są niepewne, jednak sugerują, dłuższy czas przeżycia w porównaniu do stosowania blinatumomabu, inotuzumabu ozogamycyny lub ponatynibu. • W przypadku osób w wieku 26 lat i starszych, biorąc pod uwagę ciężkość schorzenia oraz jego wpływ na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności stosowania obe-cel mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za akceptowalny. Istnieją wystarczające dowody wskazujące, że obe-cel zapewnia korzyści i jest opłacalny, dzięki czemu może być standardowo stosowany w ramach brytyjskiej służby zdrowia (NHS) w tej populacji.
All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC) Walia 2025 Link	W leczeniu nawrotowej opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B.	Odstąpiono od oceny	Odstąpiono ze względu na ocenę NICE

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Aucatzyl odnaleziono jedną warunkowo pozytywną rekomendację z Wielkiej Brytanii.

W rekomendacji zwraca się uwagę głównie na akceptowalną opłacalność leku Aucatzyl. Komisja rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Aucatzyl pod warunkiem, że firma dostarczy go zgodnie z umową handlową.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Roddie 2024	Roddie C., et.al., Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, N Engl J Med 2024; 391: 2219-2230 https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2406526 [dostęp: 15.01.2026]
NCT04404660	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04404660?term=FELIX%20(AUTO1-AL1)%20&rank=1&tab=table [dostęp: 15.01.2026]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWTTC 2025	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre 2023, Walia https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/obecabtagene-autoleucel-aucatzyl/ [dostęp: 14.01.2026]
ESMO 2023	European Society of Medical Oncology 2020, Europa https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)04009-7/fulltext [dostęp: 17.02.2026]
EWALL 2024	European Working Group for Adult ALL 2024, Europa https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/ [dostęp: 17.02.2026]
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network 2025, USA https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf [dostęp: 17.02.2026]
NICE 2025a	National Institute for Health and Care Excellence 2025, Wielka Brytania Single technology appraisal Obecabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia [ID6347] https://www.nice.org.uk/guidance/ta1116/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-15543596701 [dostęp: 27.01.2026]
NICE 2025b	National Institute for Health and Care Excellence 2025, Wielka Brytania Obecabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia Technology appraisal guidance https://www.nice.org.uk/guidance/ta1116/resources/obecabtagene-autoleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-bcell-precursor-acute-lymphoblastic-leukaemia-pdf-2973530453903557 [dostęp: 14.01.2026]
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologiczne 2020, Polska http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.4.%20Ostra_bialaczka_limfoblastyczna_i_chloni_aki_limfoblastyczne_200520.pdf [dostęp: 17.02.2026]

Pozostałe publikacje

AE do zlecenia nr 101/2019	Analiza ekonomiczna do zlecenia nr 101/2019 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/101/AW/101_OT.4331.26.2019_Besponsa_AE.pdf [dostęp: 23.01.2026]
AWA OT.423.1.13.2024	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 23/2024 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/023/AWA/OT.423.1.13.2024%20Tecartus%20BIP_REOPT_R.pdf [dostęp: 20.01.2026]
ChPL Aucatzyl	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aucatzyl https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/aucaatzyl-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.02.2026]
ChPL Besponsa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Besponsa https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2026]
ChPL Blincyto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2026]
ChPL Iclusig	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iclusig https://www.ema.europa.eu/pl/documents/referral/clusig-article-20-procedure-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2026]
ChPL Tecartus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecartus https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2026]
EPAR Aucatzyl	Assessment report Aucatzyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aucaatzyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.01.2026]
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 15.01.2026]
FDA FAERS	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 15.01.2026]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 17.02.2026]
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2021000072701.pdf [dostęp: 15.01.2026]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 15.01.2026]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 15.01.2026]

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL)

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologiczne PTOK 2020 Polska Link	Choroba oporna i nawrotowa (ogólne zalecenia) - W leczeniu ratunkowym oporności i nawrotów B-ALL należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych: inotuzumab ozogamycyny – przeciwciało anty-CD22 związane z kalicheamycyną oraz blinatumumab – przeciwciało bispecyficzne skierowane przeciw antygenowi CD19 i CD3, które angażuje limfocyty T w niszczenie komórek z ekspresją CD19 (IA). - W przypadku ekspresji antygenu CD20 na powierzchni limfoblastów w terapii można zastosować rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią ratunkową. Najczęściej stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej są hyper-CVAD, FLAM i FLAG-Ida (IIA). - Zgodnie z protokołem PALG ALL7 u chorych z postaciami opornymi i nawrotowymi ALL leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-HSCT po uzyskaniu remisji, o ile nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji. B-ALL z obecnością t(9;22) – Ph+ - U chorych, u których stwierdza się oporność lub utrzymuje się obecność transkryptu BCR-ABL1, należy zmienić imatynib na TKI II i III generacji. W przypadku wykrycia takiej mutacji wybór TKI w dalszym leczeniu powinien być podyktowany jego aktywnością wobec stwierdzonego wariantu kinazy tyrozyny (IIA). - W przypadku braku remisji hematologicznej po leczeniu TKI II/III generacji trzeba brać pod uwagę możliwość zastosowania immunoterapii. - Po uzyskaniu CR zaleca się jak najszybsze przeprowadzenie allo-HSCT. - W przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na imatynib wskazane jest podanie dazatynibu. - W przypadku oporności na dazatynib lub obecności mutacji T315I należy rozważyć zastosowanie ponatynibu. Siła zaleceń: <u>Poziomy jakości dowodów naukowych</u> I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów <u>Kategorie rekomendacji</u> A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C – wskazania określone indywidualnie
European Working Group for Adult ALL EWALL 2024 Europa Link	Relapsed/refractory ALL <i>Conventional chemotherapy salvage.</i> <i>Treatment of extramedullary relapses</i> <i>CNS is the most frequent site of extramedullary relapse. CNS-directed treatment followed by combined systemic therapy is warranted.</i> <i>New chemotherapeutic and targeted drugs</i> <i>liposomal vincristine;</i> <i>clofarabine;</i> <i>nelarabine (R/R T-ALL/LBL);</i> <i>Immunotherapies</i> <i>inotuzumab;</i> <i>blinatumomab;</i> <i>chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T);</i> <i>Other investigational drugs</i> <i>The most promising targeted agents are those targeting major molecular pathways controlling cell proliferation and apoptotic response (eg, multiple kinases and members of BCL-2, TP53, RAS, mTOR/PI3K, pre-B/B-cell receptor, and NOTCH networks).</i> <i>Owing to rapid innovation and availability of new data, together with a lack of randomized trials for many essential questions, most of the statements have an evidence level of "expert recommendation" for clinical practice.</i>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
European Society of Medical Oncology ESMO 2023 Europa Link	Treatment of R/R ALL • Ph- ◦ immunotherapy; ◦ allo-HSCT; ◦ CAR-T (tisagenlecleucel (tisa-cel) for patients aged ≤25 years and brexucabtagene autoleucel for adults); • Ph+ ◦ TKI (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, asciminib)—immunotherapy ± ChT; ◦ allo-HSCT; ◦ CAR-T (tisagenlecleucel (tisa-cel) for patients aged ≤25 years and brexucabtagene autoleucel for adults). Recommendations • Blinatumomab monotherapy is superior to standard ChT [I, A], although tumour burden reduction should be considered before initiating blinatumomab [IV, B]. • INO monotherapy is superior to standard ChT [I, A] and should be preferentially considered in patients with no prior liver disease [V, B]. • Sequencing of CD19-targeted immune therapies in r/r B-ALL is important for CAR-T outcomes [IV, B]. • Bridging to CAR-T with blinatumomab is not recommended [V, D]. • Validated antigen assessment tools are required to define the risk of antigen-negative relapse [V, C]. • Patients with r/r ALL are candidates for allo-HSCT, but MRD should be substantially reduced with bridge therapy [IV, B]. • ICIs are a new area of targeted therapy and may be particularly promising when combined with other immunotherapies, e.g. blinatumomab in B-lineage ALL [III, B]. <i>Levels of evidence and grades of recommendation</i> Levels of evidence I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity III Prospective cohort studies IV Retrospective cohort studies or case-control studies V Studies without control group, case reports, experts opinions Grades of recommendation A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2025 (ver. 2.2025) USA Link	Regimens for relapsed or refractory Ph-positive B-ALL Other Recommended Regimens • TKI (dasatinib, imatinib, ponatinib, nilotinib or bosutinib); ◦ The TKIs noted above may also be used in combination; • Asciminib + dasatinib; • Blinatumomab ± TKI; • Inotuzumab ozogamicin ± TKI; • Tisagenlecleucel (patients aged <26 years and with refractory disease or ≥2 relapses and following therapy that has included 2 TKIs); • Brexucabtagene autoleucel (following therapy that has included TKIs); • Obecabtagene autoleucel (following therapy that has included TKIs); • The regimens listed for Ph-negative B-ALL may be considered for Ph-positive B-ALL refractory to TKIs. Regimens for relapsed or refractory Ph-negative B-ALL Preferred Regimens • Blinatumomab (CD19 antigen directed) (category 1) ± multiagent therapy; • Inotuzumab ozogamicin (CD22 antigen directed) (category 1); • Tisagenlecleucel (CD19 antigen directed) (patients aged <26 years and with refractory disease or ≥2 relapses); • Brexucabtagene autoleucel (CD19 antigen directed); • Obecabtagene autoleucel (CD19 antigen directed). Other Recommended Regimens • Inotuzumab ozogamicin + mini-hyperCVD with or without sequential blinatumomab (hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, dexamethasone, alternating with methotrexate, cytarabine); • Augmented HyperCVAD: hyperfractionated cyclophosphamide, intensified vincristine, doxorubicin, intensified dexamethasone, pegaspargase; alternating with high-dose methotrexate, cytarabine;

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	• Clofarabine alone or in combination (eg, clofarabine, cyclophosphamide, etoposide); • MOPAD regimen: methotrexate, vincristine, pegaspargase, dexamethasone; with rituximab for CD20-positive disease; • Fludarabine-based regimens: ◦ FLAG-IDA: fludarabine, cytarabine, G-CSF ± idarubicin; ◦ FLAM: fludarabine, cytarabine, mitoxantrone; • Cytarabine-containing regimens: eg, high-dose cytarabine, idarubicin, IT methotrexate; • Alkylator combination regimens: eg, etoposide, ifosfamide, mitoxantrone; • Revumenib (KMT2A rearranged). All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Level of evidence: Categories of Evidence: Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Aucatzyl w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 944 562
#2	Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Pre-B ALL OR B-cell acute lymphoblastic leukemia	8 065
#3	relapse OR refractory	62 793
#4	Aucatzyl OR obekabtagene autoleucel	0
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Aucatzyl w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 360 593
#2	Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Pre-B ALL OR B-cell acute lymphoblastic leukemia	24 416
#3	relapse OR refractory	992 041
#4	Aucatzyl OR obekabtagene autoleucel	13
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	5

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

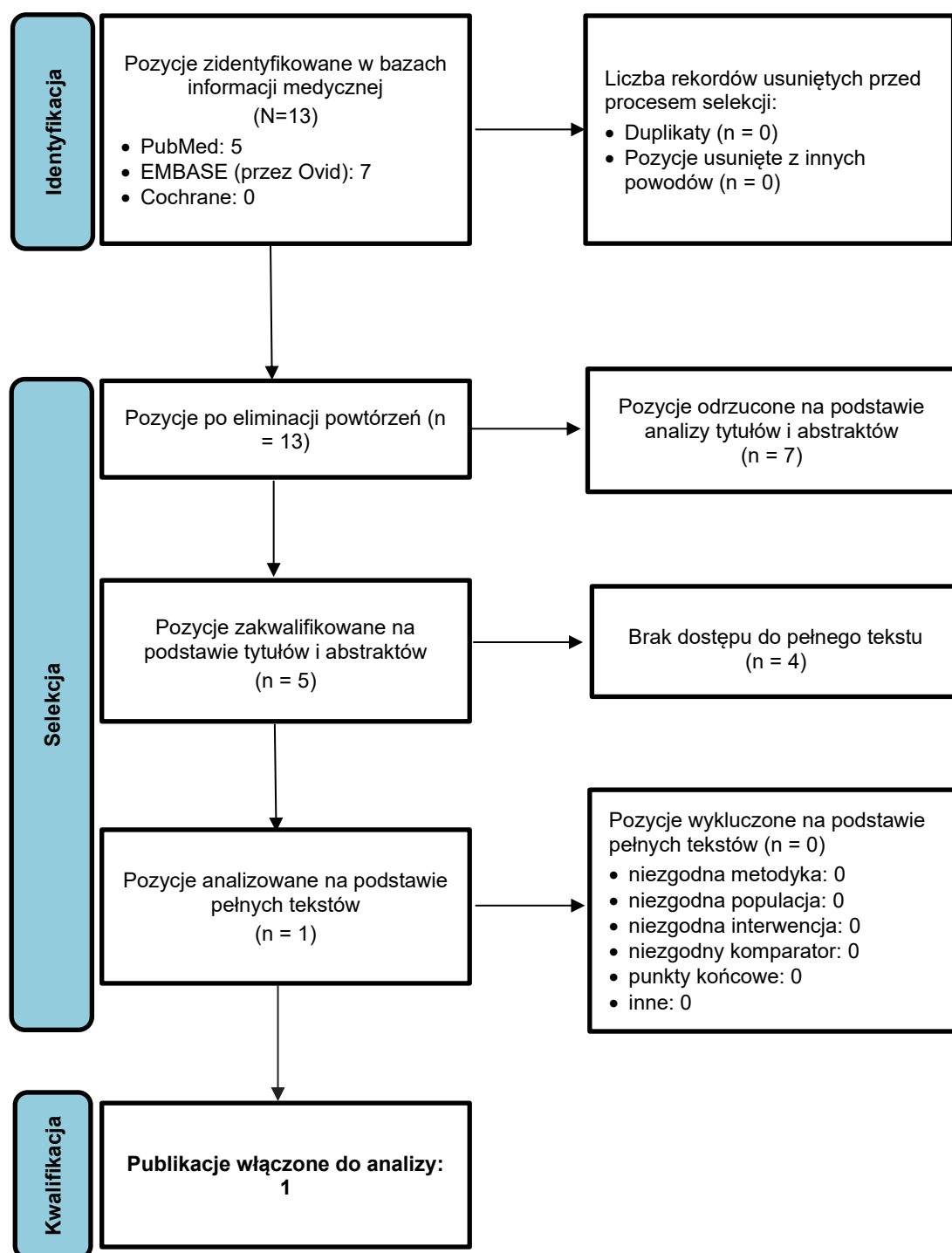
Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Aucatzyl w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 894 076
#2	randomized controlled trial.af.	1 461 087
#3	controlled clinical trial.af.	503 067

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	placebo.af.	653 799
#5	clinical trials.af.	1 158 270
#6	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma OR Pre-B ALL OR B-cell acute lymphoblastic leukemia).af.	10 230
#7	(relapse or refractory).af.	711 508
#8	(Aucatzyl or obecabtagene autoleucel).af.	80
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 986 087
#10	6 and 7 and 8 and 9	7

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 25. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Aucatzyl

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Dorośli mężczyźni lub kobiety (18 lat i starsi).	4.1 „Aucatzyl jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL).”
Nawrotowa lub oporna na leczenie CD19-dodatnia B ALL definiowana jako jedna z poniższych: - Pierwotna choroba oporna na leczenie (brak osiągnięcia całkowitej remisji po dwóch cyklach chemioterapii indukcyjnej). - Pierwszy nawrót, jeśli pierwsza remisja ≤ 12 miesięcy (kohorta IA fazy Ib i kohorta IIA fazy II). - Nawrót choroby lub oporność na leczenie po dwóch lub więcej cyklach terapii ogólnoustrojowej. - Nawrót lub oporność na leczenie po przeszczepie allogenicznym, pod warunkiem że infuzja obe-cel nastąpi co najmniej 3 miesiące po przeszczepie komórek macierzystych.	4.1 „Aucatzyl jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL).” 4.4 „Nie zaleca się, aby pacjenci otrzymywali Aucatzyl w ciągu 3 miesięcy od poddania się allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) ze względu na ryzyko pogorszenia GvHD w wyniku podania produktu Aucatzyl. Leukaferęzę do produkcji produktu Aucatzyl należy wykonać co najmniej 3 miesiące po allogenicznym HSCT.”
Kohorta A: Obecność ≥5% blastów w szpiku kostnym podczas badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL.
Kohorta B: MRD-dodatni zdefiniowany jako ≥10-3 i <5% blastów w szpiku kostnym podczas badania przesiewowego.	
Kohorta C: Dorośli w wieku ≥18 lat z B ALL z izolowaną chorobą pozaszpikową (EMD) (w tym izolowaną chorobą OUN), z MRD lub bez MRD.	
Stan sprawności ECOG 0 lub 1.	
Prawidłowa czynność nerek, wątroby, płuc i serca.	4.4 „Z badań wykluczono pacjentów, u których występowały w przeszłości lub występują obecnie czynne zaburzenia OUN lub niedostateczna czynność nerek, wątroby, płuc lub serca. Pacjenci ci są bardziej narażeni na skutki działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi.”
Pacjenci z ALL z dodatnim chromosomem Filadelfia kwalifikowali się do badania, jeśli nie tolerowali lub nie odnieśli sukcesu w dwóch liniach leczenia dowolnym TKI lub jednej linii leczenia TKI drugiej generacji lub jeśli terapia TKI była przeciwwskazana.	Brak odniesienia w ChPL.
CD19-dodatnie udokumentowane w ciągu 1 miesiąca od badania przesiewowego.	4.4 „Produkt Aucatzyl nie jest zalecany, jeśli u pacjenta występuje choroba bez ekspresji CD19 lub niepotwierdzony status CD19.”
U pacjentów leczonych blinatumomabem ekspresję CD19 należało potwierdzić po zakończeniu terapii blinatumomabem.	
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Rozpoznanie białaczki/chłoniaka Burkitta lub przewlekłej białaczki szpikowej limfocytowej w fazie blastycznej.	4.1 „Aucatzyl jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie (r/r) ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (B ALL).”
Historia lub obecność klinicznie istotnych zaburzeń OUN w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania.	4.4 „Z badań wykluczono pacjentów, u których występowały w przeszłości lub występują obecnie czynne zaburzenia OUN lub niedostateczna czynność nerek, wątroby, płuc lub serca. Pacjenci ci są bardziej narażeni na skutki działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi.”
Stan OUN-3 lub OUN-2 ze zmianami neurologicznymi.	4.4 „Doświadczenie w stosowaniu tego produktu leczniczego u pacjentów z aktywnym chłoniakiem OUN definiowanym jako przerzuty do mózgu potwierdzone w badaniach obrazowych jest ograniczone. Pacjenci bez objawów, z chorobą maksymalnie w stadium OUN-2 (definiowanym jako liczba białych krwinek < 5/μl w płynie mózgowym z obecnością limfoblastów) bez klinicznie widocznych zmian neurologicznych byli leczeni produktem Aucatzyl, jednakże dane dla tej populacji są ograniczone.”
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych mniej niż 3 miesiące przed podaniem obe-cel.	4.4 „Nie zaleca się, aby pacjenci otrzymywali Aucatzyl w ciągu 3 miesięcy od poddania się allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) ze względu na ryzyko pogorszenia GvHD w wyniku podania produktu Aucatzyl. Leukaferęzę do produkcji produktu Aucatzyl należy wykonać co najmniej 3 miesiące po allogenicznym HSCT.”

Badanie rejestracyjne	ChPL
Wcześniejsza terapia ukierunkowana na CD19 inna niż blinatumomab (chyba że wystąpiła neurotoksyczność $\geq$ stopnia 3.). Dopuszczalne było stosowanie inotuzumabu ozogamycyny jako terapii pomostowej.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecność aktywnej lub niekontrolowanej infekcji grzybiczej, bakteryjnej, wirusowej lub innej wymagającej leczenia ogólnoustrojowymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi.	4.4 " Produktu Aucatzyl nie należy podawać pacjentom z klinicznie istotnymi aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi."
Aktywny lub utajony wirus zapalenia wątroby typu B lub aktywny wirus zapalenia wątroby typu C.	4.4 „Reaktywacja wirusa, np. reaktywacja HBV, może wystąpić u pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B i może spowodować piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon.” 4.4 „Badania przesiewowe pod kątem HBV, HCV, HIV i innych czynników zakaźnych należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi klinicznymi przed pobraniem komórek do produkcji. Materiał do leukaferazy od pacjentów z aktywnym zakażeniem HIV, aktywnym zakażeniem HBV lub aktywnym zakażeniem HCV nie zostanie zaakceptowany do produkcji.”
Wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), HTLV-1, HTLV-2, pozytywny wynik testu na kiłę.	4.4 „Badania przesiewowe pod kątem HBV, HCV, HIV i innych czynników zakaźnych należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi klinicznymi przed pobraniem komórek do produkcji. Materiał do leukaferazy od pacjentów z aktywnym zakażeniem HIV, aktywnym zakażeniem HBV lub aktywnym zakażeniem HCV nie zostanie zaakceptowany do produkcji.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Aucatzyl [dostęp: 14.01.2026], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 14.01.2026] i ChPL Aucatzyl [dostęp: 14.01.2026].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 26. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Aucatzyl (data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	2 011 912
#2	Aucatzyl OR obecabtagene autoleucel	13
#3	#1 AND #2	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

