

Analiza Problemu Decyzyjnego

Besponsa[®] (inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wykonawca

[Redacted]

Autorzy

[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 30 października 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C.91).....	15
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	19
2.3 Rozpoznanie	20
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	23
2.5 Obraz kliniczny.....	26
2.6 Epidemiologia	28
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	30
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	37
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	39
2.10 Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej	41
2.10.1 Aktualny sposób finansowania leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce.....	47
2.10.2 Wytyczne kliniczne krajowe	50
2.10.3 Wytyczne kliniczne zagraniczne	71
2.10.4 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	78
3 Wybór populacji docelowej.....	81
4 [REDAKTOWANA]	83
5 Opis ocenianej interwencji – Besponsa (inotuzumab ozogamycyny).....	84
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	86
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	95
6 Rekomendacje agencji HTA.....	96
6.1 Rekomendacje AOTMiT	96
6.2 Rekomendacje zagraniczne	96
7 Dobór komparatorów.....	100
8 Dobór punktów końcowych	107
9 Zakres analiz.....	111

Wykaz skrótów

ADC	Koniugat przeciwciało-lek (z ang. <i>Antibody-Drug Conjugate</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AHS	<i>Alberta Health Service</i>
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (z ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukaemia</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	Pole pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AYA	Młodzież i młodzi dorośli (z ang. <i>Adolescents and Young Adults</i>)
bd.	Brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAR T	Terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem (z ang. <i>Chimeric Antigen Receptors T Cells</i>)
CD	Antygeny różnicowania powierzchniowego (z ang. <i>Cluster of Differentiation</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Product for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CL _{cr}	Klirens kreatyniny
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Complete Response</i>)
CRi	Całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją hematologiczną (z ang. <i>Complete Remission with Incomplete Haematological Recovery</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (z ang. <i>Cytokine Release Syndrome</i>)
DFS	Czas wolny od choroby (z ang. <i>Disease Free Survival</i>)
DoR	Czas trwania remisji choroby (z ang. <i>Duration of Remission</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBV	Wirus Ebstein Barra
ECOG	Skala sprawności (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)

EFS	Okres wolny od choroby (z ang. <i>Event-Free Survival</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FFP	Osoce świeżo mrożone (z ang. <i>Fresh Frozen Plasma</i>)
FLAM	Fludarabina, cytarabina, mitoksantron
FLAMSA	Fludarabina, amsakryna, HiDAC
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>)
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
Hiper-CVAD	Cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w dużej dawce, cytarabina
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (z ang. <i>Human Leukocyte Antigens</i>)
HOVON	<i>Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSCT	Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KKP	Koncentrat Krwinek Płytkowych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LALA	<i>Adult Acute Lymphoblastic Leukemia</i>
LBL	Chłoniaki limfoblastyczne (z ang. <i>Lymphoblastic Lymphoma</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)

mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MPO	Mieloperoksydaza
MRD	Choroba resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NCI-ODWG	<i>National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NLPZ	Niesteroidowe Leki Przeciwwzapalne
NS	Nieistotne statystycznie
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek (z ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
Ph	Chromosom Philadelphia
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PROs	Wyniki zorientowane na pacjenta (z ang. <i>Patient Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RTG	Rentgenogram
RT-PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (z ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
SCID	Ciężki, złożony niedobór odporności (z ang. <i>Severe Combined Immunodeficiency</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TCR	Receptor T-komórkowy (z ang. <i>T-cell Receptor</i>)

TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (z ang. <i>Tumor Lysis Syndrome</i>)
UHN	<i>University Health Network</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
VOD/SOS	Choroba wenokluzyjna/zespół niewydolności zatokowej wątroby (z ang. <i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)
WBC	Leukocyty (z ang. <i>White Blood Cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych
ZŻGG	Zespół Żył Główniej Górnej

Streszczenie

Cel

Celem raportu jest opracowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania inotuzumabu ozogamycyny stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (R/R ALL, z ang. *relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, z ang. *tyrosine kinase inhibitor*) BCR/ABL II lub III generacji.

W 2013 roku *Committee for Orphan Medicinal Products*) uznał inotuzumabu ozogamycyny za lek sierocy (*COMP 2013*).

Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL/LBL, z ang. *acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma*) jest określana mianem nowotworu wywodzącego się z komórek prekursorowych limfocytów B lub T. Cechuje się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi. Zgodnie z klasyfikacją Świa-

towej Organizacji Zdrowia (WHO, z ang. *World Health Organization*) z 2008 roku ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, z ang. *lymphoblastic lymphoma*) są uważane za tę samą jednostkę chorobową. Ostra białaczka limfoblastyczna jest jednostką chorobową widniejącą na listach chorób rzadkich.

Obraz kliniczny ALL wynika z trzech zaburzeń obecnych u większości chorych: anemii, trombocytopenii oraz neutropenii. Wynikiem powyższego upośledzenia układu krwinkowego jest występowanie takich objawów jak: bladeść, zmęczenie, tachykardia, duszność, wybroczyny na skórze, łatwe siniaczenie, krwawienia z błon śluzowych, częste zakażenia.

Szacuje się, że w Polsce rozpoznanie ALL jest stawiane u 105 osób rocznie, a u większości stwierdza się linię B-komórkową. Schorzenie częściej występuje u dzieci. Współczynnik zachorowalności w Polsce w roku 2015 wynosił u mężczyzn 4,1:100 000, a u kobiet 2,99:100 000. Współczynnik umieralności u mężczyzn w Polsce w 2015 roku osiągnął wartość 2.3:100 000, a u kobiet 1,1:100 000.

Rokowanie w powyższej jednostce chorobowej jest złe. Obecnie stosowane terapie I linii doprowadzają do całkowitej remisji choroby u 60-90% pacjentów, a u wielu z nich dojdzie do nawrotu. Po wystąpieniu nawrotu lub w przypadku oporności na leczenie, zastosowanie chemioterapii ratunkowej w kolejnych liniach ma znacznie mniejszą skuteczność, a szanse całkowitej remisji są małe. Wskaźnik remisji po pierwszej terapii ratunkowej waha się od 31-44%, a po II 20-23%. Należy podkreślić, że uzyskanie remisji całkowitej (CR) jest warunkiem koniecznym do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych, który jest aktualnie jedyną terapią doprowadzającą do pełnego wyleczenia. Wobec powyż-

szego niezaspokojoną potrzebą pacjentów z R/R ALL jest dostęp do nowych, innowacyjnych terapii, które umożliwiłyby uzyskanie CR i szansę na przeprowadzenie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Praktyka kliniczna

Leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej stanowi wyzwanie dla lekarzy ze względu na specyficzny przebieg choroby wynikający z wieku, obecności chorób współistniejących, wysokiego wskaźnika zgonów związanych z tradycyjną chemioterapią oraz nawrotów.

Postępowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej ma na celu wyleczenie, dlatego musi mieć charakter radykalny. Terapia w warunkach polskich oparta jest na 4 fazach:

- **przedleczenie** – w celu zmniejszenia masy nowotworu (leczenie trwające 5-7 dni) oraz zapobieżeniu lizy guza;
- **indukcja remisji** – w celu uzyskania CR (4-8 tygodni);
- **konsolidacja** – w celu utrwalenia CR (6-8 miesięcy).

U chorych z grupy dużego ryzyka lub z obecnością minimalnej choroby resztkowej po indukcji lub konsolidacji wskazane jest **alloHSCT** lub **autoHSCT**, u pozostałych – leczenie podtrzymujące remisję trwające około 2 lata – z intencją zmniejszenia ryzyka nawrotu.

Obecnie nie istnieje jeden obowiązujący powszechnie algorytm postępowania w przypadku pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL. Schemat postępowania w leczeniu ALL jest opracowany niezależnie dla każdego kraju na podstawie zaleceń zespołu ekspertów

klinicznych. W Polsce jako leczenie z wyboru stosuje się schematy uwzględnione w protokole PALG-ALL7, który został opublikowany w ostatnim czasie przez *Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek*.

W terapii ALL, zgodnie z programem PALG ALL7, eksperci rekomendują stosowanie schematów FLAM, miniFLAM oraz hiper-CVAD z lub bez rytuksymabu. Poniżej przedstawiono poszczególne preparaty wchodzące w skład wyżej wymienionych schematów:

- FLAM – fludarabina, cytarabina, mitoksantron;
- Hiper-CVAD – cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w dużej dawce oraz cytarabiną.

Powyższe preparaty są objęte refundacją w warunkach polskich. Ponadto, finansowaniu podlega również rytuksymab.

Dobór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Besponsa (*ChPL Besponsa 2018*) oraz projekcie programu lekowego. Zgodnie z tymi zapisami populację docelową stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, w stanie sprawności 0-2 wg ECOG. Chorzy na ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinni być uprzednio leczeni przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR/ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji. Początkowym leczeniem z wyboru w przypadku chorych na ALL Ph+ jest zastosowanie TKI. Ponieważ dasa-

tytib (II generacja) zgodnie z kryteriami rejestracyjnymi oraz refundacyjnymi w polskich warunkach może być stosowany dopiero w kolejnej linii leczenia (po imatynibie – I generacja), warunek zastosowania przynajmniej jednego TKI II lub III generacji wiąże się z koniecznością użycia przynajmniej dwóch TKI.

Oceniana interwencja

Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD22, które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrazidem *N*-acetylo-gammakalicheamycyny. Inotuzumab ozogamycyny swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD22. Mechanizm działania leku wynika z wiązania się koniugatu lek-przeciwciało z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję CD22, aktywacji cząsteczki, która wywołuje pęknięcie dwuniciowego DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki.

Dobór komparatorów

Uwzględniając zalecenia ekspertów towarzystw naukowych jako podstawowy komparator dla ocenianej interwencji uznano standardową chemioterapię. Ze względu na brak powszechnie obowiązującego schematu chemioterapeutycznego obowiązującego we wszystkich regionach jako komparator należy uznać leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu w Polsce. W warunkach polskich leczenie opiera się na protokole PALG-ALL7. Ponadto, blinatumomab zostanie uznany za komparator dodatkowy pomimo braku refundacji w warunkach

polskich, ze względu na możliwość wykonania porównania pośredniego, pozytywną opinię AOTMiT i możliwą refundację w najbliższym czasie.

Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne kliniczne punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia. Tradycyjnie ocena terapii onkologicznych uwzględnia wskaźniki odpowiedzi długoterminowej takie jak przeżycie całkowite oraz czas do progresji. Po uwzględnieniu wytycznych opublikowanych przez EMA oraz FDA, analizowane zostaną poniższe punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)
- przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression free survival*)
- remisja całkowita (CR, z ang. *complete remission*; z pełną odnową hematologiczną) lub remisja całkowita z niepełną odnową hematologiczną (CRi)
- czas trwania remisji całkowitej (DOR, z ang. *duration of remission*)
- remisja całkowita (CR/CRi) z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MDR-)
- odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii
- jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta
- bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące AEs, ciężkie AEs, zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne).

Zakres analiz

Wszystkie analizy powinny zostać przygotowane z uwzględnieniem zapisów Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” oraz wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0).

Analiza kliniczna

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inotuzumabu ozogamycyny w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, przeprowadzona analiza kliniczna powinna być zgodna z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0. W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych należy wykonać przegląd systematyczny, oparty na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS (P – populacja, I – interwencja, C – komparatory, O – punkty końcowe / miara wyniku):

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, w stanie sprawności 0-2 wg

ECOG, z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia – w tym drugim przypadku wymagano, by chorzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) II lub III generacji (w przypadku badań bez randomizacji dopuszczano spełnienie zapisów rejestracyjnych w przypadku chorych na ALL Ph+, czyli wcześniejsze zastosowanie co najmniej jednego TKI, jak również włączano takie badania uwzględniające populacje w szerszym zakresie sprawności);

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – inotuzumab ozogamycyny (InO) w zalecanym schemacie dawkowania;
- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – standardowe protokoły chemioterapii (SOC) lub dodatkowo blinatumomab (Blin);
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*):**
 - przeżycie całkowite
 - przeżycie bez progresji
 - remisja całkowita z pełną odnową hematologiczną lub remisja całkowita z niepełną odnową hematologiczną
 - czas trwania remisji całkowitej (DOR)
 - remisja całkowita (CR/CRi) z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MDR-)
 - odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii
 - jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta
 - bezpieczeństwo terapii.

Celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator z blinatumomabem przegląd systematyczny powinien objąć także próby z randomizacją dla tego leku w docelowej populacji chorych.

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Besponsa należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej ujawniają się w ciągu całego życia chorych (AOTMiT 2016). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi interwencjami komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Besponsa w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia inotuzumabem ozogamycyny jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Besponsa w wykazie leków refundowanych stosowanych we wnioskowanym programie lekowym.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania inotuzumabu ozogamycyny stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (R/R ALL, z ang. *relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, z ang. *tyrosine kinase inhibitor*) BCR/ABL II lub III generacji.

W 2013 roku COMP (z ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) uznał inotuzumab ozogamycyny lekiem sierocym (COMP 2013).

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C.91)

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL/LBL, z ang. *acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma*) jest określana mianem nowotworu wywodzącego się z komórek prekursorowych limfocytów B lub T. Cechuje się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, z ang. *World Health Organization*) z 2008 roku, z rewizją w 2016 roku, ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, z ang. *lymphoblastic lymphoma*) są uważane za tę samą jednostkę chorobową (Giebel 2013, Hołowiecki 2018).

Ostra białaczka limfoblastyczna jest jednostką chorobową widniejącą na listach chorób rzadkich (Orphanet 2017).

Wyróżnia się ALL/LBL z linii limfocytów B i T, a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji (9;22) zwanej chromosomem

Philadelphia, której odpowiada obecność fuzji genów *BCR-ABL*. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-) (Giebel 2013).

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej (AML) nie ma jednoznacznej definicji podziału wynikającego z różnic w zakresie rokowania. Klasyfikacja WHO 2016 proponuje uznanie obecności 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania ALL, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się 25%. Postacie ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi są zdefiniowane indywidualnie (Hołowiecki 2018).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej określone jest kodem C91.0, które znajduje się w podgrupie białaczek limfatycznych oznaczonych kodem C91 (ICD-10 2008). Tabela 1 stanowi zestawienie rozpoznań wraz z odpowiadającymi kodami ICD-10 należącymi do klasyfikacji C91.

Tabela 1. Podział białaczki limfatycznej wg klasyfikacji ICD-10 (ICD-10 2008).

ICD-10	Rozpoznanie
C91	Białaczka limfatyczna
C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
C91.1	Przewlekła białaczka limfocytowa
C91.2	Podostra białaczka limfocytowa
C91.3	Białaczka promielocytarna
C91.4	Białaczka włochatokomórkowa
C91.5	Białaczka dorosłych z komórek T
C91.7	Inna białaczka limfatyczna
C91.9	Białaczka limfatyczna, nieokreślona

Podział wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku po aktualizacji w 2016 roku opiera się na ontogenezie i cechach biologicznych komórek. Ostre białaczki limfoblastyczne są ujęte wspólnie z chłoniakami limfoblastycznymi w jedną grupę zdefiniowaną jako „nowotwory z progenitorów układu limfocytowego” uwzględniającą postaci z linii B i T (*Hołowiecki 2018*). Klasyfikacja nowotworów z prekursorów limfocytów wg WHO (2016):

- ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z linii B, nieokreślony;
- ostre białaczki / chłoniaki limfoblastyczne z linii B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi:
 - ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(9; 22) (q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
 - ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(v;11q23.3); z rearanżacjami *KMT2A* (MLL);
 - ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(12;21) (p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*;
 - ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z hiperdiploidią;
 - ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z hipodiploidią;
 - ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(5;14) (q31.1;q32.3); *IL3-IGH*;
 - ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(1;19) (q23;1332); *TCF3-PBX1*;
 - ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B, podobna do *BCR-ABL1+* (uwzględniona prowizorycznie);
 - ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z *iAMP21* (uwzględniona prowizorycznie);
- ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z linii T:
 - ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z wczesnych prekursorów komórek T (uwzględniona prowizorycznie);
- ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z linii NK (uwzględniona prowizorycznie) (*Hołowiecki 2018*).

Ze względu na charakter schorzenia, ALL jest nowotworem od początku rozsianym. Z tego powodu systemy stopniowania choroby używane do klasyfikacji w przypadku guzów litych, nie są w tej jednostce chorobowej pomocne (*Bassan 2004*).

W niniejszym dokumencie docelową populację dla ocenianej interwencji stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. Pomimo istotnej poprawy w zakresie wskaźników remisji choroby, około 10% dorosłych pacjentów z ALL jest opornych na leczenie indukcyjne, a u ponad 50% chorych, u których uzyskano remisję całkowitą ostatecznie dojdzie do na-

wrotu schorzenia (Ronson 2016). Według zaleceń *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* (PTOK) całkowita remisja choroby jest definiowana jako:

- $\leq 5\%$ komórek blastycznych w cytologicznej ocenie szpiku kostnego;
- brak komórek blastycznych we krwi obwodowej;
- brak nacieków narządowych;
- cechy regeneracji hematopoezy w morfologii krwi (neutrofile $> 1 \times 10^9/l$, płytki krwi $> 100 \times 10^9/l$) (Giebel 2013).

Standardowo ocena remisji na podstawie powyższych kryteriów powinna zostać uzupełniona o czulsze badania oceniające chorobę resztkową (MRD, z ang. *minimal residua disease*) metodą cytometrii przepływowej, jak również ilościową metodą reakcji łańcuchowej polimerazy. Za remisję uznaje się stan, gdy w szpiku nie stwierdza się obecności charakterystycznych dla nowotworu fuzji genowych lub klonalnych rearanżacji genów łańcuchów immunoglobulin (Giebel 2013). Powszechnie uznaje się MRD za taki poziom komórek nowotworowych, który nie jest wykrywany tradycyjnymi technikami cytomorfologicznymi. Obecność choroby resztkowej po zastosowaniu chemioterapii stanowi najważniejszy, negatywny czynnik prognostyczny i świadczy o oporności na leczenie. Za chorobę resztkową uznaje się obecność przetrwałych komórek nowotworowych w szpiku na poziomie $\geq 1 \times 10^{-3}$ po indukcji terapii oraz $\geq 5 \times 10^{-4}$ po wczesnej konsolidacji. Powyższe wartości wynikają z czułości wykrywania komórek przez stosowane metody detekcji (Jabbour 2015). Tabela 2 przedstawia definicję odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny choroby resztkowej.

Tabela 2. Parametry odpowiedzi na leczenie na podstawie MRD (Hoalzer 2015).

Odpowiedź na leczenie	Definicja
całkowita (hematologiczna) remisja	brak komórek białaczkowych w mikroskopie świetlnym ($< 5\%$ blastów w szpiku kostnym)
całkowita molekularna remisja MRD (-)	całkowita remisja, brak choroby resztkowej, $\leq 0,01\% = \leq 1$ komórek blastycznych na 10 000
niepowodzenie molekularne MRD (+)	całkowita hematologiczna remisja, brak molekularnej remisji choroby, całkowita remisja $> 0,01\%$
nawrót molekularny MRD (+)	pacjenci w remisji całkowitej, osiągnęli wcześniejszą całkowitą remisję molekularną, $< 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym
nawrót hematologiczny	$> 5\%$ komórek białaczkowych w szpiku kostnym/krwii obwodowej

2.2 Etiologia i patofizjologia

Genetyka

Etiologia ostrych białaczek jest nieznaną. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ALL u bliźnięt jednojajowych, co sugeruje wpływ czynników genetycznych na rozwój choroby. W prawidłowych warunkach wszystkie komórki pluripotencjalne w szpiku kostnym dzielą się na dwie linie komórkowe: mieloidalną i limfoidalną. Przyczyną patogenetyczną ALL/LBL są mutacje powstające na wczesnych etapach różnicowania się linii limfoidalnej (limfoblastów). Efektem mutacji jest zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja komórek. Wraz z rozwojem patologicznego procesu dochodzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania nieprawidłowych limfoblastów do krwi obwodowej. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie będzie decydowało o obrazie klinicznym. W przypadku limfocytów T miejsce dojrzewania stanowi grasicca, która w związku z tym może stać się punktem wyjścia nowotworu. W początkowej fazie choroby często stwierdza się w tym przypadku zajęcie śródpiersia (*Giebel 2013, Rose-Inman 2014*). Nawrotność choroby nie jest związana ze specyficznymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi (*Zhou 2012*).

Uważa się, że nieprawidłowa proliferacja linii limfoidalnej jest wynikiem współwystępowania zaburzeń genetycznych i wpływu czynników środowiskowych. Zidentyfikowano polimorfizmy nukleotydowe, które predysponują do rozwoju ALL np. mutacje genów *ARID5B* i *IKZF*. Ponadto, udowodniono, że niektóre zaburzenia chromosomalne są związane z częstszym występowaniem ALL. Wśród zespołów wymieniana się zespół Downa, zespół Beckwith-Wiedmana, neurofibromatoza i zespół Schwachmana. W szczególności zespół Downa wiąże się z prawie 20-krotnym zwiększeniem częstości występowania schorzenia. Narażenie na szkodliwe substancje chemiczne, w szczególności benzen i tlenek, etylenu ma udowodniony wpływ na zwiększone ryzyko wystąpienia ALL (*Bassan 2004, Guenova 2013*).

Czynniki środowiskowe

Wśród innych czynników mogących mieć wpływ na rozwój ALL zalicza się także wcześniejszą ekspozycję na promieniowanie jonizujące. Patofizjologię rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej badano również pod kątem związku przyczynowo-skutkowego z wcześniejszą infekcją wirusową. W szczególności zwrócono uwagę na grypę, ospę wietrzną, odrę i świnkę, jednak doniesienia naukowe nie są jednoznaczne. Zakażenie wirusem EBV jest związane z częstszym występowaniem białaczki z komórek B, jednak wielu autorów poddaje tę zależność pod wątpliwość. Na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów limfatycznych narażeni są również chorzy z niedoborami immunologicznymi. Wśród chorób szcze-

gólnie predysponujących wyróżnia się ciężki, złożony niedobór odporności (SCID, z ang. *severe combined immunodeficiency*), agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X, zespół Wiskott-Aldricha oraz przewlekłe przyjmowanie leków immunosupresyjnych (Guenova 2013).

Chromosom Philadelphia

Wśród chorych z ALL wyróżnia się subpopulację cechującą się obecnością chromosomu Philadelphia wynikającym z nieprawidłowości cytogenetycznej w postaci translokacji pomiędzy onkogenem *ABL-1* na długim ramieniu chromosomu 9 oraz *BCR* na długim ramieniu chromosomu 22 doprowadzając do fuzji genów *BCR-ABL*. Częstość występowania przypadłości wzrasta wraz z wiekiem pojawiając się u ponad połowy pacjentów po 50 roku życia (Liu-Dumlao 2012).

2.3 Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej jest wykazanie nacieku limfoblastów w szpiku i krwi. Ocena cytologiczna krwi i szpiku nie pozwala na jednoznaczne określenie pochodzenia komórek blastycznych, z tego względu konieczne jest potwierdzenie wyniku za pomocą badania immunofenotypowego z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Przeprowadzenie powyższej diagnostyki umożliwia ponadto określenie podtypu immunologicznego choroby oraz identyfikację aberrantnych fenotypów służących do monitorowania stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD). Badania cytogenetyczne i molekularne służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph(+). Wykrycie genu *BCR-ABL* oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego (TCR, z ang. *T-cell receptor*) pozwalają na monitorowanie MRD (Giebel 2013).

W badaniu krwi obwodowej w podtypie pro-B u około 25% chorych występuje **leukocytoza >100 000/μl**; w niektórych postaciach, szczególnie we wczesnej fazie, może występować również naciek w szpiku kostnym z silnymi bólami i leukopenią krwi obwodowej. Zwykle badania laboratoryjne wykazują również **niedokrwistość**, **neutropenię** oraz **małopłytkowość**. W rozmazie krwi widoczne limfoblasty małej lub średniej wielkości z cytoplazmą niezbyt obfitą, zasadochłonna, bez ziarnistości z jądrem o zwartej strukturze. Wyniki barwienia na mieloperoksydazę (MPO) i ciała tłuszczowe są ujemne, a u 50% pacjentów obecna jest gruboziarnista lub blokowa reakcja PAS (Hołowicki 2018).

Znaczenie rozstrzygające dla różnicowania z innymi białaczkami ma badanie immunofenotypu komórek krwi lub szpiku. Analiza cech fenotypowych komórek nowotworowych jest pomocna w określeniu

rokowania oraz identyfikacji aberracji służących monitorowaniu MRD w trakcie leczenia. Do rozpoznania wymagana jest obecność w cytoplazmie lub błonie komórkowej ≥ 2 antygenów specyficznych liniowo. Tabela 3 i Tabela 4 przedstawiają antygeny charakterystyczne dla ALL z linii komórek B (Hołowiecki 2018) oraz immunologiczną klasyfikację ALL/LBL z względną częstością występowania (Giebel 2013).

Tabela 3. Antygeny linii komórkowych mające znaczenie w diagnostyce ostrych białaczek (Hołowiecki 2018).

Linia komórkowa	Antygeny restrykcyjne		Antygeny dodatkowe
	Silna ekspresja CD19+	Słaba ekspresja CD19+	
	Silna ekspresja 1 z:	Silna ekspresja ≥ 2 z:	
Linia limfocytu B (B-ALL)	CD79a cyCD22 CD10	lub CD79a cyCD22 CD10	cyTdT, CD20, HLA-DR, cy μ , sIg

Tabela 4. Immunologiczna klasyfikacja ALL/LBL (Giebel 2013).

Podtyp	Cechy fenotypowe	Względna częstość występowania
ALL z komórek B	CD19+ i CD79a+ i/lub cyCD22+	74%
- pro-B	CD91+ , CD79a+, CD10- , CD22+, HLA-Dr+, TdT+	11%
- common	CD10+ , CD19+ , CD79a+, CD22+, HLA-Dr+, TdT+	50%
- pre-B	cyIgM , CD10\pm , fCD19+, CD79a+, CD22+, HLA-Dr+, TdT+	9%
ALL z komórek T	cyCD3+ i CD7+	26%
- pro-T	CD2- , CD1a- , cyCD3+ , CD7+, CD34+/- , CD4-, CD8-	6%
- pre-T	CD1a- , cyCD3+ , CD7+, CD2+/- , CD34+/-, CD4- , CD8-	
- korowoty T	CD2a+ , sCD3\pm , CD7+, CD2+, CD5+, cyCD3+, CD34-, CD4+, CD8+	13%
- dojrzały T	CD1a- , sCD3+ , CD7+, CD2+, CD5+, cyCD3+, CD34-, CD4+/CD8- lub CD4-/CD8+	7%

Komórki białaczkowe charakteryzują się różnorodną ekspresją poszczególnych antygenów różnicowania powierzchniowego CD (z ang. *cluster of differentiation*). CD22 stanowi glikoproteinę powierzchniową komórek B o masie 140 kDa. Wg doniesień naukowych CD22 można stwierdzić u ponad 90% pacjentów z B-ALL (Kantarjian 2016, Sarma 2015). Obecność tego antygeny umożliwia prowadzenie terapii celowanych. Powszechnie stosowany próg kwalifikujący do leczenia anty-CD22 to stwierdzenie ekspresji antygeny na poziomie co najmniej 20-30% komórek nowotworowych (Shah 2015).

Badania cytogenetyczne i molekularne u większości chorych wykazują zaburzenia kariotypu limfoblastów w postaci zmian ilości chromosomów i zmian strukturalnych (translokacje, inwersje i delecje). Powtarzające się zmiany cytogenetyczne i molekularne, stały się podstawą klasyfikacji WHO oraz wpływają na rokowanie (Hołowiecki 2018).

Badania molekularne wykazują u pacjentów z chromosomem Ph(+) obecność onkogenu *BCR-ABL* z transkryptem p190 lub p210. Wykrycie tego transkryptu metodą RT-PCR należy wykonać u wszystkich chorych, ponieważ jest to ważny element przy wyborze właściwego leczenia. Obecność mutacji *IKZF1* pogarsza rokowanie (Hołowiecki 2018).

Tabela 5 stanowi podsumowanie badań laboratoryjnych i obrazowych, które są wymagane do prawidłowego rozpoznania ALL/LBL (Giebel 2013).

Tabela 5. Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny zaawansowania choroby oraz stanu klinicznego chorych na ALL/LBL (Giebel 2013).

Badania ukierunkowane na ustalenie rozpoznania	Możliwe nieprawidłowości
morfologia krwi z rozmazem ocenianym mikroskopowo	leukocytoza lub leukopenia neutropenia niedokrwistość małopłytkowość obecność komórek blastycznych w rozmazie
biopsja aspiracyjna szpiku z oceną cytologiczną, immunofenotypową, cytogenetyczną i molekularną (obowiązkowo badanie z kierunku obecności transkryptu <i>BCR-ABL</i>)	naciek komórek blastycznych fenotyp typowy dla komórek prekursorowych limfocytów obecność aberracji chromosomowych obecność charakterystycznych fuzji genowych
badanie histopatologiczne zajętych narządów (w przypadku braku zajęcia szpiku)	naciek komórkami blastycznymi o fenotypie typowym dla komórek prekursorowych limfocytów
Ocena zaawansowania choroby	Możliwe nieprawidłowości
zdjęcie RTG klatki piersiowej*	poszerzenie cienia śródpiersia
badanie USG jamy brzusznej*	splenomegalia hepatomegalia limfadenopatia brzuszna
badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną [^]	pleocytoza z obecnością komórek blastycznych
Ocena stanu klinicznego przed rozpoczęciem terapii	
badania biochemiczne krwi: próby wątrobowe, kreatynina, elektrolity, LDH badanie układu krzepnięcia krwi grupa krwi badania wirusologiczne: antygen HBs, przeciwciała anty-HCV, przeciwciała anty-HIV badanie EKG	

* przy stwierdzeniu nieprawidłowości celowe wykonanie tomografii komputerowej;

[^] przy występowaniu objawów neurologicznych celowe uzupełnienie o badanie obrazowe mózgu z użyciem jądrowego rezonansu magnetycznego.

Ostrą białaczkę limfoblastyczną należy różnicować z ostrą białaczką szpikową (AML, z ang. *acute myeloid leukemia*) i przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, z ang. *chronic lymphocytic leukemia*), czemu służą badania cytologiczne i immunofenotypowe (Giebel 2013).

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Ostra białaczka limfoblastyczna jest schorzeniem najczęściej występującym w okresie dziecięcym cechując się dużą szansą na wyleczenie. Prognoza u dorosłych chorych jest gorsza pomimo wysokiego wskaźnika remisji choroby przy współczesnych schematach chemioterapeutycznych. Ta rozbieżność pomiędzy dziećmi a dorosłymi wynika z różnic genomowych oraz gorszej tolerancji wydłużonej, intensywnej chemioterapii przez dorosłych (Tvito 2017).

W fazie początkowej mogą występować tylko nieprawidłowości w zakresie badań laboratoryjnych krwi obwodowej (leukocytoza lub leukopenia). W okresie zaawansowanym mogą pojawić się powikłania krwotoczne, septyczne lub związane z lokalizacją nacieków w OUN, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia mogą być przyczyną zgonu w krótkim czasie (Hołowiecki 2018).

Ważnym elementem oceny rokowania w ALL jest ocena odpowiedzi na leczenie w postaci obecności **choroby resztkowej** (MRD), której brak odzwierciedla wrażliwość na chemioterapię i jest aktualnie uznawana za najistotniejszy czynnik prognostyczny służący do wyznaczania dalszego planu leczenia po etapie indukcji i konsolidacji. Oczekiwany odsetek MRD w szpiku wskazujący na pozytywny efekt leczenia to $<10^{-3}$ po pierwszym leczeniu indukującym oraz $<10^{-4}$ po konsolidacji. Niespełnienie tego kryterium kwalifikuje chorego do grupy wysokiego ryzyka (Hołowiecki 2018).

Jednymi z najważniejszych czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej są **wiek** oraz **całkowity poziom białych krwinek** lub **blastów we krwi obwodowej**. Nie istnieje wyraźna granica wiekowa związana z gorszym rokowaniem. Uważa się, że wyższy wiek jest związany z gorszą prognozą. Pacjenci w wieku 50-60 lat w wielu badaniach klinicznych prezentowali się jako grupa o gorszym rokowaniu z niskim prawdopodobieństwem przeżycia 3 lat (około 20%). W latach 2000-2005 u pacjentów w wieku <30 lat wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosił 54%, 30-44 lat: 35%, 45-60: 24%, a >60 r.ż. około 13% (Hołowiecki 2018). Uważa się, że może to wynikać z gorszej tolerancji intensywnej terapii ALL. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS, z ang. *disease free survival*) również różni się w zależności od wieku chorego. Po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35-

60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20% (Giebel 2013). 5-letnie przeżycie chorych z nawrotową i oporną na leczenie ALL wiąże się z całkowitym przeżyciem na poziomie 10% (Tvito 2017).

Stwierdzono, że wśród młodzieży i młodych dorosłych (AYA, z ang. *adolescents and young adults*) z rozpoznaniem ALL częściej odnotowuje się nawroty choroby oraz krótsze przeżycie całkowite. Pięcioletni okres bez nawrotów choroby wśród populacji AYA waha się od 34-74% w zależności od zastosowanego protokołu leczenia. Wskaźnik remisji ALL wśród młodzieży i młodych dorosłych oszacowano na ponad 70% (Vallacha 2018).

Udowodniono, że wysoki poziom komórek białaczkowych świadczący o dużej masie guza odpowiada za złe rokowanie. Zaleca się przeprowadzanie analizy poziomu białych krwinek (nie samych form blastycznych) ze względu na trudności dyskryminacji tylko atypowych komórek (Bassan 2004).

Ponadto, ważnym czynnikiem rokowniczym jest **wrażliwość na leczenie chemioradioterapią**. Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź w ciągu około 4-5 tygodni i/lub wykazujący powolną redukcję blastów z krwi obwodowej i szpiku kostnego lub cechujący się słabą odpowiedzią na prednizon, osiągają lepsze wyniki terapeutyczne niż chorzy, którzy wymagają dodatkowego leczenia. Odbudowa poziomu płytek krwi trwająca około 60 dni może stanowić kolejny pozytywny marker prognostyczny (Bassan 2004). Udowodniono, że wśród pacjentów, u których na początku leczenia chemioterapią stwierdzano poziom $WBC < 0,4 \times 10^9/l$ w momencie rozpoczęcia terapii odnotowano istotnie dłuższy czas bez nawrotu choroby i przeżycie całkowite. Prawdopodobne wyjaśnienie zjawiska leukopenii indukowanej chemioterapią może wynikać z faktu, że brak leukopenii świadczy o nieskuteczności podawanych leków cytotoksycznych. Pacjenci, u których stwierdzono słabą toksyczość hematologiczną prawdopodobnie osiągnęli niskie stężenie leku cytotoksycznego z powodu zwiększonego metabolizmu i eliminacji substancji. Z powyższego powodu toksyczość hematologiczna po zastosowaniu leczenia korelują z prognozą ALL (Xing 2018).

Wśród **zaburzeń genetycznych** znaczenie rokownicze ma rozpoznanie ALL z t(9;22) *BCR-ABL* (ALL Ph+), w której konieczne jest zastosowanie leczenia z TKI (inhibitorami kinaz tyrozynowych). Większość postaci ALL Ph(-) jest podatna na polichemioterapię, a odpowiedź jest zależna od dawek leków. Ze względu na powyższe, rokowanie w tym typie nowotworu zależy od masy początkowej guza i możliwości odpowiedniego eskalowania dawek leków (Hołowiecki 2018). Lepsze wyniki leczenia można uzyskać u pacjentów z B-ALL Ph (-). ALL Ph(+) rokuje gorzej, a wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych wynosi

około 0-15%. Obecność chromosomu Philadelphia może skutkować lepszą odpowiedzią na fazę indukcji terapii jednak jest niezmiennie związana z nawrotami choroby i częstymi zgonami w ciągu roku od postawienia diagnozy. Ponadto, niekorzystna prognoza wiąże się z linią ALL pro-B z mutacją t(4;11), która wymaga bardziej intensywnego leczenia opartego na wysokich dawkach chemioterapeutyków (Bassan 2004).

Wyjątkowo ważnym czynnikiem prognostycznym ALL jest kariotyp. W białaczce z komórek B zmiany del(12p) oraz t(12p)/t(12;21) są związane z lepszą prognozą dla chorych, jednak stosunkowo rzadko spotyka się te mutacje wśród pacjentów dorosłych. W Tabeli 6 i Tabeli 7 podsumowano niekorzystne czynniki rokownicze w ALL oraz wpływ poszczególnych mutacji chromosomowych na rokowanie (Hołowiecki 2018, Bassan 2004)

Tabela 6. Czynniki niekorzystnego rokowania w ALL (Hołowiecki 2018).

Czynnik	Niekorzystne rokowanie
Wiek	ryzyko rośnie w przedziałach 40-55 lat, 55-65 lat i > 65 lat
Stan sprawności	ECOG >1
Leukocytoza przy rozpoznaniu	>30 000 μ l
Immunofenotyp	pro-B, pro-T, pre-T, ALL z dojrzałych komórek T
Cytogenetyka	chromosom Philadelphia (ph+), t(4;11), vt(1;19), hipodiploidia (30-39 chromosomów), -7, del(17p), zmiany złożone kariotypu (>5)
Czynniki molekularne w B-ALL	BCR-ABL, rearanżacje KMT2A (MLL), TCF3-PBX1 (E2A-PBX1), „ALL podobna do ALL Ph(+)” (delecje IKZF1, nadekspresja CRLF2, mutacje JAK2, ABL1, PDGFRB),
Wrażliwość na GKS	mała wrażliwość na GKS (leukocytoza >1 G/l po przedleczeniu)
Blastoza	blastoza w szpiku po 8-15 dniach leczenia >5%
Choroba resztkowa	obecna po indukcji

Tabela 7. Rokowanie ALL u dorosłych w zależności od obecności mutacji chromosomowych (Bassan 2004).

Prognoza	Korzystna	Umiarkowana	Umiarkowana (niekorzystna)	Niekorzystna
Mutacja chromosomowa	del(12p), t(12p), wysoka hiperploidia, t(10;14), t(14q11-q13)	prawidłowa, inne korzystne lub niekorzystne mutacje	t(1;19), abn(9p), del(6q)	T(9;22), t(4;11), -7, +8, abn(11q23), hipodiploidia

Postępowaniem u chorych z ALL Ph(+) po uzyskaniu pierwszej całkowitej odpowiedzi na leczenie jest wykonanie allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych. Powyższa metoda obarczona jest jednak istotnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem oraz śmiertelnością (Liu-Dumlao 2012). Odsetek przeżyć wśród pacjentów po nawrocie choroby, u których przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, z ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) wynosi około 18%, jednak chorzy, u których szybko doszło do nawrotu choroby (< 12-18 miesięcy) mają niskie szanse na przeżycie długoterminowe i są właściwymi kandydatami do terapii eksperymentalnych z nowymi lekami (Bassan 2011).

Nieleczona ALL doprowadza do zgonu w ciągu kilku dni lub tygodni w zależności od stopnia niewydolności szpiku kostnego, cytopenii i powikłań wynikających z krążących blastów. ALL doprowadza do infekcji i krwotoków, rozprzestrzeniając się także na struktury ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku pacjentów leczonych, u 70-85% pacjentów można uzyskać całkowitą odpowiedź na terapię (Bassan 2004).

W celu oceny sprawności pacjentów chorych na ALL stosuje się skalę ECOG (z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Tabela 8. Skala sprawności wg ECOG (Krzakowski 2018).

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

2.5 Obraz kliniczny

Objawy ostrej białaczki limfoblastycznej mają agresywny charakter i ujawniają się w krótkim czasie. Pierwotnie obraz kliniczny wynika z efektu rozrostu populacji komórkowej w szpiku kostnym, a wtórnie z uszkodzenia narządów i zaburzeń metabolicznych. Szpik kostny najczęściej jest zajęty w ponad 90% przez komórki blastyczne (Bassan 2004).

Początkowo zaobserwowane objawy są najczęściej związane z **anemią**. U chorego można stwierdzić bladość, zmęczenie, brak tolerancji wysiłku fizycznego, tachykardię, duszność. Dodatkowo, jednym z pierwszych objawów choroby są zmiany związane z **trombocytopenią**, jak np. wybroczyny na skórze, łatwe siniaczenie, krwiaki, krwawienie z błon śluzowych. Trzecim elementem typowej triady objawów pacjentów z ALL są konsekwencje **neutropenii**, które doprowadzają do częstych zakażeń, występowania wysokiej gorączki oraz owrzodzeń błon śluzowych. Częściej wśród chorych spotyka się wychudzenie niż nadmierną masę ciała. Wśród nierzadko spotykanych dolegliwości występujących u pacjentów można stwierdzić ból kości dotyczący głównie kości długich i znacznie utrudniający ruchomość. Pojawienie się tego objawu może sugerować zajęcie okostnej, złamanie kości lub poszerzenie jamy szpikowej przez limfoblasty (*Hamid 2013*).

U około 10% chorych może dojść do wystąpienia objawów z ośrodkowego układu nerwowego, częściej obserwuje się je u chorych z B-ALL niż T-ALL. Stwierdzenie takich zmian w OUN może nie dawać żadnych objawów lub prowadzić do manifestacji ciasnoty wewnątrzczaszkowej z pojawieniem się bólów głowy, wymiotów i obrzęku płamki żółtej. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego może doprowadzić do wystąpienia krwawienia w tej okolicy. Krwawienia razem z infekcjami OUN są odpowiedzialne za około 80% zgonów pacjentów z ALL (*Hamid 2013*).

Najczęściej jednak podejrzenie ALL wysnuwa się na podstawie nieprawidłowych wyników badań krwi obwodowej. Oprócz pancytopenii stwierdza się hiperleukocytozę z obecnością komórek blastycznych w rozmazie. Podwyższony poziom leukocytów może w niektórych przypadkach doprowadzać do leukostazy. Rzadziej łączna liczba leukocytów mieści się w granicach normy lub jest obniżona (postać aleukemiczna). Często można zaobserwować zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, z ang. *lactate dehydrogenase*) we krwi (*Giebel 2013*). W momencie diagnozy może występować ciężka anemia (28% pacjentów) manifestująca się poziomem hemoglobiny < 8 g/dl. Wśród innych zaburzeń laboratoryjnych wyróżnia się granulcytopenię, trombocytopenię i blasty w krwi obwodowej (*Bassan 2004*). Badanie cytologiczne szpiku ujawnia zwiększony odsetek komórek blastycznych, u ponad 90% chorych można potwierdzić rozpoznanie na podstawie tego badania. Naciek <50% jest bardzo rzadki. Niektórzy autorzy uznają, że granicą pomiędzy schorzeniami jest oszacowanie poziomu blastów w szpiku kostnym na poziomie 25% (*Giebel 2013, Hamid 2013*).

W ALL można spotkać także nieprawidłowe funkcjonowanie nerek, które często współistnieje z hiperurykemią, w szczególności u pacjentów z szybko proliferującą B-ALL. Wysoki poziom kreatyniny i kwasu

moczowego u chorych podczas chemioterapii może stanowić czynnik ryzyka wystąpienia objawów ostrego zespołu lizy guza (*Bassan 2004*).

Podsumowanie obrazu klinicznego pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9. Obraz kliniczny pacjentów z ALL (*Giebel 2013, ELN 2006*).

Objawy ogólne	Objawy wynikające z rozrostu blastów w szpiku kostnym	Objawy wynikające z uszkodzenia narządów
gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość, utrata apetytu, bóle kostno-stawowe	neutropenia (zakażenia), niedokrwistość (osłabienie, bladość), małopłytkowość (skaza krwotoczna, wybroczyny, krwawienia);	hepatomegalia, splenomegalia, limfadenopatia, objawy z OUN (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości), zajęcie śródpiersia (duszność, ZZGG), powiększenie jąder

ZZGG zespół żyły głównej górnej.

2.6 Epidemiologia

Ostra białaczka limfoblastyczna nie występuje powszechnie u dorosłych. 15% wszystkich białaczek rozpoznawanych u dorosłych stanowi ALL. Diagnoza częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet. ALL jest chorobą powszechnie występującą u dzieci, stanowiąc w przybliżeniu 30% wszystkich nowotworów i 80% białaczek (*Bassan 2004*).

Świat

Zapadalność roczną szacuje się na 1,6/100 000 w USA (*Hołowiecki 2018*). Odnotowuje się około 5 970 nowych przypadków zachorowań i 1 440 zgonów rocznie (dane z 2017 roku) (*Vallacha 2018*). Mediana wieku wynosi około 14 lat, co wynika z częstego występowania choroby u dzieci, u których ALL stanowi 75% wszystkich białaczek, podczas gdy u dorosłych – 20%. Zapadalność na ALL wzrasta ponownie >55 r.ż. Postaci wywodzące się z linii B występują z podobną częstością u obu płci i częściej dotyczą osób >60 r.ż. Postać ALL z Ph(+) stanowi do 30% chorych, a zachorowalność rośnie wraz z wiekiem (*Hołowiecki 2018*).

Europa

Zapadalność roczną szacuje się na 1,3/100 000 w Europie (*Hołowiecki 2018*). Oszacowana całkowita zachorowalność na ALL w Europie cechuje się istotnym wahaniami wskaźnika w zależności od wieku. W przedziale wiekowym 45-54 lat współczynnik zachorowalności wynosi 0,53:100 000, wśród chorych w wieku 55-74 lat: 1,0:100 000, a wśród pacjentów w wieku 75-99 lat osiągnął największą wartość

wynoszącą 1,45:100 000 (*ESMO 2016*). Wskaźnik chorobowości na ALL w Europie wynosił 38:100 000. Szacuje się, że każdego roku w obrębie krajów europejskich diagnozuje się około 10 000 nowych przypadków schorzenia. Wskaźnik przeżycia 5-letniego wśród chorych zdiagnozowanych w latach 1990-1994 wynosił 24% (25% dla mężczyzn i 23% dla kobiet) (*Bassan 2004*).

Polska

W latach 2004-2010 zgłoszono do rejestru 643 zachorowań na ostrą białaczkę. Rozpoznanie ALL ustalano średnio u 105 osób rocznie (zakres: 75-130, mediana: 105). Białaczki te stanowią <20% wszystkich zgłoszonych zachorowań. U większości chorych rozpoznaje się ALL z linii komórek B. 70-80% pacjentów to chorzy >60 r.ż. (*Seferyńska 2014*). Umieralność na białaczkę limfatyczną w Polsce stanowi około 1,3% zgonów nowotworowych (*KRN 2018*). Zachorowalność i umieralność na białaczkę limfatyczną na przełomie lat 1990-2015 wśród kobiet i mężczyzn przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10. Zachorowalność i umieralność na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2015 (*KRN 2018*).

Rok	Zachorowalność			Umieralność		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standardowy	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standardowy
mężczyźni						
1990	414	2,2	2,2	544	2,9	2,8
1995	604	3,2	3,0	488	2,6	2,4
2000	667	3,6	3,3	544	2,9	2,4
2005	822	4,5	3,9	630	3,4	2,6
2010	904	4,8	4,1	689	3,7	2,5
2015	1066	5,7	4,1	721	3,9	2,3
kobiety						
1990	267	1,4	1,2	331	1,69	1,21
1995	429	2,2	1,8	371	1,87	1,24
2000	570	2,9	2,3	434	2,18	1,34
2005	623	3,2	2,4	493	2,50	1,29
2010	710	3,6	2,4	527	2,65	1,22

2015	817	4,1	2,99	558	2,8	1,1
------	-----	-----	------	-----	-----	-----

Tabela 11 przedstawia ilość dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.), którym w latach 2012-2016 postawiono rozpoznanie ICD-10 C91.0 *ostra białaczka limfoblastyczna*.

Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C 91.0 w latach 2012-2016 w Polsce (*Iclusig 2016 AWA*).

Lata	2012	2013	2014	2015	2016*
Liczba pacjentów [^]	1534	1572	1563	1536	542

[^] unikalne numery PESEL;

* dane za 2016 rok obejmują miesiące I, II.

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Leczenie ALL opiera się na intensywnej chemioterapii trwającej od 6 do 9 miesięcy z następującą mniej intensywną terapią utrzymującą remisję. Średni koszt przypadający w USA na hospitalizację jednego pacjenta z rozpoznaniem C91 w ciągu roku wzrósł z 24 197\$ w 1998r. do 37 924\$ w 2012 r. Oszacowano, że średnie koszty związane z opieką oraz miejscem leczenia wzrosły od 8 646\$ do 15 849\$ w tym samym okresie czasowym. Podobnie, koszt leczenia farmakologicznego przypadającego na jednego chorego średnio wynosił 2 790\$ w 1998 roku, a w 2012 roku wzrósł do 7 510\$. Pacjenci wysokiego ryzyka generowali 47% wyższe koszty w porównaniu z chorymi o standardowym ryzyku, potencjalnie w związku z kosztami intensywnej terapii (*Kaul 2015*).

Dane na temat obciążenia związanego z leczeniem dorosłych pacjentów z Ph(-) B-ALL R/R (z ang. *relapsed/refractory*) są ograniczone. Stwierdzono, że chorzy po nawrotach choroby lub oporności ALL na terapię ratunkowe obarczeni są wieloma hospitalizacjami. Szacuje się, że pacjenci spędzają blisko połowę swojego czasu w szpitalu w związku z podawaniem chemioterapii. Oprócz przedłużonych okresów hospitalizacji w związku ze stosowaniem leków chemioterapeutycznych, ze względu na charakter działania preparatów, chorzy dodatkowo zmagają się z istotnymi toksycznościami, które wymagają licznych wizyt lekarskich i wdrożenia leczenia. Analiza francuskich ekspertów wykazała, że częstość i długość pobytów pacjentów z ALL R/R w szpitalach wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym. Koszty związane z leczeniem podczas chemioterapii dla jednego pacjenta zostały oszacowane na ponad 68 000€, a całościowy koszt przeznaczony na jednego chorego od momentu diagnozy Ph(-) R/R ALL do zgonu przekracza 100 000€ (*Dombret 2016*).

W badaniu przeprowadzonym w szpitalu w Belgii, oceniającym koszty związane z leczeniem dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph(-) B-komórkową nawracającą lub oporną na leczenie, oszacowano średnie koszty całkowite przypadające na jednego pacjenta z uwzględnieniem wydatków wynikających z chemioterapii, HSCT, hospitalizacji oraz postępowania ambulatoryjnego. Analiza uwzględniała zarówno koszty z perspektywy płatnika jak i pacjenta (*Maertens 2017*). W poniższej tabeli (Tabela 12) przedstawiono wyniki obliczeń.

Tabela 12. Średni, całkowity koszt terapii dorosłego pacjenta z R/R ALL Ph(-) w Belgii (*Maertens 2017*).

	Perspektywa płatnika [€]	Perspektywa pacjenta [€]
Opieka ambulatoryjna	6 341	1 061
Chemioterapia	21 007	-
HSCT	26 337	516
Hospitalizacja	79 973	1 829
Suma	133 965	3 406

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na białaczkę limfatyczną stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Białaczka limfatyczna jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu białaczki limfatycznej w 2017 roku wydano 3 352 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 73 556. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2016, wzrasta każdego roku (*ZUS 2018*). Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela (Tabela 13).

Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 (*ZUS 2018*).

Rok	Absencja chorobowa [dni]	Liczba zaświadczeń lekarskich
2017	73 556	3 352
2016	78 821	3 514
2015	73 481	3 252
2014	71 870	3 165

Rok	Absencja chorobowa [dni]	Liczba zaświadczeń lekarskich
2013	62 864	2 829
2012	65 814	2 928

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2017 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C91 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 141 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 70 osób. Zanotowano, że w 2017 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem białaczki limfocytowej zostały przedstawione poniżej (Tabela 14) (ZUS 2018).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 C91 (ZUS 2018).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	141	101	39	1	70	50	20	-
2016	133	94	38	1	53	33	20	-
2015	130	91	37	2	50	34	16	-
2014	111	80	30	1	40	31	8	1
2013	91	64	26	1	46	35	11	-
2012	111	71	39	1	-	-	-	-
2011	80	58	22	-	-	-	-	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobrał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń

ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W ubiegłym roku (2017) ogółem wydano 114 pierwszorazowych i 310 ponownych orzeczeń rentownych. Wartość ta jest zbliżona do liczby orzeczeń wydawanych we wcześniejszych latach. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono poniżej (Tabela 15) (ZUS 2018).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane białaczką limfatyczną (ZUS 2018).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2017	114	87	23	4	310	241	66	3
2016	126	100	23	3	344	258	81	5
2015	138	95	42	1	342	260	78	4
2014	125	100	25	-	344	249	94	1
2013	148	106	41	1	322	247	73	2
2012	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2017	7	4	2	1	63	48	15	-
2016	12	8	2	2	88	60	24	4
2015	18	9	8	1	71	51	18	2
2014	13	9	4	-	70	48	22	-
2013	18	13	5	-	54	45	8	1
2012	12	5	7	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	18	11	7	-	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy								
2017	75	56	16	3	138	109	27	2
2016	77	63	13	1	154	122	31	1

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2015	90	67	23	-	170	135	33	2
2014	83	69	14	-	173	127	45	1
2013	96	71	24	1	167	128	38	1
2012	72	54	17	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	68	49	16	3	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy								
2017	32	27	5	-	109	84	24	1
2016	37	29	8	-	102	76	26	-
2015	30	19	11	-	101	74	27	-
2014	29	22	7	-	101	74	27	-
2013	34	22	12	-	101	74	27	-
2012	22	19	3	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	18	12	6	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem białaczki limfatycznej mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD - 10 C91 przyznano 38 osobom, w tym 18 kobietom i 20 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2016, gdzie rentę przyznano 45 osobom. W porównaniu do wcześniejszych lat w roku 2017 wydano mniej orzeczeń o przyznaniu renty socjalnej. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej (Tabela 16) (ZUS 2018).

Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C91 (ZUS 2018).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	38	20	18	-
2016	45	30	13	2
2015	54	32	22	-
2014	46	26	20	-

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2013	60	38	22	-
2012	58	30	25	3

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę S – choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupy: S01 – intensywne leczenie ostrej białaczki > 17 r.ż., S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA i S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego, na podstawie których oszacowano koszty związane z leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10 C91.0). Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach jednorodnych grup pacjentów z tytułu intensywnego leczenia ostrej białaczki > 17 r.ż. (S01) (NFZ 2017).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C91	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C91
2016	894	1035	54 709,28	169	9 245 868,00
2015	786	891	53 089,03	153	8 122 622,00
2014	803	927	49 918,35	134	6 689 059,00
2013	804	941	49 562,68	165	8 177 842,00
2012	773	886	53 660,72	160	8 585 715,00
2011	795	938	51 275,46	143	7 332 391,00
2010	815	1045	44 737,65	180	8 052 777,00
2009	1012	1446	40 706,84	231	9 403 280,00

W 2016 roku średnia wartość hospitalizacji w grupie dorosłych pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki wynosiła 54 709,28 zł. Odnotowano 169 hospitalizacji sygnowanych kodem ICD10-C.91.0 w 2016 roku. Na podstawie powyższych danych oszacowano, że całkowity koszt hospitalizacji związanych z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem ICD10-C91.0 wyniósł w 2016 roku 9 245 868 zł. Należy zwrócić uwagę, że kwota ta była wyższa w porównaniu z wcześniejszymi latami (NFZ 2017).

W tabelach poniżej przedstawiono koszty związane z przeszczepem allogenicznym wśród pacjentów z rozpoznaniem C91.0. Tabela 18 przedstawia koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w zakresie układu HLA (S22), a Tabela 19 dotyczy kosztów przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (NFZ 2017).

Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (S22) (NFZ 2017).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C91	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C91
2016	167	168	136 893,80	23	3 148 558,00
2015	163	164	138 155,90	20	2 763 118,00
2014	151	153	139 496,40	5	697 481,90
2013	146	151	144 870,00	25	3 621 749,00
2012	166	171	142 202,80	15	2 133 042,00
2011	128	128	138 839,70	24	3 332 153,00
2010	140	144	137 809,20	24	3 307 420,00
2009	70	70	133 539,40	11	1 468 934,00

W 2016 roku w ramach NFZ rozliczono 168 hospitalizacji pacjentów w związku z allogenicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w zakresie HLA (S22) o sumarycznym koszcie wynoszącym prawie 23 miliony złotych. Całkowity koszt hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD10-C.91.0 w 2016 roku wynosił ponad 3 miliony złotych. Nakłady ponoszone w zadanym przedziale czasowym przedstawiono szczegółowo w tabeli powyżej (Tabela 18) (NFZ 2017).

Tabela 19. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) (NFZ 2017).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C91	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C91
2016	451	460	274 617,70	59	16 202 442,00
2015	413	422	272 735,70	50	13 636 784,00

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C91	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C91
2014	395	400	271 608,90	60	16 296 533,00
2013	324	329	278 199,70	49	13 631 784,00
2012	257	262	276 548,40	40	11 061 938,00
2011	251	253	271 017,70	51	13 821 904,00
2010	234	238	266 173,30	62	16 502 745,00
2009	78	79	255 223,30	14	3 573 126,00

W 2016 roku w ramach NFZ rozliczono 460 hospitalizacji pacjentów z tytułu allogenicznych przeszczepów komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) o sumarycznym koszcie przekraczającym 126 milionów złotych. Całkowity koszt hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD10-C.91.0 w 2016 roku wynosił ponad 16 milionów złotych. Nakłady ponoszone w zadanym przedziale czasowym przedstawiono szczegółowo w tabeli powyżej (Tabela 19) (NFZ 2017).

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Jakość życia związana ze zdrowiem jest wielowymiarową strukturą, na którą składa się wiele domen: fizyczna, psychiczna, poznawcza, społeczna i emocjonalna. W związku z poprawą wyników leczenia onkologicznego i wydłużeniem czasu przeżycia, parametr jakości życia wynikającej ze stanu zdrowia stał się ważnym elementem oceny chorych. Badanie oceniające HRQoL (z ang. *health-related quality of life*) na podstawie uzupełnianych przez pacjentów ankiet QLQ-C30, wykazało, że dla całej grupy badanych chorych z rozpoznaniem ALL ogólny dobry stan zdrowia został określany jako względnie zachowany. Najczęściej za obniżoną jakość życia odpowiadały zaburzenia poznawcze i funkcjonowanie społeczne. Pacjenci zgłaszali zmęczenie i ból jako objawy najbardziej uciążliwe w powyższej jednostce chorobowej. Dolegliwości bólowe z reguły dotyczyły stawów i szyi/pleców. Wykazano korelację pomiędzy występowaniem dolegliwości bólowych, a czasem trwania leczenia. Najczęściej bólem objęte były stawy biodrowe, które mają tendencję do stopniowego nasilania się uszkodzenia, co tłumaczy narastający ból w tej okolicy wraz z postępowaniem choroby. Zmęczenie stanowiło także jedną z najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów i wpływało na wszystkie aspekty jakości życia. Uważa się, że może stanowić główną barierę dla chorych przed powrotem do normalnego życia po wyleczeniu. 45% pacjentów zgłaszało problemy finansowe wynikające ze stanu zdrowia, a wynik ten osiągnął

istotność statystyczną w porównaniu z populacją ogólną. Częstym objawem pojawiającym się wśród chorych z ALL, znacznie wpływającym na jakość życia, było występowanie obwodowej neuropatii dotykającej przeważnie kończyn dolnych, które w głównej mierze wynikało z zastosowanego schematu leczenia zawierającego winkrystynę. Częstość występowania objawów depresji wynosiła 15-16% i była zbliżona do wartości odnotowanej w populacji ogólnej (Liew 2013).

Ostra białaczka limfoblastyczna w większości przypadków dotyka dzieci. Młode osoby leczone chemioterapią na wczesnym etapie swojego życia mierzą się nierzadko z ciężkimi konsekwencjami terapii w dorosłym życiu. Aż 40-60% chorych doświadcza późnych efektów neurologicznych po leczeniu ALL. Przejawia się to w postaci upośledzenia umysłowego, trudności w nauce, zaburzeń psychiatrycznych oraz obniżonej jakości życia (Van der Plas 2015). W badaniu TOWER 2018 wykazano, że HRQoL utrzymuje się na stałym poziomie wśród pacjentów z R/R ALL leczonych blinatumomabem w porównaniu z pacjentami leczonymi standardową chemioterapią, u których jakość życia była niższa. W badaniu oszacowano, że czas do pogorszenia jakości życia w zakresie skal funkcjonalnych oraz objawowych był dłuższy wśród chorych leczonych blinatumomabem w porównaniu ze standardową chemioterapią (Topp 2018). W badaniu porównującym jakość życia pacjentów z R/R ALL leczonych standardową chemioterapią oraz inotuzumabem ozogamycyny wykazano, że pacjenci z wyjściowo znacznie obniżoną punktacją w zakresie ogólnego stanu zdrowia (z ang. *global health status*), funkcjonowania oraz obciążenia objawami osiągnęli znaczne korzyści z terapii inotuzumabem ozogamycyny. Niniejsza grupa pacjentów uzyskała lepsze wyniki parametru PROs w zakresie wszystkich elementów ocenianych kwestionariuszami EORTCQLQ-C30 oraz EQ-5D. Chorzy poddani terapii ocenianą interwencją zgłaszali poprawę w zakresie apetytu, znacznie częściej stan chorych umożliwiał leczenie ambulatoryjne, a pacjenci byli w stanie samodzielnie zaspokajać swoje podstawowe potrzeby życiowe. Ponadto, uczestnicy badania leczenia inotuzumabem ozogamycyny byli w stanie wykonywać bardziej intensywne aktywności. Odnotowano również mniejszy wpływ choroby na pracę, codzienne aktywności, zainteresowania oraz czas wolny, a także relacje z rodziną oraz życie społeczne (Kantarjian 2018).

Pomimo istnienia wielu nowych terapii leczenia ALL odpowiadających za wysokie wskaźniki całkowitej remisji wciąż brakuje schematów postępowania zapewniających wysokie odsetki długotrwałych przeżyć bez wznowy choroby. Leczenie nawrotów chemioterapią, nawet u pacjentów będących kandydatami do fazy konsolidacyjnej z HSCT, obarczone jest w dalszym ciągu niską skutecznością. Nie istnieją ogólnoprzyjęte standardy postępowania w tej populacji chorych, schematy leczenia różnią się w zależności od regionu i wiążą się nierzadko z uciążliwymi objawami ubocznymi. Współczesne leczenie ukie-

runkowane na specyficzne antygeny powierzchniowe komórek limfoblastycznych oferuje unikalne działanie przeciwbiałaczkowe, które w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii może prowadzić do poprawy wyników klinicznych pacjentów z R/R ALL (*Dinner 2014*).

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej wymaga hospitalizacji w celu podania leczenia. Wielu z chorych potrzebuje ponadto kolejnego przyjęcia na oddział ze względu na gorączkę neutropeniczną, będącą powikłaniem terapii, co dodatkowo negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów. Ponadto, wg danych literaturowych 1/3 młodzieży i młodych dorosłych z rozpoznaniem ALL cierpi na depresję, niepokój oraz zespół stresu pourazowego (*McNeer 2017*).

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą nowotworową charakteryzującą się złym rokowaniem. Pomimo, że leczenie dorosłych pacjentów uległo w ostatnich latach znacznej poprawie, wskaźniki przeżycia całkowitego wśród chorych wahają się od 30 do 40%, a w populacji osób w wieku powyżej 60 lat nie przekraczają 10% (*Rowe 2005*).

Wśród czynników ryzyka warunkujących cięższy przebieg choroby oprócz zaawansowanego wieku, wysokiego poziomu WBC, niekorzystnej cytogenetyki wyróżnia się również obecność choroby resztkowej (MRD) na wczesnych etapach leczenia (*Goldstone 2008*). Obecne terapie stosowane w I linii leczenia doprowadzają do osiągnięcia całkowitej remisji u 60-90% pacjentów, jednak u wielu z nich dojdzie do nawrotu choroby (*Kantarjian 2016*). Wg innych autorów wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie waha się w granicach 85-90%, a przeżycie całkowite – 30-40% (*Gokbuget 2012*). Szacuje się, że tylko u około 30-50% chorych zaobserwuje się przeżycie bez nawrotu choroby osiągające trzy lata. Pomimo skutecznych metod leczniczych nawrót choroby po pierwszej linii leczenia dotyka 1/3 pacjentów ze standardowym ryzykiem nawrotu i aż 2/3 chorych obciążonych wysokim ryzykiem (*Gokbuget 2012*). Po wystąpieniu nawrotu lub w przypadku oporności na leczenie, zastosowanie w kolejnych liniach terapii ratunkowej z użyciem standardowej chemioterapii wiąże się ze znacznie mniejszą skutecznością oraz malejącą szansą na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) wraz z kolejną linią (*Kantarjian 2016*). Wskaźnik remisji po pierwszej terapii ratunkowej waha się od 31-44%. Badania wykazują, że u pacjentów opornych na leczenie I linii, CR po zastosowaniu schematów II linii wynosi 20-23%. Wg innych autorów (analiza przeprowadzona przez MD Anderson Cancer Center) wskaźnik ten osiąga podobną wartość – 18% (*Gokbuget 2012*). Należy podkreślić, że uzyskanie CR jest warunkiem koniecznym do wystąpienia możliwości przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwio-

twórczych komórek macierzystych, jedynej potencjalnej opcji terapeutycznej mogącej prowadzić do pełnego wyleczenia, jednak może być przeprowadzony u mniej niż połowy pacjentów (*Kantarjian 2016, Gokbuget 2012*). 5-letni okres wolny od choroby (EFS, z ang. *event-free survival*) różni się w zależności od możliwości przeprowadzenia HSCT od spokrewnionego dawcy. EFS wśród grupy pacjentów, którzy posiadali spokrewnionego dawcę wynosił 37% w porównaniu do pacjentów, którzy go nie posiadali - EFS osiągnęło 27% pacjentów. Przeszczep allogeniczny ma dużą skuteczność, szczególnie gdy jest wykonany po pierwszej całkowitej remisji choroby (*Kantarjian 2004*). Wobec powyższego jedną z wiodących niezaspokojonych potrzeb pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL jest dostępność do nowych, innowacyjnych terapii, które umożliwiłyby uzyskanie całkowitej remisji choroby, a tym samym zwiększały szansę na przeprowadzenie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych dając perspektywę pełnego wyleczenia.

Obecnie nie istnieje standardowy algorytm postępowania z chorym po nawrocie ALL lub w przypadku oporności na dotychczasowe leczenie. Terapia w głównej mierze oparta jest na stosowaniu chemioterapii wielolekowej, przez co pacjenci narażeni są na pojawienie się ciężkich toksyczności wynikających z zaburzeń hematologicznych, infekcji i objawów neurologicznych. Ponadto, sam schemat leczenia stanowi istotny czynnik wpływający na jakość życia chorych, ponieważ wymaga wielu hospitalizacji związanych z koniecznością podawania leku, a nierzadko stan pacjenta i powikłania po leczeniu wymagają dodatkowych wizyt lekarskich i interwencji medycznych (*Barlev 2016*). W związku z powyższym wdrożenie do postępowania terapeutycznego technologii obarczonych niskim odsetkiem uciążliwych zdarzeń niepożądanych oraz niewymagających wielu pobyków w szpitalach stanowi niewątpliwie niezaspokojoną potrzebę pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Besponsa jest formą leczenia ukierunkowanego molekularnie, stanowiącą odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Zawiera innowacyjny koniugat przeciwciało-lek, selektywnie wiążący się z antygenem CD22 na powierzchni limfocytów B (jego ekspresja jest obecna u ponad 90% chorych na ALL z limfocytów B), co gwarantuje leczenie ukierunkowane na komórki nowotworowe. Przeciwciało anti-CD22 połączone jest z niezwykle silnie cytotoksycznym związkiem – kalicheamycyną, po internalizacji do komórki nowotworowej kalicheamycyna łączy się z rowkiem mniejszym DNA, rozcinając strukturę dwuniciową i prowadząc do apoptozy komórki. Dzięki wybiórczemu mechanizmowi działania, skierowanemu na limfoblasty linii B, chorzy mogą uniknąć uciążliwych objawów toksyczności leku cytotoksycznego, gdyż działanie preparatu nie obejmuje innych komórek. Produkt leczniczy Besponsa jest podawany w wygodniejszej dla pacjenta formie w postaci

tygodniowego wlewu dożylnego. Podanie leku trwa średnio godzinę i nie wymaga hospitalizacji, umożliwiając choremu leczenie ambulatoryjne. Stanowi to udogodnienie zarówno dla pacjentów jak i dla świadczeniodawców, ze względu na mniejsze koszty leczenia w porównaniu z dotychczasowymi tradycyjnymi terapiami, które wymagają pobytu w szpitalu, specjalistycznej opieki medycznej i ciągłego wlewu preparatu (*ChPL Besponsa 2018*). Badania kliniczne dotyczące inotuzumabu ozogamycyny wykazały jej skuteczność w leczeniu chorych z nawrotem choroby lub opornością na dotychczasowe leczenie (*Thota 2017, Kantarjian 2016*). Wobec powyższego, Besponsa może stanowić odpowiedź na współczesne potrzeby dorosłych pacjentów z ALL.

2.10 Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej stanowi wyzwanie dla lekarzy ze względu na specyfikę chorowania wynikającą z wieku, obecność chorób współistniejących, wysoki wskaźnik zgonów związanych z tradycyjną chemioterapią oraz częstość nawrotów (*Wieduwit 2017*).

Postępowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej ma na celu wyleczenie, dlatego musi mieć charakter radykalny. Terapia w warunkach polskich oparta jest na 4 fazach:

- **przedleczenie** – w celu zmniejszenia masy nowotworu (leczenie trwające 5-7 dni) oraz zapobieżenia lizie guza;
- **indukcja remisji** – w celu uzyskania CR (4-8 tygodni);
- **konsolidacja** – w celu utrwalenia CR (6-8 miesięcy);
- u chorych z grupy dużego ryzyka lub z obecnością MRD po indukcji lub konsolidacji wskazane jest **alloHSCT** lub **autoHSCT**, u pozostałych – leczenie podtrzymujące remisję trwające około 2 lata – z intencją zmniejszenia ryzyka nawrotu (*Hołowiecki 2018*).

W tabeli poniżej (Tabela 20) szczegółowo przedstawiono charakterystykę poszczególnych etapów leczenia (*Hołowiecki 2018*).

Tabela 20. Zestawienie etapów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (*Hołowiecki 2018*).

Faza leczenia	Charakterystyka
Leczenie wstępne (tzw. przedleczenie)	<p>U chorych w wieku ≤ 55 lat przez 7 dni stosuje się prednizon p.o. 60 mg/m²/d przez 7 dni</p> <p>U pacjentów > 40 r.ż. 40 mg/m²/d</p> <p>> 55 r.ż. stosuje się deksametazon przez 5 dni p.o. w dawce</p> <p>W razie braku efektu lub zmniejszenia leukocytozy $< 1000/\mu\text{l}$ fazę należy zakończyć po 3 dniach leczenia. Obowiązkowo profilaktyka zespołu rozpadu guza. U osób starszych z rozpoznaniem ALL Ph(+) uzasadnione jest rozpoczęcie podawania TKI w skojarzeniu z deksameta-</p>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Faza leczenia	Charakterystyka	
	10 mg/m ² /d	zonom już w fazie przedleczenia.
	Leczenie I rzutu	Leczenie po niepowodzeniu terapii I rzutu
Leczenie indukujące remisję	<p>W ALL Ph(-) opiera się na kombinacji leków: winkrystyna, antracykliny (daunorubicyna), GKS (prednizon lub deksametazon) i asparaginazy lub pegaspargazy podawanych przez 4 tygodnie. W USA stosuje się zestawy zawierające cyklofosfamid (HyperCVAD/MA): 4 cykle z cyklofosfamidem, winkrystyną, doksorubicyną i deksametazonem stosowane na zmianę z 4 cyklami cytarabiny i metotreksatu.</p> <p>W ALL Ph(+) od początku stosuje się dodatkowo TKI (imatynib) przy ograniczeniu liczby i dawek cytostatyków (bez asparaginazy, a w wieku >55 lat bez antracykliny).</p>	<p>Stosuje się leczenie oparte na lekach niewykazujących krzyżowej oporności z lekami pierwszego wyboru, np. program FLAM, FLAMSA lub Hiper-CVAD/MA. Preferuje się leczenie w ramach badań klinicznych z zastosowaniem nowych leków. W ALL Ph (+) należy zastosować dazatynib – TKI drugiej generacji.</p>
Leczenie konsolidujące	<p>Sekwencyjne podawanie dużych lub średnich dawek leków przeciwnowotworowych (cytarabina, metotreksat, asparaginaza). W ALL Ph (+) konieczne jest dodanie TKI.</p>	<p>W ALL Ph(+) kluczową rolę odgrywają TKI (imatynib, dazatynib, ponatynib[#], bosutynib[#]), dlatego w razie zmniejszenia intensywności leczenia należy modyfikować chemioterapię.</p>
	Po zakończeniu leczenia konsolidującego i uzyskaniu CR trzeba wybrać jedną z następujących opcji	
Leczenie pokonsolidacyjne	<p>Leczenie podtrzymujące u chorych ze standardowej grupy ryzyka, leczenie merkaptopuryną, metotreksatem przez 2 lata pod warunkiem utrzymywania MRD (-). Indywidualnie należy rozważyć alloHSCT. TKI w ALL Ph(+) stosuje się też u chorych niekwalifikujących się do HSCT ze względu na zły stan sprawności, choroby współistniejące bądź starszy wiek.</p>	<p>W grupie zwiększonego ryzyka zaleca się przeprowadzenie alloHSCT od zgodnego w zakresie HLA rodzeństwa lub dawcy niespokrewnionego lub haploidentycznego</p> <p>W grupie ALL Ph(+) konieczne zastosowanie TKI (imatynib, dazatynib), monitorowanie ilościowe onkogenu <i>BCR-ABL1</i> i wykonanie alloHSCT.</p>
Postępowanie w nawrocie białaczki	<p>We wczesnym nawrocie ALL należy wdrożyć protokół alternatywny np. HyperCVAD lub FLAM i dążyć do uzyskania całkowitej odpowiedzi na terapię oraz przeprowadzenia alloHSCT. Zależnie od sytuacji należy starać się o leczenie w ramach badań klinicznych, w przypadku B-ALL leczenie przeciwciałami monoklonalnymi blinatumomab, inotuzumab z ozogamycyną.</p> <p>W późnych nawrotach (po 2 latach) skuteczne może być powtórzenie pierwszoliniowej indukacji i następnie wykonanie alloHSCT. We wznowie w ALL Ph(+) należy zastosować TKI nowej generacji zgodnie z wynikiem mutacji genu <i>BCR-ABL1</i>.</p>	
alloHSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>);	
FLAM	fludarabina, cytarabina, mitoksantron;	
FLAMSA	fludarabina, amsakryna, HiDAC;	
HLA	antygen zgodności tkankowej, ludzki antygen leukocytarny (z ang. <i>human leukocyte antigens</i>);	
HyperCVAD	cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w dużej dawce + Ara-C;	
TKI	inhibitor kinaz tyrozynowych;	
#	w badaniach klinicznych.	

Translokacja t(9;22) oraz odpowiednio fuzja genów *BCR-ABL* odnoszą się do subpopulacji chorych z Ph(+) ALL o najgorszym rokowaniu. Leczenie u tych pacjentów jest związane z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) np. imatynib, które można stosować w ramach trzech różnych podejść: TKI z chemioterapią wielolekową, TKI w monoterapii oraz TKI ze specyficznymi cytostatykami zapobiegającymi mutacjom *BCR-ABL* (terapia niegenotoksyczna):

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

TKI z chemioterapią wielolekową – nie zwiększa toksyczności leków i nie stanowi przeciwwskazania do przeprowadzenia HSCT. Stanowi jedną z najlepszych opcji terapeutycznych dla dorosłych z Ph(+) ALL (*Bassan 2011*).

TKI w monoterapii – stosowanie imatynibu (z lub bez kortykosteroidów) jest związane z wysokim wskaźnikiem całkowitej odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u starszych pacjentów w porównaniu z chemioterapią. Wśród chorych leczonych takim schematem odnotowano również wzrost jakości życia, jednak u większości dochodziło do nawrotu choroby. Uważa się, że zastosowanie samych TKI powinno być zarezerwowane dla pacjentów molekularnie negatywnych, z kolei u chorych z potwierdzoną mutacją *BCR-ABL* rekomenduje się bardziej rygorystyczne podejście z przeprowadzeniem HSCT (*Bassan 2011*).

Terapia niegenotoksyczna – stwierdzenie obecności mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie oporności na leczenie indukcyjne umożliwia rozpoczęcie terapii od metotreksatu, cytarabiny i asparaginy u starszych pacjentów z Ph(+) ALL zamiast antracykliny lub leków alkilujących w głównej mierze odpowiedzialnych za mutacje oporności (*Bassan 2011*).

Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej u pacjentów z obecnym chromosomem Philadelphia istotnie wydłużyło czas przeżycia chorych. Wśród preparatów stosowanych w tej populacji chorych wyróżnia się imatynib – TKI pierwszej generacji, dazatynib i nilotynib będące reprezentantami II generacji TKI oraz ponatynib należący do grupy III generacji (*Short 2017*).

Celem leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie **całkowitej odpowiedzi** na terapię (CR, z ang. *complete response*) możliwie jak najwcześniej. CR stwierdza się u pacjentów, u których po leczeniu indukcyjnym odnotowuje się poziom hemoglobiny (bez transfuzji) $>10\text{g/dl}$, poziom płytek krwi $100 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$, poziom neutrofilii $> 1,5 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$, brak krążących komórek blastycznych we krwi obwodowej i płynie mózgowo-rdzeniowym, prawidłowe wyniki badania szpiku kostnego ($<5\%$ blastów). **Odpowiedź częściową** (PR, z ang. *partial response*) stwierdza się przy spełnieniu przez pacjenta podobnych kryteriów, jak podano powyżej, jednak dopuszcza się występowanie blastów w szpiku kostnym w odsetku wynoszącym 6-25%. Stwierdzenie w szpiku kostnym poziomu blastów $>25\%$ może świadczyć o pierwotnej oporności choroby. Nawracająca ALL jest stwierdzana u pacjentów z CR, gdy poziom szpikowych blastów przekracza 5% lub gdy komórki białaczkowe są wykrywalne w płynie mózgowo-rdzeniowym lub innej lokalizacji pozaszpikowej (*Bassan 2004*). Najlepszą ocenę odpowiedzi na leczenie można uzyskać analizując minimalną chorobę resztkową (MRD, z ang. *minimal residual disease*).

Powyższy termin dotyczy obecności submikroskopowych komórek ALL w szpiku kostnym u pacjentów w remisji. Stwierdzenie MRD na poziomie $\geq 10^{-4}$ pomiędzy 4 a 22 tygodniem po indukcji/wczesnej konsolidacji leczenia świadczy o oporności na leczenie i może zwiastować jawny nawrót hematologiczny (Bassan 2011).

Schematy leczenia ALL różnią się w zależności od regionu i lokalnych zaleceń ekspertów. W badaniu *Faderl 2010* zestawiono schematy leczenia ALL oraz oszacowano odsetki całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz 5-letniego przeżycia wolnego od choroby. W tabeli poniżej (Tabela 21) przedstawiono wyniki zaprezentowane w tym badaniu.

Tabela 21. Schematy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (*Faderl 2010*).

Schemat	Indukcja	Konsolidacja	Utrzymanie	CR (%)	5-letnie DFS (%)
LALA-94	P, V, C, D lub Ida	Ara-C, MTZ lub C, Ara-C, 6-MP (w zależności od ryzyka)	HSCT lub MTX/6-MP lub CTH uzupełniająca w zależności od ryzyka	84	30
Hyper-CVAD	Hyper C, V, A, D na przemian z MD MTX, Ara-C (8 cykli)	tak jak w indukcji	AlloHSCT lub 6-MP, V, MTZ, P	92	38
UCSF 8707	P, V, D, L-Asp	V, P, D, A, Ara-C, VM-26, MTX	6-MP, MTX	93	52
GMALL 05/93	I: P, V, D, MTX, L-Asp II: C, Ara-C, 6-MP	HD Ara-C, MTZ, HD MTX, L-Asp, 6-MP	6-MP, MTX	83	35-40
CALGB 8811	P, V, C, D, L-Asp	C, subq Ara-C, 6-MP, V, L-Asp	6-MP, MTX	85	39 [^]

LALA, z ang. *adult acute lymphoblastic leukemia*; P, prednizon; V, winkrystyna, C, cyklofosfamid, D, daunorubicyna, Ida, idarubicyna, Ara-C, cytarabina, MTZ, mitoksantron, 6-MP, 6-merkaptopuryna; F, fludarabina; HSCT, z ang. *hematopoietic stem cell transplantation*; hiper-CVAD, z ang. *hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine and dexamethasone*; MD, z ang. *moderate dose*,

Po uzyskaniu remisji postępowanie polega na intensywnej konsolidacji i terapii podtrzymującej lub przeszczepieniu szpiku. Ze względu na kompleksowość terapii, zróżnicowane sekwencje preparatów oraz rozbieżne długości trwania poszczególnych etapów nie istnieje jeden zalecany powszechnie algorytm określający szczegółowe wytyczne postępowania z chorymi (*Faderl 2010*). Całkowitą odpowiedź na leczenie osiąga około 80-90% pacjentów leczonych chemioterapią wielolekową. Jednak u około połowy pacjentów dochodzi do nawrotu, nierzadko przy braku skutecznych w tym stadium schematów leczenia, co znacznie obniża przeżywalność chorych. Część chorych prezentuje również oporność na standardowe leczenie chemioterapeutyczne (*Yilmaz 2015*). W powyższych sytuacjach dostępne są terapie ratunkowe opierające się na różnorodnych kombinacjach preparatów cytotoksycznych, co wiąże się z wieloma uciążliwymi toksycznościami. Nie istnieje powszechnie zaakceptowany protokół postępowania z R/R ALL stosowany we wszystkich ośrodkach leczniczych. W Polsce do niedawna obowiązywał protokół PALG-ALL6, jednak w 2018 roku na portalu *Polish Adult Leukemia Group* opubliko-

wano aktualizację protokołu – PALG-ALL7, który zostanie przedstawiony w rozdziale 2.10.2. Po niepowodzeniu terapii I rzutu zaleca się stosowanie programów FLAM, FLAMSA lub Hiper-CVAD, a u pacjentów z obecnym chromosomem Philadelphia sugeruje się zastosowanie TKI drugiego rzutu – dazatynibu. W przypadku chorych, u których doszło do nawrotu choroby należy wdrożyć protokół alternatywny np. HyperCVAD lub FLAM, dążyć do uzyskania CR i przeprowadzić allo-HSCT (Hołowiecki 2018).

Najnowsze metody postępowania opierają się na stosowaniu preparatów modyfikowanych genetycznie, umożliwiających uzyskanie skutecznego leczenia obciążonego nielicznymi działaniami niepożądanymi (DeAngelo 2017, Frey 2015). Wśród nowoczesnych terapii przeznaczonych do leczenia w ostrej białaczce limfoblastycznej u dorosłych istotną rolę odgrywają preparaty działające w sposób wybiórczy, selektywnie łącząc się z powierzchniowymi antygenami komórek nowotworowych. W zakresie antygenów będących celami współczesnych technologii wyróżnia się: CD20, CD52, CD22, CD19. CD20 jest antygenem specyficznym dla linii B-komórkowej, przeciwko któremu skierowane jest chimeryczne przeciwciało **rytuksymab**. Monoklonalne, ludzkie przeciwciało skierowane przeciwko CD52 w postaci **alemtuzumabu** działa zarówno przeciwko komórkom T, jak i B. Przeciwciało glikoproteinie CD22 skierowane są takie leki jak **inotuzumab ozogamycyny** oraz **epratuzumab**. W ALL w terapii celowanej wyróżnia się również możliwość terapii **blinatumomabem**, który jest przeciwciałem skierowanym przeciwko CD19 (Dinner 2014). W tabeli poniżej (Tabela 22) zamieszczono podsumowanie leków stosowanych w ramach terapii celowanych.

Tabela 22. Terapie celowane w ALL (Dinner 2014).

Lek	Antygen komórkowy	Ekspresja na komórkach białaczkowych [%]	Charakterystyka
Inotuzumab ozogamycyny	CD22	93%	Koniugat przeciwciało-lek, inotuzumab jest połączony podjednostką Fc z kalicheamycyną
Epratuzumab			Humanizowane, monoklonalne przeciwciało przeciwko CD22
Blinatumomab	CD19	100%	Biospecyficzne przeciwciało biorące udział w wytworzeniu synapsy cytotoxicznej między limfocytom T i komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące docelowe komórki proliferujące oraz będące w stanie spoczynku
Alemtuzumab	CD52	79%	Przeciwciało monoklonalne wiążące się z CD52
Rytuksymab	CD20	30%	Chimeryczne przeciwciało monoklonalne łączące się z CD20, uszkadza komórki nowotworowe poprzez lizę zależną od układu dopełniacza i procesów cytotoksycznych zależnych od przeciwciała, a także poprzez apoptozę komórek

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Zaawansowanymi technologiami stosowanymi z wysoką skutecznością w leczeniu chorych z ALL są leki stanowiące koniugaty przeciwciało-lek (ADCs, z ang. *antibody-drug conjugates*) reprezentujące grupę wysoce zaawansowanych technologii. Preparaty te wykorzystują dwa mechanizmy działania: przeciwciało specyficznie łączące się z antygenem guza oraz toksyczność przyłączonego leku cytotoksycznego. Oceniana interwencja stanowi przykład leku działającego na zasadzie wyżej przedstawionego schematu. Inotuzumab ozogamycyny składa się z przeciwciała monoklonalnego anti-CD22, łączącego się z CD22 obecnego na powierzchni 90-100% białaczkowych komórek B oraz toksycznej cząsteczki kalicheamycyny. Specyficzne antygeny obecne na powierzchni komórek białaczkowych zapewniają selektywne połączenie z przeciwciałem i szybką fuzję z lizosomami, gdzie następnie dochodzi do uwolnienia kalicheamycyny, która jest główną substancją odpowiedzialną za efekt leczniczy. CD22 to glikoproteina występująca na powierzchni większości komórek B, chociaż może również występować na komórkach dendrytycznych i bazofilach. Ekspresja CD22 nie dotyczy hematopoetycznych komórek macierzystych ani komórek poza układem hematopoetycznym, dlatego stanowi atrakcyjny cel terapeutyczny dla nowoczesnych terapii lekowych. Dzięki unikalnemu mechanizmowi działania preparatów doprowadzono do redukcji narażenia otaczających tkanek na cytotoksyczne działanie leku. Badania kliniczne wykazały, że podawanie inotuzumabu ozogamycyny jest związane z akceptowalną toksycznością oraz skutecznością kliniczną wśród pacjentów z nawrotami choroby oraz opornością na leczenie. Dodatkowo, wydaje się, że stosowanie leku może być efektywne niezależnie od wyjściowej ciężkości schorzenia (*DeAngelo 2017, Frey 2015, George 2016*).

Ponadto, ważną rolę w leczeniu wybranych pacjentów z ALL przypisuje się przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Eksperci zalecają, aby w każdym przypadku występowania chromosomu Philadelphia dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej odpowiedzi całkowitej, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym inhibitorami kinazy tyrozynowej. W przypadku pacjentów bez chromosomu Philadelphia decyzję o transplantacji allogenicznej należy podjąć w oparciu o ryzyko nawrotu choroby. Wg protokołu PALG ryzyko nawrotu jest duże, jeśli spełnione są kryteria choroby resztkowej: co najmniej 10^{-3} komórek w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub co najmniej 10^{-4} w trakcie lub po konsolidacji (*Giebel 2013*).

Obiecującą immunoterapią przeznaczoną do stosowania u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną jest terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem (CAR T, z ang. *chimeric antigen receptors T cells*). Leczenie polega na zastosowaniu modyfikowanych genetycznie limfocytów T, które zawierają

chimeryczny receptor posiadający zdolność do odnajdywania białaczkowych komórek. Limfocyty T posiadają geny kodujące receptor dla antygeny CD19, który jest obecny na powierzchni nowotworowych komórek limfocytów B, dzięki czemu łatwo mogą odnaleźć docelowe miejsce działania i zlikwidować komórki białaczkowe (*Dinner 2014*).

2.10.1 Aktualny sposób finansowania leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia pochodzącym z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową, finansowaniem ze środków publicznych objęte są poniższe preparaty: *asparaginasum, bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyte, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, idarubicin, ifosfamidum, interferonum alfa-2B, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, rituximabum, tioguaninum, vinblastinum, vincristinum*. Powyższe leki refundowane są głównie w ramach katalogu chemioterapii dla chorych bez względu na status chromosomu Philadelphia (*MZ 26/10/2018*). Ponadto, zgodnie z zarządzeniem nr 112/2017 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 listopada 2017 roku w warunkach polskich finansowaniu we wnioskowanym wskazaniu podlega również mitoksantron (*NFZ 2017*).

W Polsce refundacją ze środków publicznych zostały objęte dwa preparaty przeznaczone do leczenia ALL Ph(+), które należą do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynib oraz dazatynib. Imatynib jest preparatem finansowanym ze środków publicznych w ramach substancji zawartych w katalogu C „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Imatynib jest refundowany jako pierwsza linia leczenia u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. W drugiej linii leczenia stosuje się dazatynib, który objęty jest finansowaniem w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” (*MZ 26/10/2018*).

Ponadto, w ostatnim czasie ocenie AOTMiT został poddany lek ponatynib w ramach dostępu ratunkowego, przeznaczony do stosowania u pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie możliwe refundowane technologie medyczne. W grudniu 2017 roku eksperci Agencji Oceny Technologii Medycznych

i Taryfikacji wydali negatywną opinię dotyczącą zasadności finansowania powyższego leku w całym zakresie zlecenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych, równocześnie opiniując pozytywnie zasadność finansowania ponatynibu ze środków publicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph(+) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem, dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I (*AOTMiT 10/2017*). Rada Przejrzystości AOTMiT uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Iclusig (ponatynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+, dla kandydatów do przeszczepu komórek macierzystych (*AOTMiT 385/2017*). Ratunkowy dostęp do produktów leczniczych uwzględnia finansowanie leczenia w danym wskazaniu dla ograniczonej populacji pacjentów, gdy wykorzystane zostały wszystkie możliwości terapeutyczne. Koszty leczenia w ramach powyższego programu uwzględniają 3 miesiące lub trzy cykle terapii (*Dz.U. 2017 poz. 1938*). Ponadto, należy zwrócić uwagę, że powyższa technologia była oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2016 roku we wskazaniu do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” i uzyskała pozytywną rekomendację. Pomimo uzyskania pozytywnej opinii w sprawie słuszności finansowania ze środków publicznych, ponatynib nie został do tej pory objęty refundacją w warunkach polskich (zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r.) (*AOTMiT 57/2016, AOTMiT 56/2016, AOTMiT 38/2016*).

W warunkach polskich obecnie nie istnieje program lekowy obejmujący pacjentów po niepowodzeniu lub oporności na leczenie ALL Ph-. W ostatnim czasie Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniała zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię”. Agencja uznała za zasadne finansowanie leku blinatumomab w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych. Swoją decyzję uzasadniono podając wyniki badań klinicznych, które wykazały wyższość produktu leczniczego w zakresie przeżycia całkowitego, całkowitej remisji oraz czasu trwania remisji w porównaniu ze standardową chemioterapią (*AOTMiT 7/2017, AOTMiT 379/2017*). Podobnie, jak w przypadku ponatynibu, blinatumomab jest dostępny w ramach ratunkowego dostępu do produktów leczniczych, które nie są finansowane ze środków publicznych w danym wskazaniu, a ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia. Powyższe rozporządzenie dotyczy jed-

nostkowych pacjentów, gdy zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania dostępne technologie. Zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach powyższego dostępu jest wydawana na okres terapii nie dłuższy niż 3 miesiące albo trzy cykle leczenia (*Dz.U. 2017 poz. 1938*). W związku ze sposobem podawania leku prowadzenie terapii wymaga okresowo specjalistycznej opieki nad chorym. Ponadto, w USA odnotowano przypadki zagrażającego oraz śmiertelnego zespołu uwalniania cytokin (CRS, z ang. *cytokine release syndrome*) oraz poważnych, a nawet śmiertelnych przypadków toksyczności neurologicznych (*FDA 2014*).

Na portalu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnaleziono również wniosek dotyczący oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej Ph (-), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Powyższy preparat uzyskał negatywną opinię komitetu AOTMiT ze względu na brak jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo omawianej technologii w ocenianym wskazaniu (*AOTMiT 3/2018*).

2.10.2 Wytyczne kliniczne krajowe

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej ma charakter radykalny z celem wyleczenia pacjenta. Protokół terapii ALL/LCL Ph(-) skupia się na intensywnej polichemioterapii i obejmuje 4 fazy. Pierwszą fazę stanowi faza przedleczenia z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpienia zespołu lizy guza. Następnym etapem jest leczenie indukcyjne z intencją uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), optymalnie z poziomem MDR poniżej 10^{-3} . Kolejną fazą postępowania jest leczenie konsolidacyjne, którego celem jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Ostatnim etapem terapii jest leczenie podtrzymujące trwające 2 lata, nierzadko skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto/allo-HSCT, z ang. *autologous/allogenic hematopoietic stem cell transplantation*). U chorych na ALL Ph (+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI (Giebel 2013).

Na portalu **Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, z ang. Polish Adult Leukemia Group)** odnaleziono protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych – PALG-ALL7. Dokument zawiera schematy oraz szczegółowe omówienie postępowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia oraz bez w zależności od wieku pacjenta (PALG ALL7 2018).

ALL Ph(-) <55 r.ż.

Przedleczenie – eksperci zalecają stosowanie deksametazonu. Dawkowanie podane w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23. Faza przedleczenia ALL Ph(-) <55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
Deksametazon	doustnie	10mg/m ²	-5 do -1*
Metotreksat/deksametazon	dokanałowo	15mg/4mg	między -5 i -1

* stosować przez 5 dni z wyjątkiem sytuacji: braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach; przy spadku WBC < 1,0 G/l.

Indukcja I – wspólna dla wszystkich pacjentów, u chorych, u których ekspresja CD20 występuje na co najmniej 20% komórek blastycznych oprócz chemioterapii zaleca się dołączenie rytuksymabu. W tej grupie chorych rytuksymab stosuje się również w dalszych liniach leczenia. Leczenie wspomagające

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

opiera się na podawaniu G-CSF (filgrastym 5µg/kg) od dnia 16 do dnia 19 oraz od dnia 22 do uzyskania ANC >1,0 G/l przez kolejne dwa dni. Dawkowanie podane w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24. Faza indukcji I ALL Ph(-) <55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
Deksametazon	doustnie lub dożylnie	40 mg (rozważyć redukcję do 20 mg w przypadku aktywnej infekcji)	1-2, 8-9, 15-16, 22-23
Winkrystyna	dożylnie	2 mg	1, 8, 15, 22
Daunorubicyna	dożylnie	50 mg/m ² (≥40 rż, 40 mg/m ²)	1, 8, 15, 22
PEG-asparaginaza [#]	dożylnie	2000 IE/m ² (max. 3750 IE)	20
Rytuksymab*	dożylnie	375 mg/m ²	1, 8 (po podaniu deksametazonu, przed cytostatykami)
Trójlekowe [^] (metotreksat, cytarabina, deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	13, 27

* dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów;

[^] wykonanie punkcji łędźwiowej powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe;

[#] pobranie surowicy w dniach 20, 37 i 34 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp.

Indukcja II – chorzy, którzy uzyskali CR z MRD ≥0,1%; schemat FLAM lub miniFLAM, zależnie od wieku; przy dostępności do rozważenia inotuzumab ozogamycyny lub blinatumomab. Do tej fazy kwalifikują się chorzy <40 r.ż., którzy nie uzyskali CR po I indukcji oraz pacjenci <40 r.ż., którzy uzyskali CR po I indukcji, ale mają status MRD I ≥ 0,1%. Eksperci zalecają stosowanie leczenia wspomagającego G-CSF (filgrastym 5µg/kg lub lenograstym 150µg/m²) – od dnia 41 do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni. Dawkowanie preparatów w ramach poszczególnych schematów zostało przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 25 oraz Tabela 26).

Tabela 25. Faza indukcji II FLAM ALL Ph(-) <55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
Fludarabina	dożylnie	2 × 15 mg/m ²	36, 37, 43, 44 (tj. 6-7 tydzień leczenia: 1, 2 doba oraz 8, 9 doba)
Cytarabina	dożylnie	8 × 100 mg/m ²	36, 37, 43, 44 (tj. 6-7 tydzień leczenia: 1, 2 doba oraz 8, 9 doba)
Mitoksantron	dożylnie	10 mg/m ²	38, 45 (tj. 6-7 tydzień leczenia: 3 oraz 10 doba)
Rytuksymab*	dożylnie	375 mg/m ²	35, 42 (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy) (tj. dzień przed rozpoczęciem wlewów fluda-

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
			rabiny i cytarabiny w 6 i 7 tygodniu leczenia)
Trójlekowe [^] (metotreksat, cytarabina, deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu

* dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów;

[^] wykonanie punkcji lędźwiowej powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Tabela 26. Faza indukcji II (opcja) miniFLAM ALL Ph(-) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
Fludarabina	dożylnie	2 × 15 mg/m ²	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1,2 doba)
Cytarabina	dożylnie	8 × 100 mg/m ²	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1,2 doba)
Mitoksantron	dożylnie	10 mg/m ²	38 (6 tydzień leczenia: 3 doba)
Rytuksymab*	dożylnie	375 mg/m ²	35, 42 (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy)
Trójlekowe [^] (metotreksat, cytarabina, deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu

* dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów;

[^] wykonanie punkcji lędźwiowej powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

W zakresie fazy indukcji II możliwe jest wdrożenie leczenia blinatumomabem, u chorych z B-ALL, którzy nie uzyskali CR po I indukcji. Zaleca się stosowanie blinatumomabu w dawce $9\mu\text{g}/\text{kg}$ w 36-42 dniu (6 tydzień leczenia: 1-7 doba) oraz $28\mu\text{g}/\text{kg}$ w 43-63 dniu (7-9 tydzień leczenia: 8-28 doba). Ponadto, eksperci podkreślają możliwość zastosowania **inotuzumabu ozogamycyny** w leczeniu chorych na B-ALL z ekspresją CD22, którzy nie uzyskali CR po indukcji II. Zaleca się dawkę $0,8\text{mg}/\text{m}^2$ w 36 dniu (6 tydzień leczenia: 1 doba) oraz $0,5\text{mg}/\text{m}^2$ w 43, 50 dniu (7-8 tydzień leczenia: 8 i 15 doba cyklu). U chorych, u których planuje się transplantację macierzystych komórek krwiotwórczych należy podać dwa cykle leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach nie udało się uzyskać CR lub CRi. Maksymalnie można przeprowadzić 6 cykli terapii (gdy nie planuje się HSCT). W pierwszym cyklu zalecana całkowita dawka inotuzumabu ozogamycyny nie powinna przekraczać $1,8\text{mg}/\text{m}^2$ na cykl, podawana w trzech dawkach podzielonych: w dniu 1 ($0,8\text{ mg}/\text{m}^2$), dniu 8 ($0,5\text{ mg}/\text{m}^2$) i dniu 15 ($0,5\text{ mg}/\text{m}^2$). Pierwszy cykl leczenia powinien trwać 3 tygodnie, ale można go wydłużyć do 4 tygodni, jeśli nie osiągnięto CR lub CRi lub w związku z występującymi toksycznościami. W kolejnych cyklach rekomenduje się stosowanie inotuzumabu ozogamycyny w poniższych schematach:

- chorzy, którzy osiągnęli CR lub CRi: w dawce $1,5\text{ mg}/\text{m}^2$ na cykl, podawany w trzech dawkach podzielonych: w dniu 1 ($0,5\text{ mg}/\text{m}^2$), w dniu 8 ($0,5\text{ mg}/\text{m}^2$) i dniu 15 ($0,5\text{ mg}/\text{m}^2$);
- chorzy, którzy nie uzyskali CR lub CRi: $1,8\text{ mg}/\text{m}^2$ na cykl, podawane w trzech dawkach podzielonych: w 1 dniu ($0,8\text{ mg}/\text{m}^2$), w 8 dniu ($0,5\text{ mg}/\text{m}^2$) oraz 15 dniu ($0,5\text{ mg}/\text{m}^2$).

Kolejne cykle leczenia powinny trwać 4 tygodnie.

Konsolidacja – faza wdrażana u chorych, którzy uzyskali CR z MRD $<0,1\%$. Chorzy, którzy uzyskali tylko jeden cykl indukcji przystępują do dwóch kursów konsolidacji z oceną stanu remisji i MRD po każdym cyklu. Po drugim kursie konsolidacyjnym następuje stratyfikacja chorych do poszczególnych grup ryzyka, której dokonuje się w oparciu o: stan MRD na poszczególnych etapach leczenia, wyjściowe zajęcie OUN, wyjściową leukocytozę oraz obecność $t(4;11)$. Grupę **standardowego ryzyka** stanowią chorzy z MRD po indukcji $<0,1\%$ oraz MRD po konsolidacji I i II $<0,01\%$, bez innych czynników ryzyka. W tej grupie pacjentów nie przeprowadza się allo-HSCT, ale zaleca się zastosowanie dodatkowego kursu konsolidacyjnego III, a następnie wdrożenie leczenia podtrzymującego z/lub bez auto-HSCT. Pozostali pacjenci traktowani są jako grupa **wysokiego ryzyka** i powinni być leczeni allo-HSCT. Immunoterapia (inotuzumab lub blinatumomab) powinna być traktowana jako bezpośredni pomost do allo-HSCT. Na wyższych etapach również zaleca się stosowanie leczenia wspomagającego G-CSF (filgrastym $5\mu\text{g}/\text{kg}$) od

dnia 46 (jeśli po dwóch indukcjach to od dnia 88) do uzyskania ANC >1,0 G/l przez kolejne dwa dni. Dawkowanie preparatów w ramach fazy konsolidacyjnej I podano w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27. Konsolidacja I ALL Ph(-) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni, jeśli po 1 indukcji	Dni, jeśli po 2 indukcjach
Metotreksat	dożylnie	1500 mg/m ² * (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN)	36, 43 (6-7 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)	78, 85 (12-13 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)
Deksametazon	dożylnie	10 mg/m ²	36-39, 43-46 (6-7 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)	78-81, 85-88 (12-13 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)
Etopozyd	dożylnie	100 mg/m ²	36, 43 (6-7 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)	78, 85 (12-13 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)
Rytuksymab [^]	dożylnie	375 mg/m ²	35, 42 (dzień przed rozpoczęciem 6 i 7 tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy	77, 84 (dzień przed rozpoczęciem 12 i 13 tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy
Trójlekowe [#] (metotreksat, cytarabina, deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	1 x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po metotreksacie, tj. w 8 tygodniu	1 x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po metotreksacie, tj. w 14 tygodniu

* metotreksat stosowany w 4-godzinym wlewie. Leukoworyna (folinian wapnia) 50 mg i.v. 24 godziny po zakończeniu wlewu metotreksatu, a następnie 15 mg i.v. co 6 godz. 8 razy lub do chwili spadku stężenia metotreksatu < 0,1 μmol/L. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50-100 mg i.v. co 4-6 godz. Jeżeli stęż. metotreksatu wynosi ≥ 20 μmol w 0 godz.; ≥ 1 μmol/l w 24 godz.; ≥ 0,1 μmol/L w 48 godz. po zakończeniu wlewu metotreksatu Alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania metotreksatu (pH moczu utrzymywać <7.0);

[^] odnosi się do pacjentów z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów;

[#] wykonanie punkcji łądźwiowej powinno zostać poprzedzone badaniem morfologii krwi i układu krzepnięcia. W przypadku stwierdzenia małopłytkowości i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez stosowanie koncentratów krwinek płytkowych, osocza świeżo mrożonego oraz leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania punkcji na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Konsolidacja II – dotyczy pacjentów, którzy po pierwszej indukcji uzyskali CR, MRD I <0,1%. Autorzy rekomendacji zalecają również stosowanie leczenia wspomagającego w postaci G-CSF (filgrastym 5μg/kg) od dnia 61-72 (jeśli po dwóch indukcjach to od dnia 103-114) i od dnia 78 (jeśli po dwóch indukcjach to od dnia 120) aż do uzyskania ANC >1,0 G/l przez kolejne dwa dni. W tabeli poniżej (Tabela 28) przedstawiono dawkowanie preparatów w ramach fazy konsolidacyjnej II.

Tabela 28. Konsolidacja II ALL Ph(-) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
Cyklofosamid	dożylnie	1000 mg/m ²	57, 74 (9-11 tydzień leczenia: doba 1 oraz 18).
Cytarabina [^]	dożylnie	2 x 2 g/m ²	58, 59, 75, 76 (9-11 tydzień leczenia, doba 2-3 oraz 19-20)
Peg-asparaginaza*	dożylnie	2000 IU/m ²	61, 78 (9-11 tydzień leczenia, doba 15 oraz 22)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
		(max. 3750 IU)	
Rytuksymab [#]	dożylnie	375 mg/m ²	57, 74(9-11 tydzień leczenia: doba 1 oraz 18). Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy
Trójlekowe ^{&} (metotreksat, cytarabina, deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	1 × w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie (tj. w 12 tygodniu leczenia)

[^] 3- godzinne wlewy co 12 godzin;

^{*} pobranie surowicy w dniach 61, 68, 75 oraz 85 i 92 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp;

[#] dotyczy pacjentów z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów;

[&] wykonanie punkcji łądźwiowej powinno zostać poprzedzone badaniem morfologii krwi i układu krzepnięcia. W przypadku stwierdzenia małopłytkowości i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez stosowanie koncentratów krwinek płytkowych, osocza świeżo mrożonego oraz leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania punkcji na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Konsolidacja III – obejmuje pacjentów z grupy SR (standardowego ryzyka). Zaleca się stosowanie leczenia wspomagającego G-CSF w dawkach, jak w fazach wcześniejszych. Tabela 29 przedstawia dawkowanie preparatów w zakresie fazy konsolidacyjnej III.

Tabela 29. Konsolidacja III ALL Ph(-) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
Metotreksat	dożylnie	1500 mg/m ² * (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN)	99, 106 (15-16 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)
Deksametazon	dożylnie	10 mg/m ²	99-103, 106-110 (15-16 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)
Etopozyd	dożylnie	100 mg/m ²	99, 106 (15-16 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)
Rytuksymab [^]	dożylnie	375 mg/m ²	99 (15 tydzień leczenia: 1 doba) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy
Trójlekowe ^{&} (metotreksat, cytarabina, deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	1 × w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po metotrexacie tj. w 17 tygodniu

^{*} metotreksat stosowany w 4-godzinny wlew. Leukoworyna (folinian wapnia) 50 mg i.v. 24 godziny po zakończeniu wlewu metotrexatu, a następnie 15 mg i.v. co 6 godz. 8 razy lub do chwili spadku stężenia metotrexatu < 0,1 μmol/L. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50-100 mg i.v. co 4-6 godz. Jeżeli stęż. metotrexatu wynosi ≥ 20 μmol w 0 godz., ≥ 1 μmol/l w 24 godz., ≥ 0,1 μmol/L w 48 godz. po zakończeniu wlewu metotrexatu;

[^] dotyczy pacjentów z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów;

[&] wykonanie punkcji łądźwiowej powinno zostać poprzedzone badaniem morfologii krwi i układu krzepnięcia. W przypadku stwierdzenia małopłytkowości i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez stosowanie koncentratów krwinek płytkowych, osocza świeżo mrożonego oraz leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania punkcji na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Leczenie podtrzymujące – łącznie 14 cykli w odstępach 6-tygodniowych (6 pierwszych cykli z daunorubicyną, kolejne 8 bez daunorubicyny). Tabela 30 przedstawia dawkowanie preparatów w leczeniu podtrzymującym.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 30. Leczenie podtrzymujące ALL Ph(-) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
Rok I: 6 ×			
Prednizon	doustnie	60 mg/m ² (≥40rż, 40 mg/m ²)	1-7
Winkrystyna	dożylnie	2mg	1
Daunorubicyna	dożylnie	50 mg/m ² (≥40rż, 40 mg/m ²)	1
Merkaptopuryna*	doustnie	90 mg/m ²	Od dnia 8
Metotreksat*	doustnie	15 mg/m ²	Od dnia 8, 1 x w tygodniu
Rytuksymab [^]	dożylnie	375 mg/m ²	1
Trójlekowe ^{&} (metotreksat, cytarabina, deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	1
Rok II: 8 ×			
Prednizon	Doustnie	60 mg/m ² (≥40rż, 40 mg/m ²)	1-7
Winkrystyna	Dożylnie	2 mg	1
Merkaptopuryna*	Doustnie	90 mg/m ²	Od dnia 8
Metotreksat*	Doustnie	15 mg/m ²	Od dnia 8, 1 × w tygodniu

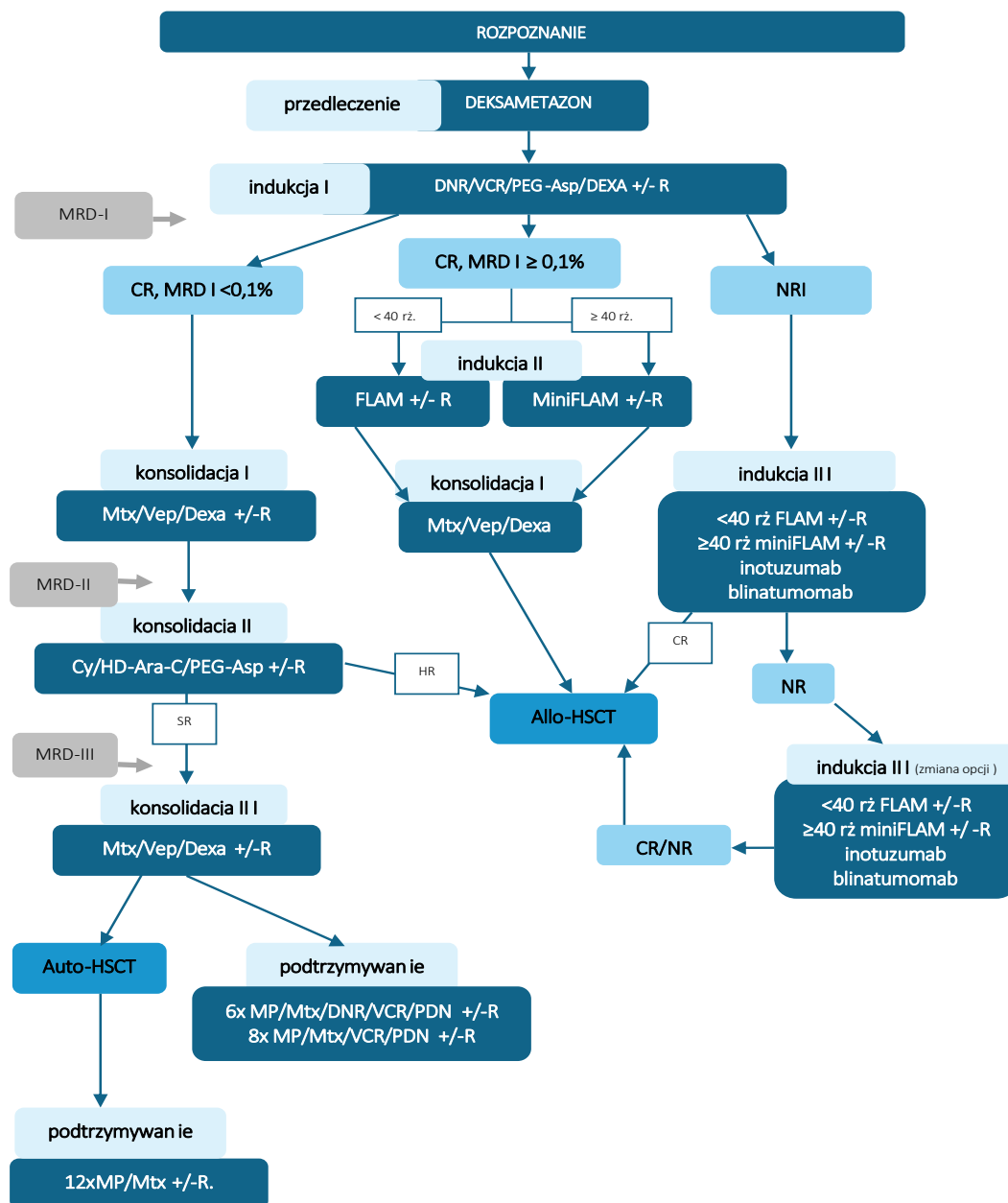
* w przypadku wystąpienia obniżonych wartości wskaźników hematologicznych we krwi obwodowej zaleca się zmniejszenie dawek cytotatyków, stwierdzenie leukopenii <2 G/l i/lub małopłytkowości <50 G/l przewiduje przerwę w leczeniu;

[^] dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów; premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy;

[&] co 12 tygodni – przy kursie 1, 3, 5 (łącznie trzy razy); reguły wykonywania punkcji lędźwiowej, jak w fazach wcześniejszych.

Oprócz stosowania G-CSF zaleca się również, równoległe do leczenia systemowego, prowadzenie profilaktyki lub leczenia OUN poprzez podawania metotreksatu, cytarabiny i deksametazonu. Nie rekomenduje się profilaktycznego napromieniania OUN w ramach standardowej terapii. Schemat leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u chorych <55 rż, bez chromosomu Philadelphia został przedstawiony poniżej (Wykres 1).

Wykres 1. PALG ALL7 Ph(-) <55rż (PALG ALL7 2018).



DNR, daunorubicyna; VCR, winkrystyna; PEG-Asp, pegylowana asparaginaza; DEXA, deksametazon; R, rytuksymab; MRD, minimalna choroba resztkowa; CR, całkowita odpowiedź na leczenie; NR, brak odpowiedzi na leczenie; FLAM, fludarabina, cytarabina, mitoksantron; Mtx, metotreksat, Vep, wepezid; HR, wysokie ryzyko; Cy, cyklofosamid; HD-Ara-C, wysokie dawki cytarabiny; SR, standardowe ryzyko; allo-HSCT, allo-

geniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych; auto-HSCT, autologiczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych; MP, merkaptopuryna; PDN, prednizon.

ALL Ph(-) >55 r.ż.

Przedleczenie – obejmuje wszystkich pacjentów. W tabeli poniżej (Tabela 31) zamieszczonej poniżej zestawiono preparaty z zalecanym dawkowaniem w ramach omawianej fazy terapii.

Tabela 31. Przedleczenie ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Deksametazon	dożylnie/doustnie	10 mg/m ²	-5 do -1*
Metotreksat/deksametazon	dokanałowo	15 mg/4mg	Między -5 i -1

* stosować 5 dni z wyjątkiem: sytuacji braku efektu cytoredukcyjnego po trzech dniach, spadku WBC <1,0 G/l.

Indukcja – obejmuje wszystkich pacjentów. Zaleca się stosowanie leczenia wspomagającego G-CSF (filgrastym 5µg/kg lub lenograstym 150 µg/m²) od dnia 16 (początek 36 godzin po wlewie daunorubicyny) do dnia 19 (48 godzin przed następnym wlewem daunorubicyny) oraz od dnia 22 (początek 36 godzin po wlewie daunorubicyny) do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni. W tabeli poniżej (Tabela 32) zestawiono dawkowanie leków stosowanych w tej fazie leczenia.

Tabela 32. Indukcja ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Deksametazon	doustnie/dożylnie	40 mg (rozważyć redukcję do 20 mg w przypadku aktywnej infekcji) [20mg >70 r.ż.]	1 – 2, 8 – 9, 15 – 16, 22 – 23
Rytuksymab [^]	dożylnie	375 mg/m ²	1, 8 – po deksametazonie, przed podaniem cytotatycznych
Winkrystyna	dożylnie	2 mg	1, 8, 15, 22
Daunorubicyna	dożylnie	30 mg/m ²	1, 8, 15, 22
Peg-asparaginaza*	dożylnie	1000 IU/m ²	20
Trójlekowe [#] (metotrek-sat/cytarabina/deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	13, 27

[^] dotyczy pacjentów z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów;

* pobranie surowicy w dniach 20, 27 i 34 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp;

[#] wykonanie punkcji lędźwiowej zgodnie z zasadami przedstawionymi dla leczenia ALL Ph(-) <55 r.ż.

Indukcja II – obejmuje pacjentów z B-ALL, którzy nie uzyskali CR po I indukcji. Ponadto, w przypadku inotuzumabu ozogamycyny, chorzy muszą spełniać warunek ekspresji CD22 na komórkach blastycznych. W tabeli poniżej (Tabela 32) zestawiono schematy dawkowania preparatów.

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 33. Indukcja II ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Blinatumomab		Inotuzumab ozogamycyny*	
9 µg/kg w 36-42 dniu (6 tydzień leczenia: 1-7 doba)	28 µg/kg w 43-63 dniu (7-9 tydzień leczenia: 8-28 doba)	0,8 mg/m ² w 36 dniu (6 tydzień leczenia: 1 doba)	0,5 mg/m ² w 43, 50 dniu (7-8 tydzień leczenia: 8 i 15 doba cyklu)

* przed rozpoczęciem zaleca się zastosowanie premedykacji w postaci kortykosteroidów, leków przeciwgorączkowych oraz leków przeciwhistaminowych.

Ponadto, podczas terapii inotuzumabem ozogamycyny zaleca się stosowanie trójlekowej terapii dokańczonej składającej się z metotreksatu, cytarabiny oraz deksametazonu w dawce odpowiednio: 15mg, 40mg i 4 mg. Terapia podawana jest dwa razy w trakcie cyklu. Dawkowanie inotuzumabu ozogamycyny w kolejnych cyklach leczenia jest analogiczne jak w indukcji II w schemacie leczenia pacjentów z ALL Ph (-) < 55 r.ż.

Konsolidacja I – dotyczy pacjentów, którzy po indukcji I uzyskali CR. Terapia oparta na schemacie mini-FLAM. Eksperci zalecają stosowanie G-CSF (filgrastym 5µg/kg lub lenograstym 150µg/m²) od dnia 41 do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni. W Tabeli 34 zestawiono schematy dawkowania preparatów w ramach omawianej fazy leczenia.

Tabela 34. Konsolidacja I ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Rytuksymab [^]	dożylnie	375 mg/m ²	35, 42 (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy) (doba przed podaniem cytostatyków)
Fludarabina	dożylnie	2 × 15 mg/m ² *	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1 i 2 doba cyklu)
Cytarabina	dożylnie	8 × 100 mg/m ² **	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1 i 2 doba cyklu)
Mitoksantron	dożylnie	10 mg/m ²	38 (6 tydzień leczenia: 3 doba cyklu)
Trójlekowe [#] (metotrexat/cytarabina/deksametazon)	dokańczone	15 mg/40 mg/4 mg	2 razy w trakcie cyklu

[^] dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20%;

* 30 min wlew co 12 godzin;

** 45 minutowy wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu fludarabiny, dalej co 3 godziny;

zasady wykonywania punkcji lędźwiowej, tak jak dla leczenia ALL Ph(-) <55 r.ż.

Konsolidacja II + III – zalecana u chorych, którzy nie kwalifikują się do allo-HSCT lub z odroczonym przeszczepieniem. Eksperci zalecają, aby u pacjentów, u których po stosowaniu Peg-asparaginazy w leczeniu indukującym lub konsolidującym zaobserwowano aktywność Asp < 100 IU/l, zastosować Erwinazę (każda dawka peg-asparaginazy powinna zostać zastąpiona 6 dawkami Erwinazy po 200 000 U/m² podawane domięśniowo co drugi dzień. Zaleca się również stosowanie leczenia wspomagającego G-CSF w postaci filgrastym 5µg/kg lub lenograstym 150 µg/m² od dnia 74 [109] – w przypadku wartości gra-

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

nulocytów obojętnochłonnych <1000 do uzyskania wartości > 1,0G/l przez kolejne dwa dni. W Tabeli 35 zestawiono schematy dawkowania preparatów w powyższej fazie leczenia.

Tabela 35. Konsolidacja II + III ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Rytuksymab*	dożylnie	375 mg/m ²	Konsolidacja II: 70; konsolidacja III: 105; (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy) (dzień przed podaniem cytostatyków: dzień przed rozpoczęciem 11 i 16 tygodnia chemioterapii)
Cytarabina	dożylnie	2 g/m ² (wlew 3h, przed metotreksatem)	Konsolidacja II: 71 (11 tydzień leczenia, 1 doba cyklu); konsolidacja III: 106 (16 tydzień leczenia, 1 doba cyklu)
Metotreksat [^]	dożylnie	- bez zajęcia OUN 1500 mg/m ² (wlew 4 godziny) - w przypadku zajęcia OUN 3500 mg/m ² (wlew 4 godziny)	Konsolidacja II: 71 (11 tydzień leczenia, 1 doba cyklu) konsolidacja III: 106 (16 tydzień leczenia, 1 doba cyklu)
Peg-asparaginaza [#]	dożylnie	1000 IU/m ²	Konsolidacja II: 85 (13 tydzień leczenia, 15 doba cyklu) konsolidacja III: 120 (18 tydzień leczenia, 15 doba cyklu)
Trójlekowe ^{&} (metotreksat/cytarabina/deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	1 × w trakcie cyklu (nie wcześniej niż 7 dni po metotreksacie tj. w 12 i 17 tygodniu leczenia)

* dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów;

[^] zasady podawania metotreksatu (uwzględniające profilaktyczne podawanie folinianu wapnia), takie jak dla terapii pacjentów z ALL Ph(-) <55 rż;

[#] pobranie surowicy w dniach 85, 92 i 99 oraz 120 i 127 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp;

[&] zasady punkcji lędźwiowej, takie jak dla leczenia ALL Ph(-) <55 rż.

Leczenie podtrzymujące – obejmujące łącznie 14 kursów w odstępach 6-tygodniowych. W tabeli poniżej (Tabela 36) zestawiono schematy dawkowania.

Tabela 36. Leczenie podtrzymujące ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Prednizon	doustnie	40 mg/m ²	1-7
Rytuksymab [^]	dożylnie	375 mg/m ² w I roku leczenia (co 6 tygodni)	1 – przed podażą cytostatyku (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy)
Winkrystyna	dożylnie	2 mg	1
Merkaptopuryna*	doustnie	90 mg/m ²	Od dnia 8
Metotreksat*	doustnie	15 mg/m ²	Od dnia 8, 1 × w tygodniu

[^] dotyczy pacjentów z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów;

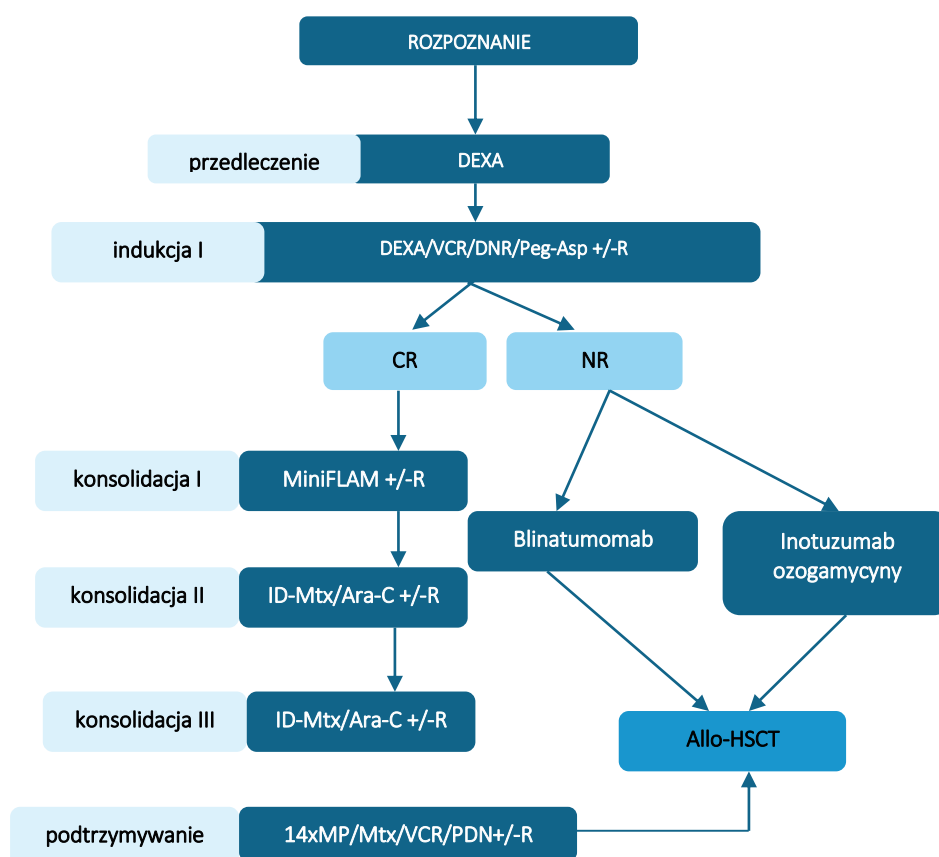
* w przypadku stwierdzenia obniżonych wartości wskaźników hematologicznych we krwi obwodowej przewiduje się redukcję dawek cytostatyków, a przy leukopenii <2 G/l i/lub małopłytkowości <50 G/l przewiduje się przerwę w leczeniu.

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wykres poniżej przedstawia schemat leczenia pacjentów z ALL Ph(-) >55 r.ż. (Wykres 2).

Wykres 2. PALG ALL7 Ph(-) >55rż (PALG ALL7 2018).



DEXA, deksametazon; VCR, winkrystyna; DNR, daunorubicyna; Peg-Asp, pegylowana asparaginaza; R, rytuksymab; CR, całkowita odpowiedź na leczenie; NR, brak odpowiedzi na leczenie; miniFLAM, fludarabina, cytarabina, mitoksantron; Mtx, metotreksat; Ara-C, cytarabina; MP, merkaptopuryna, PDN, prednizon; allo-HSCT, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych.

ALL Ph(-) nawrót choroby

W przypadku pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby nadrzędnym celem jest znalezienie odpowiedniego dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego, aby przeprowadzić przeszczepienie komórek krwiotwórczych. W tym celu pacjent musi osiągnąć remisję hematologiczną. W przypadku oczekiwania na przeszczepienie lub z powodu braku odpowiedniego dawcy szpiku zaleca się powtó-

zenie wybranej indukcji, o ile uzyskana została odpowiedź na leczenie w pierwszym cyklu terapii. Wybór odpowiedniego schematu jest uzależniony od szeregu zmiennych dotyczących pacjenta. W doborze leczenia uwzględnia się wiek chorego, wcześniej zastosowane schematy, ekspresję antygenów (np. CD20, CD22), planowaną allo-HSCT oraz dostępność leków. Eksperci rekomendują rozważenie terapii blinatumomabem oraz inotuzumab ozogamycyny. W dużej mierze wiek pacjenta będzie czynnikiem szczególnie uwzględnianym przy wyborze odpowiedniego schematu:

- chorzy <40 lat – schemat FLAM (o ile wcześniej go nie zastosowano), gdy stwierdza się ekspresję CD20 na ponad 20% blastów, zaleca się skojarzenie z rytuksymabem;
- chorzy >40 lat – miniFLAM (o ile wcześniej go nie zastosowano), terapia skojarzona z rytuksymabem, jeśli spełniono warunek dotyczący odpowiedniej ekspresji CD20 na komórkach blastycznych.

U chorych, u których wcześniej zastosowano schemat FLAM lub miniFLAM rekomenduje się wdrożenie schematu leczenia hiper-CVAD w skojarzeniu lub bez z rytuksymabem. W razie braku odpowiedzi można rozważyć próbę ratunkowej allo-HSCT.

Reindukcja – autorzy wytycznych przedstawiają możliwość zastosowania blinatumomabu u chorych z B-ALL, u których doszło do nawrotu oraz inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów, u których doszło do nawrotu, a ponadto stwierdzono ekspresję CD22 na powierzchni komórek białaczkowych. Schematy dawkowania preparatów są przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37. Reindukcja w nawrocie ALL Ph(-) (PALG ALL7 2018).

Blinatumomab		Inotuzumab ozogamycyny*	
9 µg/kg w 1-7 dobie	28 µg/kg w 8-28 dobie	0,8 mg/m ² w 1 dobie	0,5 mg/m ² w 8, 15 dobie

* przed rozpoczęciem zaleca się zastosowanie premedykacji w postaci kortykosteroidów, leków przeciwgorączkowych oraz leków przeciwhistaminowych.

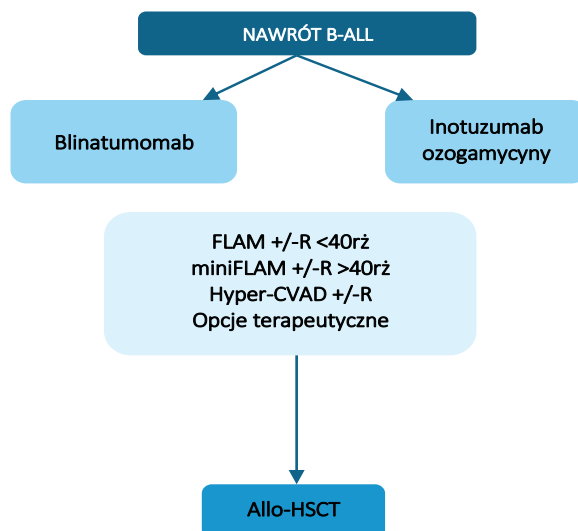
Ponadto, podczas terapii inotuzumabem ozogamycyny zaleca się stosowanie trójlekowej terapii doka-nałowej składającej się z metotreksatu, cytarabiny oraz deksametazonu w dawce odpowiednio: 15mg, 40mg i 4 mg. Terapia podawania jest dwa razy w trakcie cyklu. Dawkowanie inotuzumabu ozogamycyny w kolejnych cyklach leczenia jest analogiczne jak w indukcji II w schemacie leczenia pacjentów z ALL Ph (-) <55rż.

Schemat postępowania w przypadku nawrotu choroby u pacjentów z B-ALL Ph(-) został przedstawiony poniżej (Wykres 3).

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wykres 3. PALG ALL7 Ph(-) nawrót choroby (PALG ALL7 2018).



FLAM, fludarabina, cytarabina, mitoksantron, Hiper-CVAD, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę w metotretksatem w dużej dawce oraz cytarabiną; allo-HSCT, allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych.

ALL Ph(+) <55 r.ż.

Przedleczenie – schemat dawkowania przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38. Przedleczenie ALL Ph(+) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Deksametazon	doustnie	12 mg/m ²	-5 do -1*
Metotretksat/deksametazon	dokanałowo	15 mg/4 mg	Między -5 i -1

* stosować 5 dni z wyjątkiem: brak efektu cytoredukcyjnego po trzech dniach, spadku WBC <1,0 G/l.

Indukcja – zaleca się aby leczenie indukcyjne wspomagane było terapią G-CSF (filgrastym 5µg/kg lub lenograstym 150 µg/m²) – w przypadku obniżenia ANC <1,0 G/l do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni. Schemat dawkowania przedstawiony poniżej (Tabela 39).

Tabela 39. Indukcja ALL Ph(+) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Deksametazon	doustnie/dożylnie	40 mg	1-2; 8-9; 15-16; 22-23

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Rytuksymab*	dożylnie	375 mg/m ²	1, 8 (po podaniu deksametazonu, przed cytostatykami)
Winkrystyna	dożylnie	2 mg	1, 8, 15, 22
Imatynib	doustnie	600 mg	od 1 dnia
Trójlekowe (metotrek-sat/cytarabina/deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	10, 24

* w przypadku chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

Konsolidacja I – dotyczy pacjentów, którzy po indukcji uzyskali CR, bez względu na wiek chorego. Zaleca się aby leczenie indukcyjne wspomagane było terapią G-CSF (filgrastym 5µg/kg lub lenograstym 150 µg/m²) od dnia 46 do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni. W poniższej tabeli (Tabela 40) przedstawiono schemat dawkowania poszczególnych preparatów.

Tabela 40. Konsolidacja I ALL Ph(+) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Metotreksat [^]	dożylnie	1500 mg/m ²	36, 43 (6-7 tydzień leczenia: 1 oraz 8 doba)
Deksametazon	dożylnie	12 mg/m ²	36-39, 43-46 (6-7 tydzień leczenia: 1-4 doba oraz 8-11 doba)
Rytuksymab*	dożylnie	375 mg/m ²	35, 42 (dzień przed rozpoczęciem 6 i 7 tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy
Etopozyd	dożylnie	100 mg/m ²	36, 43 (6-7 tydzień leczenia: 1 oraz 8 doba)
Imatynib	doustnie	600mg	przez cały czas
Trójlekowe (metotrek-sat/cytarabina/deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	1 raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po metotreksacie, tj. w 8 tygodniu

[^] zasady podawania metotreksatu (uwzględniające profilaktyczne podawanie folinianu wapnia), takie jak dla terapii pacjentów z ALL Ph(-) <55 rż;

* w przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów.

Konsolidacja II – obejmuje wszystkich pacjentów z ALL Ph(+) bez względu na wiek z MRD <10⁻³. W poniższej tabeli (Tabela 41) zestawiono schematy dawkowania poszczególnych preparatów.

Tabela 41. Konsolidacja II ALL Ph(+) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
Cyklofosfamid	dożylnie	1000 mg/m ²	57, 74 (9-11 tydzień leczenia: doba 1 oraz 18).
Cytarabina [^]	dożylnie	2 × 2 g/m ²	58, 59, 75, 76 (9-11 tydzień leczenia, doba 2-3 oraz 19-20)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Lek	Droga podania	Dawka	Dni
Rytuksymab [#]	dożylnie	375 mg/m ²	57, 74 (9-11 tydzień leczenia: doba 1 oraz 18). Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy
Imatynib	doustnie	600mg	Przez cały czas
Trójlekowe ^{&} (metotreksat, cytarabina, deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	1 × w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie (tj. w 12 tygodniu leczenia)

[^] 3 godzinny wlew w odstępie 12 godzin;

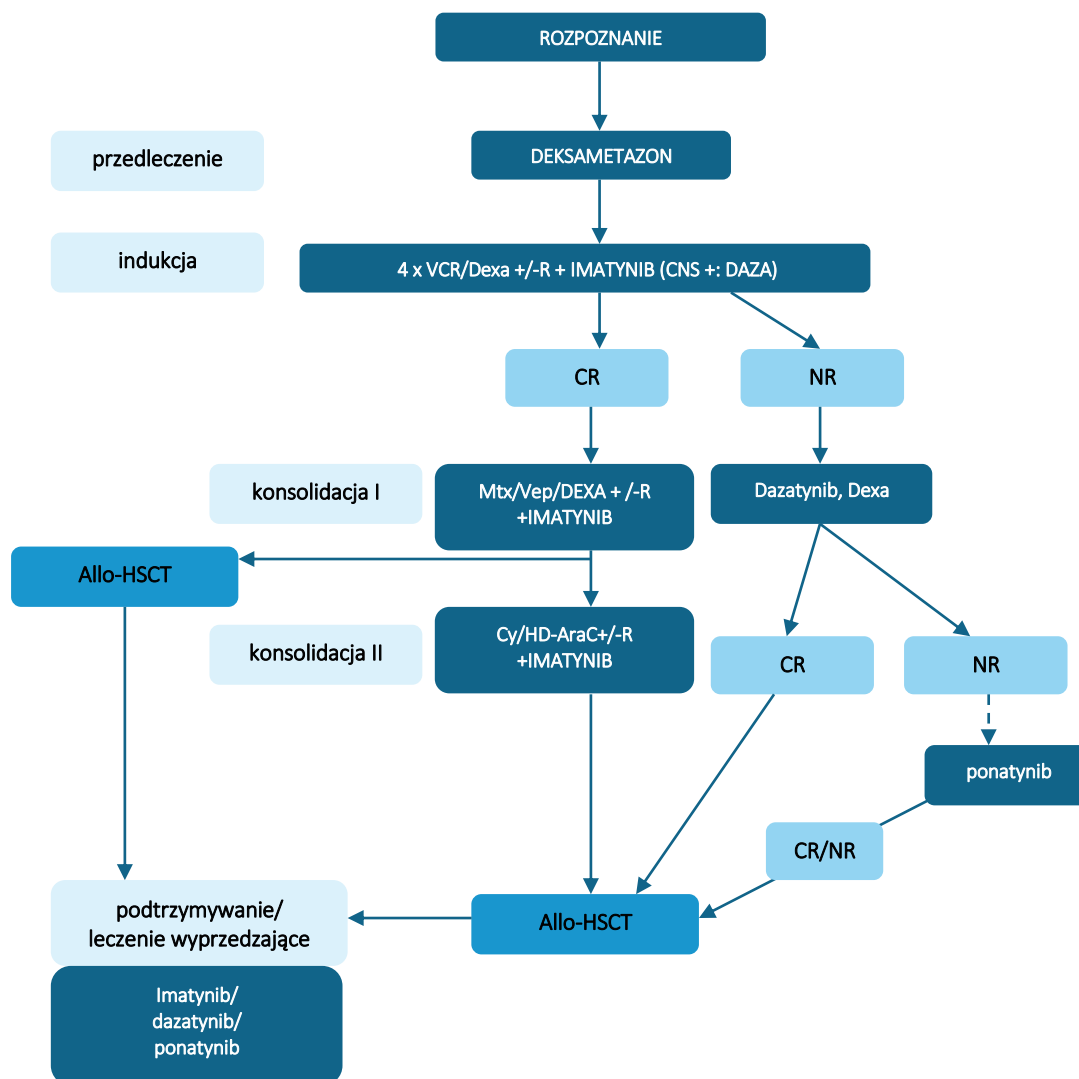
[#] w przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów;

[&] punkcja lędźwiowa zgodnie z zasadami, tak jak dla wcześniejszych faz leczenia.

U chorych, u których nie osiągnięto CR po leczeniu imatynibem, zaleca się stosowanie dazatynibem w jednorazowej dawce 140 mg w skojarzeniu z deksametazonem, analogicznie jak w indukcji remisji. W przypadku oporności na dazatynib oraz wykazaniu mutacji *BCR/ABL1* T351I stosuje się ponatynib w dawce 45 mg na dobę (jeśli lek jest dostępny). Eksperci podkreślają, że u pacjentów, u których stwierdza się zajęcie OUN (niezależnie od etapu leczenia) należy zmienić obecny TKI na dazatynib, który skutecznie przenika barierę krew-mózg.

Schemat postępowania w leczeniu pacjentów z ALL Ph(+) <55 r.ż. został zamieszczony poniżej (Wykres 4).

Wykres 4. PALG ALL7 Ph(+) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).



VCR, winkrystyna; Dexa, deksametazon; R, rytuksymab; CNS, ośrodkowy układ nerwowy; DAZA, dazatynib; CR, całkowita odpowiedź na leczenie; NR, brak odpowiedzi na leczenie; Mtx, metotreksat, Vep, wepezid, allo-HSCT, allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych; Cy, cyklofosfamid; HD-Ara-C, cytarabina w wysokich dawkach.

ALL Ph(+) >55 r.ż.

Przedleczenie – schemat dawkowania został przedstawiony poniżej (Tabela 42).

Tabela 42. Przedleczenie ALL Ph (+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Deksametazon	doustnie	10 mg/m ²	-5 do -1*
Metotreksat/deksametazon	dokanałowo	15 mg/4 mg	między -5 i -1

* stosować 5 dni z wyjątkiem sytuacji braku efektu cytoredukcyjnego po trzech dniach, spadku WBC <1,0 G/l.

Indukcja – eksperci zalecają równoczesne stosowanie leczenia wspomagającego G-CSF (filgrastym 5µg/kg lub lenograstym 150µg/m²) od dnia 1 do dnia uzyskania wartości granulocytów obojętnochłonnych >1,0 G/l przez 2 kolejne dni; od dnia -5, jeżeli przy rozpoznaniu wartość granulocytów obojętnochłonnych wynosi <500/µl. Schemat dawkowania przedstawiony poniżej (Tabela 43).

Tabela 43. Indukcja ALL Ph (+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Deksametazon	doustnie/dożylnie	40 mg [20mg >70 r.ż.]	1-2; 8-9; 15-16; 22-23
Rytuksymab*	dożylnie	375 mg/m ²	1, 8
Winkrystyna	dożylnie	1 mg	1, 8, 15, 22
Imatynib	doustnie	600 mg	od 1 dnia
Trójlekowe (metotreksat/cytarabina/deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	10, 24

* w przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów.

Po przeprowadzeniu indukcji zaleca się ocenę stanu remisji MRD. Jeśli nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie, eksperci zalecają wdrożenie terapii datatynibem w dawce 140 mg/d przez pierwsze 4 tygodnie w skojarzeniu z deksametazonem w dawkach jak w indukcji.

Konsolidacja I, III, V – eksperci zalecają równoczesne stosowanie leczenia wspomagającego G-CSF (filgrastym 5µg/kg lub lenograstym 150µg/m²) od dnia 4 do dnia uzyskania wartości granulocytów obojętnochłonnych >1,0 G/l przez 2 kolejne dni. Schemat dawkowania podano w poniższej tabeli (Tabela 44).

Tabela 44. Konsolidacja I, III, V ALL Ph(+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Metotreksat ¹	dożylnie	1500 mg/m ² 500 mg/m ² > 70 r.ż.	36/ 99/ 169 (1 dzień tygodnia 6, 15, 25)
Peg-asparaginaza ²	dożylnie	1000 IU/m ²	37/ 100/ 170 (2 dzień tygodnia 6, 15, 25)
Rytuksymab ³	dożylnie	375 mg/m ²	35/ 98/ 168 (1 dzień przed podaniem metotreksatu)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Imatynib	doustnie	600 mg	przez cały czas (nie podawać w dniach stosowania peg-asparaginazy)
Trójlekowe (metotrek-sat/cytarabina/deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	1 × w trakcie cyklu (nie wcześniej niż tydzień po metotreksacie)

¹ zasady podawania metotreksatu (uwzględniające profilaktyczne podawanie folinianu wapnia), takie jak dla terapii pacjentów z ALL Ph(-) <55 r.ż;

² pobranie surowicy w dniach 37, 44 i 51 oraz 100, 107 i 114 oraz 170 i 177 w celu oznaczenia aktywności Asp i anti-Asp;

³ w przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów.

Konsolidacja II, IV, VI – eksperci zalecają równoczesne stosowanie leczenia wspomagającego G-CSF (filgrastym 5µg/kg lub lenograstym 150µg/m²) od dnia 6 do dnia uzyskania wartości granulocytów obojętnochłonnych >1,0 G/l przez 2 kolejne dni; dzień 1 jeżeli przy rozpoznaniu wartość granulocytów obojętnochłonnych przy rozpoznaniu <500/µl. Schemat dawkowania podano w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45. Konsolidacja II, IV, VI ALL Ph(+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Cytarabina	dożylnie	1000 mg/m ² 500 mg/m ² >70 r.ż.	57,59,61/ 127,129,131/ 197,199,201 (dni 1,3,5 tygodnia 9, 19, 29)
Rytuksymab*	dożylnie	375 mg/m ²	35/ 98/ 168 (1 dzień przed podaniem metotreksatu)
Imatynib	doustnie	600 mg	przez cały czas (nie podawać w dniach stosowania peg-asparaginazy)
Trójlekowe (metotrek-sat/cytarabina/deksametazon)	dokanałowo	15 mg/40 mg/4 mg	1 × w trakcie cyklu (nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie)

* w przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów.

Leczenie podtrzymujące – trwające co najmniej 2 lata. Eksperci zalecają przeprowadzanie oceny MRD co dwa miesiące. W przypadku stwierdzenia progresji molekularnej zaleca się zmianę imatynibu na dazatynib w dawce 140 mg/d, przez pierwsze 4 tygodnie w skojarzeniu z deksametazonem doustnie w dawce jak w indukcji. Schemat dawkowania preparatów został podany w poniższej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46. Leczenie podtrzymujące ALL Ph(+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).

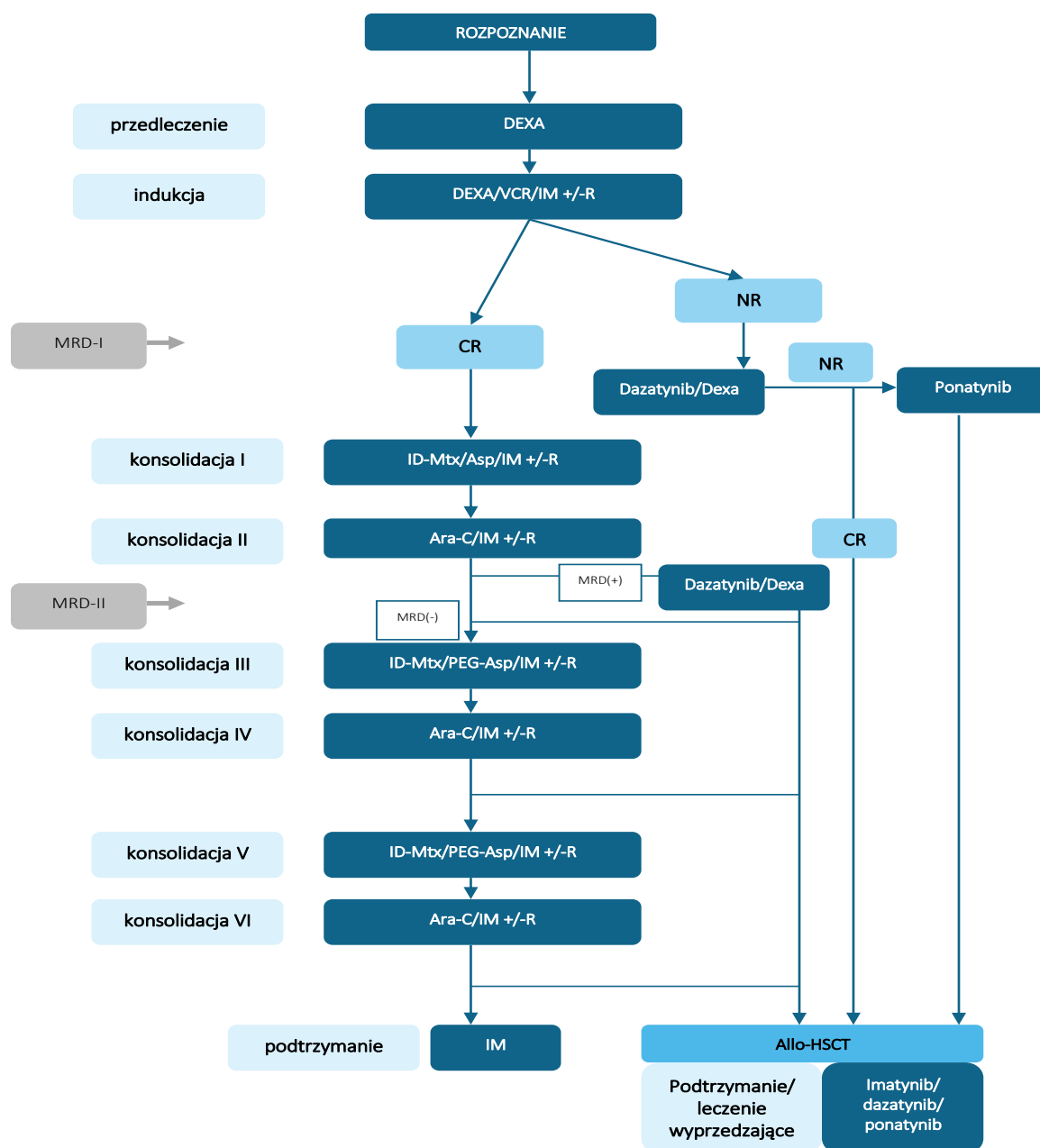
Lek	Sposób podania	Dawka	Dni
Imatynib	doustnie	600 mg	przez cały czas

Schemat postępowania u chorych z ALL Ph(+) >55 r.ż. został przedstawiony poniżej (Wykres 5).

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wykres 5. PALG ALL7 Ph(+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).



DEXA, deksametazon; VCR, winkrystyna; IM, imatinib; R, rytuksymab; CR, całkowita odpowiedź na leczenie; NR, brak odpowiedzi na leczenie; Mtx, metotrexat; Asp, asparaginaza; MRD, minimalna choroba resztkowa; Peg-Asp, pegylowana asparaginaza; allo-HSCT, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych.

Ponadto, odnaleziono również wytyczne postępowania zaprezentowane przez **Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej**, które w 2013 roku wydało rekomendacje dotyczące postępowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Niniejsze zalecenia również opierają się o wytyczne opracowane przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek, jednak ze względu na datę publikacji rekomendacji (2013) zawarty protokół postępowania odnosi się do wcześniejszej wersji – PALG ALL6 (*Giebel 2013*). Wykresy przedstawiające schematy postępowania w przypadku leczenia ALL zgodnie z PALG ALL6 rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej zostały zawarte w załączniku 10.1.

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami *Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek* od 2018 roku dostępny jest zaktualizowany dokument stanowiący protokół PALG-ALL7. W zakresie preparatów rekomendowanych wyróżnia się możliwość zastosowania schematu FLAM oraz HiperCVAD z uwzględnieniem rytuksymabu w zależności od poziomu ekspresji CD20 na komórkach białaczkowych. W poniższej tabeli (Tabela 47) zestawiono schematy leczenia zalecane przez autorów wytycznych PALG-ALL7 oraz preparaty refundowane w warunkach polskich (*PALG ALL7 2018, MZ 26/10/2018*).

Tabela 47. Schematy leczenia R/R ALL wg protokołu PALG-ALL7 wraz z preparatami refundowanymi w warunkach polskich (*PALG ALL7 2018, MZ 26/10/2018*).

PALG-ALL7	Refundacja w Polsce		
FLAM/mini-FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) +/- rytuksymab Hiper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna [inaczej adriamycyna], deksametazon na zmianę z metotreksatem w dużej dawce oraz cytarabiną) +/- rytuksymab	fludarabina	Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C25. w tym ALL	
	FLAM/mini-FLAM	cytarabina	Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C14 oraz C15 w tym ALL
		mitoksantron	Katalog C [^] (refundowane wskazanie w załączniku C77a i C77b, finansowany we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ (<i>NFZ 2017</i>))
	Hyper-CVAD	cyklofosfamid	Katalog C – refundowane wskazania w załączniku C.13 m.in. ALL Katalog A1. – we wskazaniu „Nowotwory złośliwe” oraz „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”.
		winkrystyna	Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C.61, m.in. ALL
		doksorubicyna	Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C.20, C21a, C21b i C22, w tym. ALL
	deksametazon	Katalog A1 - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz poza rejestracyjnie w nowotworach złośliwych w ramach premedykacji oraz w leczeniu wspomagającym w przypadkach innych niż określone w	

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

PALG-ALL7	Refundacja w Polsce
	ChPL.
metotreksat	Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C.41 m.in. ALL Katalog A1 - postaci do wstrzykiwań oraz tabletki refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w tym w leczeniu ALL.
cytarabina	Tak jak FLAM
rytuksymab	Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C.51 w tym ALL

Katalog C leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym;

Katalog A1 wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;
^ wskazanie: leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej w grupie standardowego ryzyka (SR) jak i wysokiego ryzyka.

2.10.3 Wytyczne kliniczne zagraniczne

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną wykonano przegląd dostępnych rekomendacji opublikowanych na portalach oraz stronach internetowych towarzystw naukowych. Zalecenia odnaleziono w bazach:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* – 2018;
- *National Cancer Institute* – 2018;
- *Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)* – 2017;
- *Japanese Society of Hematology (JSH)* – 2017;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* – 2017;
- *European Society of Medical Oncology (ESMO)* – 2016;
- *Alberta Health Service (AHS)* – 2016;
- *MD Anderson Cancer Center (MD ACC)* – 2016;
- *University Health Network (UHN)* – 2015;

Data ostatniego dostępu: 25.10.2018 r.

Poniżej przedstawiono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatniej dekadzie w kolejności od najnowszych.

Eksperti **National Comprehensive Cancer Network** stworzyli wytyczne postępowania dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej uwzględniając zalecenia postępowania w przypadku pacjentów,

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

u których doszło do niepowodzenia leczenia lub nawrotu choroby po wcześniejszej terapii (R/R ALL, z ang. *relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*). Dokument został opublikowany 12 marca 2018 (*NCCN 2018*).

Leczenie R/R ALL Ph(+)

Eksperti NCCN zalecają wykonanie testów na obecność mutacji *ABL1* u pacjentów z ALL Ph(+) po niepowodzeniu lub nawrocie choroby. Imatynib, dazatynib, nilotynib, bosutynib lub ponatynib mogą być stosowane u tych chorych, jeśli terapia I linii opierała się na innych TKIs (z ang. *tyrosine-kinase inhibitors*). Dazatynib i nilotynib są preparatami należącymi do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, które zaleca się do stosowania w przypadku nieskuteczności leczenia imatynibem. Ponatynib, TKI trzeciej generacji, cechuje się wysoką skutecznością w przypadku pacjentów opornych na terapię TKI drugiej generacji lub gdy wystąpiła nietolerancja leczenia. Jednak, ze względu na liczne poważne, naczyniowe zdarzenia niepożądane po stosowaniu tego leku, preparat ten został zarezerwowany do leczenia chorych z mutacją T315I lub pacjentów z chorobą oporną na inne TKI. Wszystkim chorym z nawrotem lub niepowodzeniem leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej Ph(+) zaleca się udział w badaniach klinicznych. W przypadku braku takiej możliwości, rekomenduje się zastosowanie TKI, który nie był do tej pory podawany, w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową lub kortykosteroidami (szczególnie u starszych chorych). Pacjentom, którzy posiadają dawcę zaleca się wykonanie allogenicznego przeszczepu HCT. Blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny stanowią opcje terapeutyczne dla chorych opornych na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej. Ponadto, NCCN wyróżnia możliwość przeprowadzenia terapii genowej typu *CAR T-cells*. Tisagenlecleucel, stanowiący zmodyfikowaną autologiczną immunoterapię limfocytów T, może być rozważony u pacjentów <26 r.ż. opornych na leczenie lub z przynajmniej dwoma nawrotami choroby i niepowodzeniem 2 TKI. Eksperti NCCN zwracają uwagę, że u chorych z ALL Ph(+), u których terapię TKI są nieskuteczne, można rozważyć leczenie schematami przeznaczonymi dla terapii R/R ALL Ph(-) (*NCCN 2018*).

Leczenie R/R ALL Ph(-)

W przypadku pacjentów z rozpoznaniem ALL Ph(-), po nawrocie choroby lub oporności na leczenie I linii, schemat postępowania zależy od długości trwania początkowej odpowiedzi na leczenie. W przypadku pacjentów z późnym nawrotem choroby (≥ 36 miesięcy od początkowej diagnozy) uzasadnioną opcją terapeutyczną jest wdrożenie terapii wcześniejszym schematem indukcji choroby. U pozostałych chorych preferuje się przede wszystkim udział w badaniach klinicznych. Jeśli nie ma możliwości zakwa-

lifikowania chorego do leczenia w ramach badań, rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi są: blinatumomab lub inotuzumab ozogamycyny. Dla pacjentów < 26 r.ż. z oporną na leczenie chorobą lub przynajmniej dwoma nawrotami choroby można rozważyć tisagenlecleucel. Wśród innych opcji terapeutycznych można rozważyć chemioterapię w schematach zawierających klofarabinę, nelarabinę, VSLI, hiper-CVAD, MOpAD lub chemioterapię z przeszczepem allogenicznym HSCT (NCCN 2018).

W poniższej tabeli (Tabela 48) przedstawiono podsumowanie zalecanych przez NCCN terapii nawrotowej lub opornej na leczenie ALL.

Tabela 48. Leczenie nawrotowej lub opornej na leczenie ALL (NCCN 2018).

Leczenie nawrotowej lub opornej na leczenie ALL [^]	
Ph+	Ph-
Leczenie w ramach badań klinicznych	Leczenie w ramach badań klinicznych
TKI ± chemioterapia ± HSCT [#] lub TKI ± kortykosteroidy ± HSCT [#]	Chemioterapia [£] ± HCT [#]
Blinatumomab (po niepowodzeniu 2 TKI)	Blinatumomab (kategoria 1)
Inotuzumab ozogamycyny (nietolerancja/oporność na TKI)	Inotuzumab ozogamycyny (kategoria 1)
Tisagenlecleucel ^{&}	Tisagenlecleucel ^{&}

[^] izolowany, pozaszpicowy nawrót choroby (OUN, jądra) wymaga terapii systemowej w celu zapobiegnięcia nawrotu w szpiku kostnym;

[#] u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po allogenicznym przeszczepie HSCT, kolejny allogeniczny przeszczep HSCT i/lub infuzja limfocytów dawcy może zostać rozważone;

[&] pacjenci <26 roku życia z oporną na leczenie ALL lub ≥2 nawroty i niepowodzenie 2 TKI;

[£] pacjenci z późnymi nawrotami choroby (>3 lat od postawienia diagnozy), można rozważyć leczenie tym samym schematem indukcyjnym.

Na portalu **National Cancer Institute** odnaleziono zalecenia dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z ALL, u których doszło do nawrotu choroby. Ekspertki zalecają reindukcję chemioterapią z następczym allo-HSCT. Jeśli do nawrotu doszło po przeprowadzeniu leczenia konsolidacyjnego, szanse na powodzenie monoterapii preparatami cytotoksycznymi są niskie. W takich wypadkach w szczególności należy dążyć do wykonania przeszczepu. W leczeniu pacjentów po nawrocie schorzenia wyróżnia się również możliwość zastosowania blinatumomabu. Preparat jest opcją terapeutyczną przeznaczoną szczególnie dla chorych z pierwszym nawrotem choroby i opornością na leczenie ratunkowe, gdy pierwszy nawrót choroby pojawił się <12 miesięcy oraz w przypadku każdego nawrotu (drugi i kolejne) po allo-HSCT. Ekspertki NCI uwzględniają inotuzumab ozogamycyny w procesie terapeutycznym, sugerując rozważenie zastawania tego leku u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CD22 (+) ALL. W leczeniu chorych z R/R ALL z obecnością chromosomu Philadelphia należy rozważyć stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej II rzutu – dazatynib (NCI 2018).

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Na portalu towarzystwa *Dutch/Belgium Haemato-Oncology Foundation for Adults in the Netherlands* (HOVON, *Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland*) odnaleziono wytyczne kliniczne opublikowane w 2017 roku dotyczące postępowania w ostrej białaczce limfatycznej u dorosłych pacjentów. Leczenie pacjentów z R/R B-ALL należy rozpocząć od ponownej indukcji chemioterapii dużymi dawkami cytarabiny lub metotreksatem (Ara-C, MTX), jeśli nie były one do tej pory stosowane. W przypadku chorych, u których doszło do nawrotu choroby >12 miesięcy od zakończenia leczenia, zaleca się ponowną indukcję za pomocą intensywnej, skojarzonej chemioterapii, identycznej ze schematem zastosowanym w I linii. Następnym etapem jest wdrożenie leczenia blinatumomabem (możliwość poprzedzenia terapii blinatumomabem kortykosteroidami, gdy poziom blastów >50%), po której zaleca się przeprowadzenie allo-SCT (z ang. *allogeneic stem cell transplantation*). Możliwą alternatywą leczenia jest zastosowanie klofarabiny w skojarzeniu z cyklofosfamidem. U chorych, u których wykazano oporność na blinatumomab, eksperci rekomendują zastosowanie inotuzumabu ozogamycyny. Chorzy z Ph(+) B-ALL po niepowodzeniu leczenia powinni zostać poddani badaniu oceniającym mutację *BCR-ABL* w celu ustanowienia leczenia właściwym TKI. W drugiej linii leczenia preferuje się zastosowanie dazatynibu ze względu na duże doświadczenie w stosowaniu tego leku w skojarzeniu z chemioterapią (HOVON 2017).

Wytyczne *Japanese Society of Hematology* opublikowane w 2017 roku poruszają kwestię leczenia pacjentów z R/R ALL. Odnaleziono informację, że w przypadku chorych, u których doszło do nawrotu ALL, kolejne schematy leczenia powinny zostać rozważone po uwzględnieniu wcześniejszej terapii. Późny nawrót choroby jest wskazaniem do ponownego wdrożenia schematu użytego podczas indukcji leczenia. Jeśli do nawrotu doszło podczas terapii imatynibem, eksperci zalecają wdrożenie dazatynibu (JSH 2017).

Eksperti *American Society of Clinical Oncology* w wytycznych opublikowanych w 2017 roku dotyczących leczenia ALL zalecają stosowanie, oprócz standardowych schematów chemioterapii, leczenie celowane w przypadku pacjentów z obecnym chromosomem Philadelphia. Wśród preparatów rekomendowanych wyróżniono imatynib, dazatynib i nilotynib. Oprócz wyżej wymienionych leków wyróżniono możliwość zastosowania ponatynibu, nelarabiny, rytuksymabu, blinatumomabu oraz inotuzumabu ozogamycyny (ASCO 2017).

W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u chorych z oporną na leczenie lub nawrotową ALL komitet *European Society of Medical Oncology* rekomenduje przeprowadzenie pełnej diagnostyki w celu wykrycia klonalnych aberracji, które umożliwiłyby zastosowanie terapii celowanej. W nawiązaniu do reko-

mendacji opublikowanych w 2016 roku, wybór terapii zależy od długości trwania remisji po I linii. Nie istnieje obecnie standardowy algorytm postępowania w powyższej grupie chorych. Najczęściej leczenie opiera się na zastosowaniu nowych leków. Zarówno blinatumomab jak i inotuzumab ozogamycyny mają obiecujące wyniki w badaniach klinicznych II fazy w porównaniu ze standardową chemioterapią. Najczęściej stosowanym schematem chemioterapii w leczeniu nawrotu ALL jest FLAG-Ida (fludarabina, wysokie dawki cytarabiny, GCSF, idarubicyna). Powszechnie stosuje się także schematy oparte na związkach klofarabiny w skojarzeniu z cytarabiną, cyklofosfamidem lub etopozydem. Do leczenia R/R ALL zarejestrowany jest również preparat liposomalnej winkrystyny i nelarabina. Pacjenci z rozpoznaniem Ph(+) ALL powinni być leczeni TKI nowej generacji. Chorym, którzy przestali odpowiadać na leczenie imatynibem zaleca się wdrożenie terapii nilotynibem lub dazatynibem. Ponatynib może być zastosowany u pacjentów, u których stwierdzono mutację T315I. U większości chorych konieczne jest również przeprowadzenie allo-HSCT (*ESMO 2016*).

Na portalu *Alberta Health Service* odnaleziono rekomendacje stanowiące konsensus ekspertów i podsumowanie obecnie zaakceptowanych metod leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. Dokument został opublikowany w lipcu 2016 roku. Odnaleziono rekomendację dotyczącą leczenia chorych z Ph(+) ALL po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia imatynibem. U tych pacjentów zaleca się wdrożenie terapii innymi preparatami TKI drugiej generacji np. dazatynibem, który stanowi także lek pierwszego wyboru u pacjentów z zajęciem OUN. Ponatynib powinien być stosowany wśród chorych z mutacją T315I. Blinatumomab i terapia *CAR T-cell* są także rekomendowane w leczeniu R/R ALL. U pacjentów, u których stwierdzono przewlekłą MRD zaleca się zwiększenie intensywności terapii z przeprowadzeniem alloSCT, wdrożeniem dodatkowej chemioterapii lub leczenia blinatumomabem (*AHS 2016*).

W 2016 roku ukazały się również wytyczne kliniczne postępowania w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej opublikowane przez *MD Anderson Cancer Center*. W przypadku dorosłych pacjentów bez potwierdzonej obecności chromosomu Philadelphia zaleca się stosowanie chemioterapii w schematach różniących się w zależności od wieku pacjenta. W przypadku chorych w wieku 60 lat lub więcej rekomenduje się stosowanie chemioterapii Hyper-CVD z inotuzumabem i/lub z rytuksymabem. Chorym w wieku 30-59 zaleca się stosowanie Hyper-CVAD z lub bez rytuksymabu lub rozważenie jednego ze schematów: Hyper-CVAD z ofatumumabem, Hyper-CMAD z lub bez rytuksymabem lub Hyper-CVAD z blinatumomabem. Dla pacjentów w wieku poniżej 30 lat rekomenduje się BFM (daunorubicyna, winkrystyna, wysokie dawki prednizonu, pegylowana asparaginaza) lub rozważenie schematów: Hyper-

CVAD z ofatumumabem, Hyper-CVAD z blinatumomabem, BFM z lub bez ofatumomabem. W celu leczenia po osiągnięciu remisji lub do terapii choroby resztkowej wyróżnia się możliwość zastosowania blinatumomabu, gdy osiągnięto remisję całkowitą. Jeśli nie zostały spełnione kryteria remisji całkowitej możliwe jest zastosowanie terapii Mini-HCVD inotuzumab, chimeryczne receptory antygenowe lub blinatumomab. Wytyczne uwzględniają również postępowanie w przypadku chorych z obecnym chromosomem Philadelphia. Rekomenduje się:

- pacjentom w wieku 60 lat i więcej: Hyper-CVAD i dazatynib z lub bez rytuksymabem lub rozważenie terapii w ramach badań klinicznych: Hyper-CVAD i ponatynib z lub bez rytuksymabem lub Hyper-CMAD i dazatynib (lub imatynib) z lub bez rytuksymabem, blinatumomab z ponatynibem lub inotuzumab z bozutynibem
- pacjentom w wieku poniżej 60 lat: Hyper-CVAD z dazatynibem z lub bez rytuksymabu, można rozważyć również: Hyper-CVAD z ponatynibem z lub bez rytuksymabu lub Hyper-CVAD z dazatynibem (lub imatynibem) z lub bez rytuksymabu (*MD ACC 2016*).

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z ALL opublikowane przez ekspertów ośrodka badawczego *Princess Margaret Cancer Center – University Health Network* (UHN). Autorzy zalecają zaplanowanie indywidualnego schematu leczenia po uwzględnieniu czynników ryzyka. Protokoły chemioterapii zalecane u nowozdiagnozowanych pacjentów różnią się w zależności od wieku chorego. W ramach indukcji terapii preferuje się schemat DFCl. W poniższej tabeli (Tabela 49) zestawiono podsumowanie leczenia (*UHN 2015*).

Tabela 49. Protokoły DFCl dotyczące leczenia nowozdiagnozowanych pacjentów z ALL w zależności od wieku (*UHN 2015*).

faza	< 60 lat		≥60 lat	
	Ph (-)	Ph (+)	Ph (-)	Ph (+)
indukcja	Winkrystyna/Winblastyna Dokсорubicyna MTX Prednizon/metylprednizonon L-asparaginaza Ara-C MTX/Ara-C/hydrokortyzon	Imatynib Winkrystyna/Winblastyna Winblastyna Dokсорubicyna Metotreksat Prednizon/metylprednizonon Ara-C MTX/Ara-C/hydrokortyzon	Winkrystyna/Winblastyna Dokсорubicyna MTX L-asparaginaza Deksametazon Ara-C MTX/Ara-C/hydrokortyzon	Imatynib Winkrystyna/Winblastyna Winblastyna Dokсорubicyna Metotreksat Prednizon Metylprednizonon Ara-C MTX/Ara-C/hydrokortyzon
CNS	Winkrystyna/Winblastyna Dokсорubicyna 6-merkaptopuryna	Imatynib Winblastyna Dokсорubicyna, 6-	Winkrystyna/Winblastyna Dokсорubicyna	Imatynib Winblastyna Dokсорubicyna,

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

faza	< 60 lat		≥60 lat	
	Ph (-)	Ph (+)	Ph (-)	Ph (+)
	MTX/Ara-C/hydrokortyzon	merkaptopuryna MTX/Ara-C/hydrokortyzon	6-merkaptopuryna MTX/Ara-C/hydrokortyzon	6-merkaptopuryna MTX/Ara-C/hydrokortyzon
intensyfikacja	Winkrystyna/Winblastyna Doksorubicyna MTX 6-merkaptopuryna Deksametazon L-asparaginaza MTX/Ara-C/hydrokortyzon	Imatynib Winblastyna Doksorubicyna 6-merkaptopuryna Deksametazon MTX/Ara-C/hydrokortyzon	Winkrystyna/Winblastyna Doksorubicyna 6-merkaptopuryna Deksametazon L-asparaginaza MTX/Ara-C/hydrokortyzon	Imatynib Winblastyna Doksorubicyna 6-merkaptopuryna Deksametazon MTX/Ara-C/hydrokortyzon
kontynuacja	Winkrystyna/Winblastyna 6-merkaptopuryna Deksametazon MTX MTX/Ara-C/hydrokortyzon	Imatynib Winblastyna 6-merkaptopuryna Deksametazon MTX MTX/Ara-C/hydrokortyzon	Winkrystyna/Winblastyna 6-merkaptopuryna Deksametazon MTX MTX/Ara-C/hydrokortyzon	Imatynib Winblastyna 6-merkaptopuryna Deksametazon

MTX metotreksat;
Ara-C cytarabina.

W przypadku pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL zaleca się schemat Hyper-CVAD. Terapię rekomenduje się u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oporną na leczenie indukcyjne w schemacie DFCI lub u których przeciwwskazane jest leczenie I wyboru oraz u pacjentów w wieku do 70 lat. Schemat Hyper-CVAD obejmuje (UHN 2015):

- część A:
 - cyklofosfamid 300 mg/m² i.v. (dzień 1-3);
 - doksorubicyna 50 mg/m² i.v. (dzień 4) – 12 godzin po ostatniej dawce cyklofosfamidu, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory jest ponad 50%, jeśli LVEF 40-49% należy podać deksrazoksan 500 mg/m² przed doksorubicyną;
 - winkrystyna 2 mg i.v. (dzień 4 i 11);
 - L-asparaginaza 25 000 U/m² (maksymalnie 50 000 U) i.m. (dzień 5) – jedynie dla pacjentów, którzy nie otrzymywali TKI (np. imatynib);
 - deksametazon 40 mg p.o./i.v. (dzień 1-4, dzień 11-14)
 - profilaktyka OUN: metotreksat 12 mg dokanałowo (dzień 2), Ara-C 70 mg dokanałowo (dzień 11).
- część B:
 - MTX 1 g/m² i.v. (dzień 1), razem z leukoworyną;
 - Ara-C 3 g/m² i.v. (dzień 2 i 3) – dla pacjentów ≥ 60 r.ż. Ara-C 1,5 g/m² i.v. (UHN 2015).

Radioterapię stosuje się w celu kontroli rozpoznanej białaczki ośrodkowego układu nerwowego oraz przed planowanym przeszczepem. Badania kliniczne wskazują, że rutynowe naświetlanie OUN bez stwierdzonych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym nie jest wymagane oraz może być zastąpione dokałową chemioterapią (*UHN 2015*).

Odnaleziono dokument opublikowany w 2014 roku stanowiący **konsensus ekspertów kanadyjskich** w sprawie rekomendacji dotyczących leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej u dorosłych pacjentów ALL Ph(+) lub *BCR-ABL(+)*. Członkowie panelu zgadzają się co do zalecenia stosowania TKI u wszystkich nowozdiagnozowanych pacjentów z ALL Ph(+) lub *BCR-ABL(+)* oraz u chorych, u których doszło do nawrotu choroby lub stwierdzono oporność na dotychczasowe leczenie. Wśród pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu po zastosowaniu imatynibu, lub zaobserwowano oporność na powyższą terapię, zaleca się rozpoczęcie leczenia TKI II lub kolejnych generacji z możliwością terapii skojarzonej z chemioterapią. Ze względu na brak klinicznych danych wskazujących na skuteczność konkretnego TKI w leczeniu R/R ALL nie jest możliwe sformułowanie jednoznacznej rekomendacji. Jednakże, badania kliniczne wskazują na istotną skuteczność dazatynibu w populacji pacjentów z R/R ALL Ph(+), u których stwierdzono zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, co może podkreślać korzyść ze stosowania tego leku w powyższej grupie chorych. Rekomenduje się także stosowanie ponatynibu w grupie pacjentów z potwierdzoną mutacją T315I (*Couban 2014*).

2.10.4 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Podsumowując, obecnie nie istnieje jeden obowiązujący algorytm postępowania w przypadku pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. W świetle odnalezionych zagranicznych, międzynarodowych i polskich zaleceń klinicznych leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej różni się w zależności od regionu i obowiązujących tam zaleceń ekspertów klinicznych. W powyższym opracowaniu zawarto zalecenia ekspertów pochodzące z ostatnich lat (2014-2018) w celu przedstawienia najbardziej aktualnych rekomendacji. W większości publikacji autorzy zalecali, aby pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ALL byli przede wszystkim leczeni w ramach prowadzonych badań klinicznych. Zgodnie rekomendowano stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej u chorych z R/R ALL Ph(+), oraz chemioterapii u chorych bez chromosomu Philadelphia, a w razie niepowodzenia leczenia zalecano wdrożenie terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny. U chorych rekomendowano wykonanie allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych. Należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Besponsa został zarejestrowany do stosowania przez EMA i FDA w

roku 2017, z tego powodu wytyczne praktyki klinicznej mogą nie uwzględniać jej w zaleceniach (FDA 2017, EMA 2017).

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej zawarto poniżej (Tabela 50).

Tabela 50. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ALL po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub nawrocie choroby.

Organizacja	Rekomendacja				
Program PALG ALL7 obojętny w Polsce (PALG ALL7 2018)	<ul style="list-style-type: none"> FLAM/miniFLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) +/- rytuksymab Hiper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w dużej dawce oraz cytarabiną) +/- rytuksymab eksperti rekomendują zastosowanie <u>inotuzumabu ozogamycyny</u> u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie indukcyjne oraz w nawrocie choroby, gdy stwierdza się ekspresję CD22 na powierzchni blastów 				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Leczenie R/R ALL Ph(+)</th> <th>Leczenie R/R ALL Ph(-)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych TKI1 ± CTH ± HCT lub TKI1 ± GKS ± HCT blinatumomab inotuzumab ozogamycyny tisagenlecleucel² </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych CTH ± HCT blinatumomab inotuzumab ozogamycyny tisagenlecleucel² </td> </tr> </tbody> </table>	Leczenie R/R ALL Ph(+)	Leczenie R/R ALL Ph(-)	<ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych TKI1 ± CTH ± HCT lub TKI1 ± GKS ± HCT blinatumomab inotuzumab ozogamycyny tisagenlecleucel² 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych CTH ± HCT blinatumomab inotuzumab ozogamycyny tisagenlecleucel²
Leczenie R/R ALL Ph(+)	Leczenie R/R ALL Ph(-)				
<ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych TKI1 ± CTH ± HCT lub TKI1 ± GKS ± HCT blinatumomab inotuzumab ozogamycyny tisagenlecleucel² 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych CTH ± HCT blinatumomab inotuzumab ozogamycyny tisagenlecleucel² 				
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2018)					
National Cancer Institute (NCI 2018)	U chorych z R/R ALL zaleca się ponowną indukcję chemioterapią z następczym allo-HSCT. Zaleca się stosowanie blinatumomabu szczególnie u pacjentów z pierwszym nawrotem choroby i opornością na leczenie ratunkowe, gdy pierwszy nawrót pojawił się <12 miesięcy od zakończenia leczenia oraz w przypadku każdego następnego nawrotu po all-HSCT. Rekomenduje się zastosowanie <u>inotuzumabu ozogamycyny</u> w leczeniu pacjentów z R/R ALL CD22(+). Obecność chromosomu Philadelphia sugeruje zastosowanie dazatynibu (TKI II generacji).				
Dutch/Belgium Haematology Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON 2017)	<ul style="list-style-type: none"> duże dawki Ara-C lub MTX (nawrót choroby >12 miesięcy od zakończenia terapii można leczyć ponownie schematem skojarzonej chemioterapii indukcyjnej) blinatumomab (± GKS) alloSCT <p>możliwą opcją terapeutyczną jest terapia klofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem, u chorych opornych na blinatumomab można zastosować inotuzumab ozogamycyny</p> <p>Ph(+)-B-ALL: ocena mutacji <i>BCR-ABL</i> w celu dobrania właściwego TKI (preferowany dazatynib).</p>				
Japanese Society of Hematology (JSH 2017)	U pacjentów z R/R ALL zaleca się wdrożenie odpowiedniej terapii po uwzględnieniu wcześniejszego schematu leczenia. Późny nawrót jest wskazaniem do ponownego wdrożenia leczenia indukcyjnego. Po niepowodzeniu imatynibu rekomenduje się zastosowanie dazatynibu.				
American Society of Clinical Oncology (ASCO 2017)	U pacjentów z ALL, u których stwierdzono obecność chromosomu Philadelphia zaleca się uzupełnienie leczenia o terapie celowane jak: imatynib, dazatynib, nilotynib, ponatynib, nelarabina, rytuksymab, blinatumomab, <u>inotuzumab ozogamycyny</u>				
European Society of Medical Oncology (ESMO 2016)	Brak standardowego algorytmu postępowania. Powszechnie stosuje się schemat chemioterapii FLAG-Ida (fludarabina, wysokie dawki cytarabiny, GCSF, idarubicyna. Możliwe zastosowanie liposomalnej winkrystyny i nelarabiny. Zaleca się zastosowanie TKI nowej generacji u chorych z Ph(+)-ALL. Nilotynib lub dazatynib są rekomendowane w terapii po niepowodzeniu imatynibem. Ponatynib powinien być zarezerwowany dla chorych z potwierdzoną mutacją <i>T315I</i> . U większości				

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Organizacja	Rekomendacja
	konieczne alloSCT.
<i>Alberta Health Service (AHS 2016)</i>	Rekomenduje się zastosowanie dazatynibu po niepowodzeniu terapii imatynibem oraz w przypadku zajęcia OUN. W leczeniu R/R ALL zaleca się również stosowanie terapii CAR T-cell oraz blinatumomabu, który jest skuteczny szczególnie u chorych z przewlekłą MRD.
<i>University Health Network (UHN 2015)</i>	Zaleca się schemat Hyper-CVAD u pacjentów z ALL oporną na leczenie indukcyjne w schemacie DFCI lub u których przeciwwskazane jest leczenie I wyboru oraz u pacjentów w wieku do 70 lat. W przypadku dorosłych pacjentów bez potwierdzonej obecności chromosomu Philadelphia zaleca się stosowanie chemioterapii w schematach różniących się w zależności od wieku pacjenta. W przypadku chorych w wieku 60 lat lub więcej rekomenduje się stosowanie chemioterapii Hyper-CVD z inotuzumabem i/lub z rytuksymabem. Chorym w wieku 30-59 zaleca się stosowanie Hyper-CVAD z lub bez rytuksymabu lub rozważenie jednego ze schematów: Hyper-CVAD z ofatumumabem, Hyper-CMAD z lub bez rytuksymabem lub Hyper-CVAD z blinatumomabem. Dla pacjentów w wieku poniżej 30 lat rekomenduje się BFM (daunorubicyna, winkrystyna, wysokie dawki prednizonu, pegylowana asparaginaza) lub rozważenie schematów: Hyper-CVAD z ofatumumabem, Hyper-CVAD z blinatumomabem, BFM z lub bez ofatumumabem.
<i>MD Anderson Cancer Center (MD ACC 2016)</i>	Wytyczne uwzględniają również postępowanie w przypadku chorych z obecnym chromosomem Philadelphia. Rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjentom w wieku 60 lat i więcej: Hyper-CVAD i dazatynib z lub bez rytuksymabem lub rozważenie terapii w ramach badań klinicznych: Hyper-CVAD i ponatynib z lub bez rytuksymabem lub Hyper-CMAD i dazatynib (lub imatynib) z lub bez rytuksymabem, blinatumomab z ponatynibem lub inotuzumab z bozutynibem ▪ pacjentom w wieku poniżej 60 lat: Hyper-CVAD z dazatynibem z lub bez rytuksymabu, można rozważyć również: Hyper-CVAD z ponatynibem z lub bez rytuksymabu lub Hyper-CVAD z dazatynibem (lub imatynibem) z lub bez rytuksymabu
<i>Konsensus ekspertów kanadyjskich (Couban 2014)</i>	U chorych R/R ALL Ph(+) po niepowodzeniu leczenia imatynibem zaleca się terapię TKI II generacji. Dazatynib wykazuje dużą skuteczność wśród chorych ze zmianami w OUN. Zaleca się stosowanie ponatynibu u pacjentów z potwierdzoną mutacją T315I.

¹ imatynib, dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib mogą być stosowane, jeśli terapia I linii opierała się na innych TKI;

² pacjenci <26 r.ż. z oporną na leczenie ALL lub ≥2 nawroty i niepowodzenie 2 TKI;

TKI inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. tyrosine-kinase inhibitor);

CTH chemioterapia;

HCT przeszczepienie komórek krwiotwórczych (z ang. hematopoietic stem cell transplantation);

GKS glikokortykosteroidy;

MTX metotreksat;

6-MP 6-merkaptopuryna.

3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Besponsa (*ChPL Besponsa 2018*) oraz projekcie programu lekowego.

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi produkt leczniczy Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) jest wskazany do leczenia w monoterapii dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku chorych z nawrotową lub oporną ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) (*ChPL Besponsa 2018*).

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



4 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5 Opis ocenianej interwencji – Besponsa (inotuzumab ozogamycyny)

Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD22, które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrazidem *N*-acetylo-gamma-kalicheamycyny. Inotuzumab jest humanizowanym przeciwciałem (IgG4), które swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD22. Częsteczka *N*-acetylo-gamma-kalicheamycyny jest produktem cytotoksycznym, kowalencyjnie połączonym do przeciwciała za pomocą łącznika. Dane literaturowe podają, że aktywność przeciwnowotworowa produktu leczniczego Besponsa wynika z wiązania się koniugatu lek-przeciwciało z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję CD22. Aktywacja cząsteczki wywołuje pęknięcie dwuniciowego DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki (*ChPL Besponsa 2018*).

Inotuzumab ozogamycyny należy podawać w 3- lub 4-tygodniowych cyklach. W pierwszym cyklu leczenia zalecana całkowita dawka leku wynosi 1,8 mg/m² na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych na 0,8 mg/m² w 1. dniu, 0,5 mg/m² w 8. dniu i 0,5 mg/m² w 15. dniu. W kolejnych cyklach zalecana dawka produktu leczniczego to 1,5 mg/m² na cykl, podawana w trzech dawkach podzielonych na 1., 8. i 15. dzień po 0,5 mg/m² (*ChPL Besponsa 2018*).

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Produkt leczniczy Besponsa uzyskał w kwietniu 2017 roku pozytywną opinię CHMP (z ang. *committee for medicinal product for human use*). Komitet rekomenduje zastosowanie leku w monoterapii dorosłych chorych z nawrotową lub oporną CD22-dodatnią B-ALL. W przypadku pacjentów B-ALL Ph(+) konieczne jest wcześniejsze niepowodzenie terapii przynajmniej jednym TKI (*CHMP 2017*).

W 2013 roku COMP (z ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) uznał inotuzumabu ozogamycyny lekiem sierocym (*COMP 2013*).

Poniższy opis został opracowany na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Besponsa z dnia 1 lutego 2018r. (*ChPL Besponsa 2018*)

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Besponsa z dnia 01.02.2018r. (*ChPL Besponsa 2018*).

Tabela 51. Opis ocenianej interwencji - Besponsa (inotuzumab ozogamycyny).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1200/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 czerwca 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	1 lutego 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
	Kod ATC	L01XC26
	Dostępne preparaty	Besponsa 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u> Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciała-lek (ADC) składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw antygenowi CD22, które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrazidem N-acetylo-gamma-kalicheamicyny (CalichDMH). Inotuzumab jest humanizowanym przeciwciałem - immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4), które swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD22. Mała cząsteczka N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest produktem cytotoksycznym. N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika rozszczepialnego przez kwas. Na podstawie danych z badań nieklinicznych ustalono, że aktywność przeciwnowotworowa produk-

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

tu Besponsa wynika z wiązania się koniugatu przeciwciało-lek (ADC) z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygenu CD22, a następnie internalizacji kompleksu ADC-CD22 i wewnątrzkomórkowego uwalniania dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny przez hydrolityczne rozszczepienie łącznika. Aktywacja dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny wywołuje pęknięcia dwuniciowego DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki.

Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL leczonych inotuzumabem ozogamycyny w zalecanej dawce początkowej 1,8 mg/m² pc./cykl ekspozycję w stanie stacjonarnym osiągnano przed cyklem 4. Średnie (SD) maksymalne stężenie (C_{max}) inotuzumabu ozogamycyny w surowicy wynosiło 308 ng/ml (362). Średnie (SD) symulowane całkowite pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) na cykl w stanie stacjonarnym wynosiło 100 µg*godz./ml (32,9).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* wiązanie dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny z białkami osocza ludzkiego wynosi około 97%.

W warunkach *in vitro* dimetylohydrazid N-acetylo-gammakalicheamicyny jest substratem glikoproteiny P (P-gp). U ludzi całkowita objętość dystrybucji inotuzumabu ozogamycyny wynosiła około 12 l.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* dimetylohydrazid N-acetylo-gamma-kalicheamicyny był głównie metabolizowany w wyniku redukcji nieenzymatycznej. U ludzi stężenia dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny w surowicy były zazwyczaj poniżej granicy oznaczenia ilościowego (50 pg/ml).

Eliminacja

Farmakokinetyka inotuzumabu ozogamycyny została dokładnie scharakteryzowana za pomocą modelu dwukompartamentowego z liniowymi oraz zależnymi od czasu komponentami klirensu. U 234 pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL klirens inotuzumabu ozogamycyny w stanie stacjonarnym wynosił 0,0333 l/godz., a biologiczny okres półtrwania (t_{1/2}) pod koniec cyklu 4. wynosił około 12,3 dnia. Po podaniu kilku dawek odnotowano 5,3-krotną kumulację inotuzumabu ozogamycyny pomiędzy cyklem 1. a 4. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej na grupie 765 pacjentów ustalono, że powierzchnia ciała pacjenta znacząco wpływa na dystrybucję inotuzumabu ozogamycyny. Wielkość podawanej dawki inotuzumabu ozogamycyny jest zależna od powierzchni ciała pacjenta.

Wiek, rasa i płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że wiek, rasa i płeć pacjentów nie mają znaczącego wpływu na dystrybucję inotuzumabu ozogamycyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych dotyczących stosowania inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej u 765 pacjentów ustalono, że klirens inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby określonymi według kryteriów klasyfikacji zaburzeń wątroby *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* jako kategoria B1 (bilirubina całkowita ≤ GGN i AspAT > GGN; n = 133) lub B2 (bilirubina całkowita > 1,0–1,5 × GGN i AspAT o dowolnym stężeniu; n = 17) był podobny do klirensu występującego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina całkowita / AspAT ≤ GGN; n = 611). U 3 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby kategorii C określonymi według kryteriów NCI ODWG (biliru-

bina całkowita $> 1,5\text{--}3 \times$ GGN i AspAT o dowolnym stężeniu) i u 1 pacjenta z zaburzeniami czynności wątroby kategorii D określonymi według tych samych kryteriów klasyfikacji (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i AspAT o dowolnym stężeniu) nie odnotowano zmniejszenia klirensu inotuzumabu ozogamycyny.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych dotyczących stosowania inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej u 765 pacjentów ustalono, że klirens inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr} 60–89 ml/min; $n = 237$), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr} 30–59 ml/min; $n = 122$) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr} 15–29 ml/min; $n = 4$) był podobny do klirensu występującego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min, $n = 402$). Nie badano stosowania inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Elektrofizjologia serca

Na podstawie analizy farmakokinetycznej ekspozycji i odpowiedzi przeprowadzonej u 250 pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL lub innymi nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny w dawce $1,8 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./cykl}$ podanej jako 3 dawki podzielone odpowiednio w dniu 1. ($0,8 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), dniu 8. ($0,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) i dniu 15. ($0,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) cyklu trwającego od 21 do 28 dni lub w dawce $1,8 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./cykl}$ podawanej raz na 4 tygodnie, średnie wydłużenie odstępu QTcF wzrosło o 2,53 milisekundy (ms) w porównaniu do wartości wyjściowych (97,5 percentyla: 4,92 ms) dla średniej wartości C_{max} oszacowanej dla pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL (371 ng/ml) i o 3,87 ms w porównaniu do wartości wyjściowych (97,5 percentyla: 7,54 ms) dla 1,5-krotnie wyższej średniej wartości C_{max} (569 ng/ml). W randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL (badanie 1) wydłużenie odstępu QTcF o ≥ 60 ms w porównaniu do wartości wyjściowych odnotowano u 4/162 (3%) pacjentów w grupie otrzymującej inotuzumab ozogamycyny i u 3/124 (2%) w grupie pacjentów poddawanych chemioterapii wybranej przez badacza. Nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QTcF o > 500 ms u żadnego z pacjentów w grupie otrzymującej inotuzumab ozogamycyny, natomiast w grupie leczonej chemioterapeutykami wybranymi przez badacza odnotowano taki przypadek u 1/124 (1%) pacjenta. Średnie (90% CI) maksymalne wydłużenie QTcF w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiło 16,5 ms (14,3–18,7) w grupie otrzymującej inotuzumab ozogamycyny i 10,8 ms (8,0–13,6) w grupie poddawanej chemioterapii wybranej przez badacza. Analiza tendencji centralnej zmian wydłużenia odcinka QTcF w porównaniu do wartości wyjściowych wykazała, że najwyższa górna granica dwustronnego 90% CI dla QTcF wynosiła 21,1 ms (odnotowana w 1. godzinie 1. dnia 4. cyklu) w grupie pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny oraz 21,2 ms (odnotowana w 1. godzinie 1. dnia 2. cyklu) w grupie leczonej chemioterapeutykami wybranymi przez badacza.

Wskazanie

Produkt leczniczy Besponsa jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*).

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Besponsa należy podawać pod nadzorem lekarza specjalizującego się w stosowaniu leków przeciwnowotworowych oraz w miejscu, w którym istnieje możliwość natychmiastowego skorzystania z pełnego wyposażenia reanimacyjnego. Leczenie produktem Besponsa pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B można rozważyć, jeśli wynik ekspresji

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

antygeny CD22 przed rozpoczęciem terapii, uzyskany po przeprowadzeniu oznaczenia zwalidowaną i czułą metodą, wynosi > 0%. U pacjentów, u których stwierdzono krążące limfoblasty, przed podaniem pierwszej dawki zaleca się przeprowadzenie cytoredukcji z zastosowaniem skojarzonego leczenia hydroksymocznikiem, 3 steroidami i (lub) winkrystyną do uzyskania liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej $\leq 10\,000/\text{mm}^3$. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwgorączkowym oraz lekiem przeciwhistaminowym. U pacjentów z dużą masą nowotworu przed rozpoczęciem podawania zaleca się zastosowanie premedykacji w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego i nawodnienia. W trakcie wlewu oraz przez co najmniej 1 godzinę po jego zakończeniu pacjentów należy monitorować w kierunku reakcji związanych z wlewem.

Dawkowanie

Produkt Besponsa należy podawać w 3- lub 4-tygodniowych cyklach. U pacjentów, którzy zostaną poddani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *haematopoietic stem cell transplantation*) zaleca się zastosowanie 2 cykli leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, ang. *complete remission*) ani całkowitej odpowiedzi na leczenie z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi, ang. *complete remission with incomplete haematological recovery*) i stwierdzono minimalną chorobę resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease*). U pacjentów, którzy nie będą poddawani HSCT, można zastosować dodatkowe cykle leczenia (maksymalnie 6 cykli). Leczenie pacjentów, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać. W tabeli poniżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania. W pierwszym cyklu leczenia zalecana całkowita dawka produktu Besponsa dla wszystkich pacjentów wynosi 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.). Pierwszy cykl leczenia powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi oraz (albo) w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności. W kolejnych cyklach zalecana dawka produktu Besponsa to 1,5 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,5 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi, lub 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi. Kolejne cykle leczenia powinny trwać 4 tygodnie.

Schemat dawkowania w cyklu 1. I kolejnych cyklach w zależności od odpowiedzi na leczenie

	Dzień 1	Dzień 8 ^A	Dzień 15 ^A
Schemat dawkowania w cyklu 1			
Wszyscy pacjenci			
Dawka (mg/m ² pc)	0,8	0,5	0,5
Długość cyklu		21 dni ^S	
Schemat dawkowania w kolejnych cyklach w zależności od odpowiedzi na leczenie			
Pacjenci, którzy uzyskali CR* lub CRi[#]			
Dawka (mg/m ² pc)	0,5	0,5	0,5

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Długość cyklu	28 dni ^β		
Pacjenci, którzy nie uzyskali CR* lub CRi[#]			
Dawka (mg/m ² pc)	0,8	0,5	0,5
Długość cyklu	28 dni ^β		

CR, całkowita remisja (z ang. *complete remission*), CRi, całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną;

[^] +/- 2 dni (zachować odstęp co najmniej 6 dni pomiędzy dawkami);

[§] długość cyklu można wydłużyć do 28 dni (tzn. zastosować 7-dniową przerwę w leczeniu, rozpoczynając od 21. dnia) u pacjentów, u których uzyskano CR lub CRi, i (lub) w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności;

* CR definiuje się jako <5% blastów w szpiku kostnym oraz brak blastów białaczkowych we krwi obwodowej, pełna regeneracja hematologiczna krwi obwodowej (liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) oraz brak objawów wznowy pozaszpikowej;

[#] CRi definiuje się jako <5% blastów w szpiku kostnym oraz brak blastów białaczkowych we krwi obwodowej, częściowa regeneracja hematologiczna krwi obwodowej (liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ i/lub ANC $< 1 \times 10^9/l$) oraz brak objawów wznowy pozaszpikowej;

^β 7-dniowa przerwa w leczeniu, rozpoczynając od dnia 21.

Modyfikacje dawki

Może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki produktu Besponsa ze względu na bezpieczeństwo i tolerancję u danego pacjenta. Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać przerwania i (lub) zmniejszenia dawkowania bądź całkowitego zaprzestania podawania produktu Besponsa. Jeśli dawka zostanie zmniejszona z powodu toksyczności związanej ze stosowaniem produktu Besponsa, dawki tej nie należy ponownie zwiększać. W tabelach poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące modyfikacji dawki dla toksyczności hematologicznej i niehematologicznej. Nie ma konieczności przerywania dawkowania produktu Besponsa w trakcie cyklu leczenia (w dniu 8. i (lub) 15.) z powodu neutropenii lub małopłytkowości, zaleca się jednak je przerwać w przypadku toksyczności niehematologicznej.

Modyfikacja dawki z powodu toksyczności hematologicznej na początku cyklu leczenia (w dniu 1.)	
Toksyczność hematologiczna	Toksyczność oraz modyfikacja dawki
Poziomy przed rozpoczęciem leczenia Besponsa	
ANC $\geq 1 \times 10^9/l$	W przypadku zmniejszenia ANC należy przerwać kolejny cykl leczenia aż do powrotu do wartości $\geq 1 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l^a$	W przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi należy przerwać kolejny cykl leczenia aż do powrotu do wartości $\geq 50 \times 10^9/l^a$
ANC $< 1 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l^a$	W przypadku zmniejszenia ANC i (lub) liczby płytek krwi należy przerwać kolejny cykl leczenia aż do chwili, gdy spełniony zostanie przynajmniej jeden z poniższych warunków: - ANC i liczba płytek krwi powrócą przynajmniej do wartości na poziomie wyjściowym z poprzedniego cyklu lub - ANC powróci do wartości $\geq 1 \times 10^9/l$ i

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 50 \times 10^9/l^a$ lub - stan zdrowia pacjenta ustabilizuje się lub poprawi (w oparciu o ostatnie wyniki badania szpiku kostnego) oraz uzna się, że przyczyną zmniejszenia ANC i liczby płytek krwi jest choroba podstawowa (nie zaś toksyczność związana ze stosowaniem produktu Besponsa).

ANC, bezwzględna liczba neutrofilii;

^a liczba płytek krwi stosowana do ustalania schematu dawkowania musi być niezależna od transfuzji krwi

Modyfikacja dawki z powodu toksyczności niehematologicznej w dowolnym punkcie czasowym w trakcie leczenia

Toksyczność niehematologiczna	Modyfikacja dawki
VOD/SOS lub inne ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby	Należy całkowicie zaprzestać leczenia
Bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN oraz AspAT/AlAT $> 2,5 \times$ GGN	Przerwać dawkowanie aż do powrotu bilirubiny całkowitej do wartości $\leq 1,5 \times$ GGN i AspAT/AlAT $\leq 2,5 \times$ GGN przed podaniem każdej dawki, chyba że wartości te związane są z zespołem Gilberta lub hemolizą. Jeśli stężenie bilirubiny całkowitej nie powróci do wartości $\leq 1,5 \times$ GGN lub AspAT/AlAT nie powrócą do wartości $\leq 2,5 \times$ GGN, należy całkowicie zaprzestać leczenia
Reakcje spowodowane infuzją	Przerwać infuzję i podjąć odpowiednie postępowanie. W zależności od nasilenia reakcji związanych z infuzją należy rozważyć zaprzestanie jej podawania lub zastosowanie steroidów i leków przeciwhistaminowych. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy całkowicie zaprzestać leczenia
Toksyczność niehematologiczna w stopniu $\geq 2a$ (związana z produktem Besponsa)	Przerwać leczenie i odczekać do zmniejszenia objawów toksyczności do stopnia 1 lub powrotu zdrowia pacjenta do stanu sprzed leczenia, przed podaniem każdej dawki.

AlAT, aminotransferaza alaninowa, AspAT, aminotransferaza asparaginianowa, GGN, górna granica normy, VOD/SOS, choroba wenookluzyjna wątroby/zespół niewydolności zatokowej wątroby;

^a stopień nasilenia według kryteriów terminologii zdarzeń niepożądanych opracowanych przez Narodowy Instytut Nowotworów (NCI CTCAE, z ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Modyfikacja dawki w zależności od czasu trwania przerwy w dawkowaniu z powodu toksyczności

Toksyczność niehematologiczna	Modyfikacja dawki
< 7 dni (w trakcie cyklu)	Przerwać kolejną dawkę (zachować odstęp co najmniej 6 dni między kolejnymi dawkami)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

≥7 dni	Pominać kolejną dawkę w trakcie cyklu.
≥ 14 dni	Po normalizacji stanu zdrowia pacjenta zmniejszyć całkowitą dawkę o 25% w kolejnym cyklu. Jeśli zajdzie konieczność dalszej modyfikacji dawki, należy zredukować liczbę dawek do 2 na cykl w kolejnych cyklach. Gdy zmniejszenie całkowitej dawki o 25% a następnie redukcja do 2 dawek na cykl nie będzie tolerowane, należy całkowicie zaprzestać leczenia.
≥ 28 dni	Rozważyć całkowite zaprzestanie podawania produktu Besponsa

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej ze względu na wiek pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których stężenie bilirubiny całkowitej wynosi $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, a aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) $\leq 2,5 \times \text{GGN}$. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów, u których przed rozpoczęciem dawkowania stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło $> 1,5 \times \text{GGN}$ i AspAT/AlAT $> 2,5 \times \text{GGN}$, są ograniczone. Należy przerwać stosowanie produktu aż do powrotu bilirubiny całkowitej do wartości $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ i AspAT/AlAT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ przed podaniem każdej dawki, chyba że wartości te są związane z zespołem Gilberta lub hemolizą. Jeśli stężenie bilirubiny całkowitej nie powróci do wartości $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub AspAT/AlAT nie powrócą do wartości $\leq 2,5 \times \text{GGN}$, należy całkowicie zaprzestać leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CL_{cr}] 60–89 ml/min, 30–59 ml/min lub 15–29 ml/min, odpowiednio). Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Besponsa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Besponsa u dzieci (w wieku od 0 do < 18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Besponsa przeznaczony jest do stosowania dożylnego. Infuzję należy podawać przez 1 godzinę. Produktu Besponsa nie należy podawać we wstrzyknięciu ani bolusie dożylnym. Przed podaniem produkt Besponsa należy rozpuścić i rozcieńczyć. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu Besponsa przed podaniem

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Potwierdzona ostra lub czynna choroba wenoookluzyjna wątroby / zespół niewydolności zatokowej wątroby (VOD/SOS).
- Ciężka czynna choroba wątroby (np. marskość wątroby, guzkowy przerost regeneracyjny, aktywne zapalenie wątroby).

Przeciwwskazania

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych znak towarowy i numer serii podawanego produktu należy wyraźnie zapisać w dokumentacji pacjenta.

Hepatotoksyczność, w tym choroba wenookluzyjna wątroby / zespół niewydolności zatokowej wątroby (VOD/SOS)

Hepatotoksyczność, w tym ciężkie, zagrażające życiu, a czasami śmiertelne przypadki VOD/SOS, zgłaszano u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL otrzymujących produkt Besponsa. Produkt Besponsa znacznie zwiększał ryzyko VOD/SOS w porównaniu ze standardowymi schematami chemioterapii stosowanymi w tej populacji pacjentów. Ryzyko było szczególnie widoczne u pacjentów, którzy zostali poddani HSCT po zakończeniu terapii. Zgłaszana częstość VOD/SOS po HSCT wynosiła $\geq 50\%$ w następujących podgrupach pacjentów:

- u pacjentów, u których zastosowano schemat kondycjonowania HSCT zawierający 2 środki alkilujące,
- u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, oraz
- u pacjentów ze stężeniem bilirubiny w surowicy \geq GGN przed HSCT.

Należy unikać schematów kondycjonowania HSCT zawierających 2 środki alkilujące. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed podaniem produktu Besponsa pacjentom, u których zastosowanie w przyszłości schematów kondycjonowania HSCT zawierających 2 środki alkilujące będzie prawdopodobnie nieuniknione. U pacjentów, u których przed HSCT stężenie bilirubiny w surowicy \geq GGN można przeprowadzić HSCT po zakończeniu leczenia produktem Besponsa jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Jeżeli pacjenci zostaną poddani HSCT, należy ich uważnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych VOD/SOS. Do innych czynników, które wydają się zwiększać ryzyko VOD/SOS u pacjentów po HSCT należą: wcześniej przebyta HSCT, wiek ≥ 55 lat, choroba wątroby w wywiadzie i (lub) zapalenie wątroby przed rozpoczęciem leczenia, kolejne rzuty chemioterapii ratunkowej oraz większa liczba cykli leczenia. Należy dokładnie rozważyć czy podać produkt Besponsa pacjentom, którzy zostali wcześniej poddani HSCT. Żaden z pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL leczonych produktem Besponsa w badaniach klinicznych nie został poddany HSCT w ciągu 4 miesięcy poprzedzających leczenie. U pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie przed rozpoczęciem leczenia produktem Besponsa należy przeprowadzić dokładne badania (np. badanie USG, badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby) w celu wykluczenia ciężkiej czynnej choroby wątroby. U pacjentów przygotowywanych do HSCT zaleca się zastosowanie 2 cykli leczenia (maksymalnie 3 cykli), aby zmniejszyć ryzyko VOD/SOS. Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów po HSCT należy ściśle monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych VOD/SOS, w tym zwiększonych wartości bilirubiny całkowitej, powiększenia wątroby (które może być bolesne), szybkiego zwiększenia masy ciała oraz wodobrzusza. Kontrolowanie wyłącznie parametru bilirubiny całkowitej może nie wystarczyć do zidentyfikowania wszystkich pacjentów ze zwiększonym ryzykiem VOD/SOS. U wszystkich pacjentów przed podaniem oraz po podaniu każdej dawki produktu Besponsa należy monitorować wyniki prób wątrobowych, w tym AlAT, AspAT, bilirubinę całkowitą oraz fosfatazę alkaliczną. W przypadku nieprawidłowych wartości prób wątrobowych należy częściej monitorować wyniki prób wątrobowych oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy kliniczne hepatotoksyczności. U pacjentów, którzy są przygotowywani do HSCT, należy ściśle monitorować próby wątrobowe w pierwszym miesiącu po HSCT, a następnie rzadziej, zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Zwiększenie wartości parametrów prób wątrobowych może wymagać przerwania lub zmniejszenia dawkowania lub całkowitego zaprzestania podawania produktu Besponsa. Należy całkowicie zaprzestać leczenia, jeśli wystąpi VOD/SOS. Jeżeli VOD/SOS będzie o ciężkim nasileniu, należy podjąć standardowe leczenie kliniczne.

Mielosupresja/cytopenia

U pacjentów, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny zgłaszano przypadki neutropenii, małopłytkowości, niedokrwistości, leukopenii, go-

rączki neutropenicznej, limfopenii i pancytopenii. Niektóre z nich stanowiły zagrożenie dla życia. U pacjentów, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny zgłaszano powikłania związane z neutropenią i małopłytkowością (w tym odpowiednio zakażenia i krwawienia /krwotoki). Przed podaniem każdej dawki produktu Besponsa u pacjentów należy wykonać pełną morfologię krwi. W czasie leczenia należy monitorować pacjentów w kierunku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, krwawienia/krwotoku oraz innych objawów mielosupresji. W stosownych przypadkach należy podawać pacjentom profilaktyczne leki przeciwinfekcyjne i przeprowadzać badania kontrolne w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. Leczenie ciężkich zakażeń, krwawienia/krwotoku oraz innych objawów mielosupresji, w tym ciężkiej neutropenii lub małopłytkowości, może wymagać przerwania dawkowania, zmniejszenia dawki lub całkowitego zaprzestania leczenia.

Reakcje spowodowane infuzją

U pacjentów, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny zgłaszano przypadki reakcji spowodowanych podaniem infuzji. Przed rozpoczęciem podawania zaleca się poddanie pacjentów premedykacji kortykosteroidami, lekami przeciwgorączkowymi oraz przeciwhistaminowymi. Pacjentów należy ściśle monitorować w czasie wlewu i co najmniej przez 1 godzinę po jego zakończeniu w kierunku reakcji związanych z wlewem, w tym niedociśnienia tętniczego, uderzeń gorąca lub problemów z oddychaniem. W przypadku pojawienia się reakcji związanych z infuzją należy przerwać infuzję i zapewnić odpowiednią opiekę medyczną. W zależności od nasilenia reakcji związanych z infuzją należy rozważyć przerwanie infuzji lub podanie steroidów i leków przeciwhistaminowych. W przypadku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy całkowicie zaprzestać leczenia.

Zespół rozpadu guza (TLS, ang. *tumor lysis syndrome*)

U pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny zgłaszano TLS o nasileniu potencjalnie zagrażającym życiu lub śmiertelnym. U pacjentów z dużą masą nowotworu przed rozpoczęciem dawkowania zaleca się zastosowanie premedykacji w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego i nawodnienia. Pacjentów należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS i leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny obserwowano wydłużenie odstępu QT. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Besponsa pacjentom z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub z predyspozycją do wydłużenia odstępu QT, którzy przyjmują produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT oraz pacjentom z zaburzeniami elektrolitowymi. U osób tych należy wykonać EKG oraz badanie elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia.

Zwiększona aktywność amylazy i lipazy

U pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny zgłaszano zwiększoną aktywność amylazy i lipazy. Pacjentów należy monitorować w kierunku zwiększonej aktywności amylazy i lipazy oraz badać w kierunku choroby wątroby i dróg żółciowych, i leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Szczepienia

Nie badano bezpieczeństwa stosowania żywych szczepionek wirusowych w trakcie leczenia produktem Besponsa lub po jego zakończeniu. Szczepienie żywymi szczepionkami wirusowymi nie jest zalecane przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Besponsa, w trakcie leczenia oraz do czasu uzyskania regeneracji limfocytów B po ostatnim cyklu leczenia.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Produkt leczniczy Besponsa należy podawać pod nadzorem lekarza specjalizującego się w stosowaniu leków przeciwnowotworowych oraz w miejscu, w którym istnieje możliwość natychmiastowego skorzystania z pełnego wyposażenia reanimacyjnego.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Besponsa nie jest refundowany w warunkach polskich (MZ 26/10/2018).

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Besponsa nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu Besponsa w leczeniu pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

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

Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Besponsa zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 52). Szczegółowe informacje na temat poszczególnych rekomendacji zostały podane w tekście poniżej.

Data ostatniego dostępu: 25.10.2018r.

Tabela 52. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Besponsa.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	2018	niejednoznaczna	Ocena produktu leczniczego Besponsa w leczeniu R/R ALL CD22 Ph(+) oraz Ph(-). Nie wykazano większej skuteczności produktu Besponsa w porównaniu ze standardową terapią. Zaplanowano kolejną analizę leku w ciągu 2 lat od publikacji

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				rekomendacji.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2017	pozytywna	Oceniany jako lek sierocy w przypadku, którego dodatkowe oceny kliniczne uznaje się za niezasadne.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2018	pozytywna	Produkt leczniczy Besponsa jest rekomendowany do stosowania w monoterapii dorosłych chorych z R/R ALL CD22-dodatnich. Pacjenci z Ph(+) powinni mieć niepowodzenie leczenia przynajmniej jednym TKI.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2017	-	Brak rekomendacji, dyskwalifikacja na podstawie oceny NICE-
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	2018	pozytywna	Komitet NICE zaleca stosowanie inotuzumabu ozogamycyny w leczeniu R/R B-ALL CD22-dodatniej. Pacjenci z Ph(+) powinni mieć niepowodzenie leczenia przynajmniej jednym TKI.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2018	pozytywna	CADTH rekomenduje finansowanie produktu Besponsa w leczeniu R/R ALL po modyfikacji efektywności kosztowej.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	bd.	bd.	bd.-
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	2018	pozytywna	Komitet NCPE zaleca uwzględnienie inotuzumabu ozogamycyny wśród leków refundowanych we wskazaniu do leczenia dorosłych chorych na R/R B-ALL CD22-dodatnią pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej.
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	bd.	bd.	bd.-

Na portalu *Haute Autorité de Santé* odnaleziono dokument opublikowany w 2018 roku dotyczący oceny produktu leczniczego Besponsa we wskazaniu do stosowania w leczeniu R/R ALL. W przypadku analizy efektywności preparatu zarówno u pacjentów z, jak i bez obecnego chromosomu Philadelphia wykazano niską skuteczność kliniczną w porównaniu z dostępnymi standardowymi chemioterapiami. Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, komitet HAS nie mógł jednoznacznie określić miejsca zastosowania inotuzumabu ozogamycyny w terapii R/R ALL. Eksperti HAS deklarują jednak, że w ciągu dwóch lat zostanie przeprowadzona kolejna ocena produktu leczniczego Besponsa, w oparciu o zgromadzone w tym czasie dane na temat charakterystyki pacjentów, w celu lepszego poznania profilu chorych leczonych w rzeczywistych warunkach (HAS 2018).

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Na portalu agencji **Scottish Medicines Consortium** odnaleziono informację o przeprowadzonym procesie oceny produktu leczniczego Besponsa w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem lub oporną CD22(+) ALL z komórek prekursorowych B. Dorośli pacjenci z Ph(+) z nawrotem lub oporną B-ALL powinni mieć udokumentowane niepowodzenie leczenia przynajmniej jednym TKI. Nie podano orientacyjnej daty publikacji rekomendacji. Ostateczna rekomendacja agencji odnośnie stosowania produktu leczniczego Besponsa w wyżej przedstawionym wskazaniu była pozytywna (*SMC 2018*).

Eksperti **All Wales Medicines Strategy Group** odrzucili wniosek o ocenę produktu leczniczego Besponsa we wskazaniu: monoterapia u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym CD22(+) ALL z komórek prekursorowych B. U dorosłych pacjentów z B-ALL Ph (+) konieczne wykazanie niepowodzenia leczenia przynajmniej 1 TKI. Przyczyną wykluczenia była ocena NICE (*AWMSG 2017*).

Na portalu **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** odnaleziono dokument stanowiący ostateczną rekomendację dotyczącą słuszności objęcia refundacją produktu leczniczego Besponsa we wskazaniu do leczenia R/R ALL. Komitet CADTH rekomenduje finansowanie inotuzumabu ozogamycyny w powyższym wskazaniu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Wśród pacjentów, dla których przeznaczona została oceniana interwencja wyróżnia się chorych z obecnym chromosomem Philadelphia oraz bez, z R/R ALL. W przypadku chorych Ph(+) konieczne jest niepowodzenie terapii przynajmniej jednym TKI drugiej lub trzeciej generacji oraz standardową wielolekową chemioterapią indukcyjną. Leczenie powinno być kontynuowane aż do pojawienia się nieakceptowalnych toksyczności lub progresji choroby, maksymalnie przez trzy cykle dla pacjentów, którzy zostają poddani HSCT. Dla chorych, u których nie planuje się wykonania przeszczepu, leczenie może być kontynuowane przez maksymalnie 6 cykli (*CADTH 2018*).

Niemiecka agencja oceny technologii medycznych **Institute for Quality and Efficiency in Health Care** przeprowadza obecnie ocenę produktu leczniczego Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w monoterapii, wskazanego do leczenia dorosłych chorych z CD22-dodatnim B-ALL. W przypadku dorosłych pacjentów z B-ALL Ph(+) konieczne jest udokumentowanie niepowodzenia leczenia przynajmniej jednym TKI. W zakresie analizy uwzględniono ocenę liczby pacjentów i kosztów terapii, ze względu na udowodnioną korzyść ze stosowania leku sierocego (*IQWiG 2017*).

Eksperti komitetu **National Institute for Health and Care Excellence** wydali we wrześniu 2018 roku ostateczną rekomendację dotyczącą oceny produktu leczniczego Besponsa we wskazaniu do leczenia ALL. Decyzją NICE, inotuzumab ozogamycyny jest rekomendowany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem

jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem R/R ALL CD22-dodatnim z komórek prekursorowych B. W przypadku pacjentów z obecnym chromosomem Philadelphia konieczne jest udokumentowane niepowodzenie przynajmniej 1 TKI. Autorzy rekomendacji podkreślają, że pomimo braku klinicznych dowodów na większą korzyść ze stosowania inotuzumabu ozogamycyny w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do standardowej chemioterapii, oceniana interwencja może być zalecana w leczeniu nawracającej lub odpornej B-ALL. Przyczyną powyższej rekomendacji jest fakt, że większy odsetek pacjentów leczonych inotuzumabem ozogamycyny jest kwalifikowanych do przeszczepienia komórek macierzystych w porównaniu z chorymi leczonymi innymi schematami (NICE 2018).

W 2018 roku komitet *National Centre for Pharmacoeconomics* w Irlandii wydał pozytywną rekomendację dotyczącą zasadności finansowania produktu leczniczego Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych B. Wykazano dodatkową korzyść ze stosowania ocenianej interwencji pod względem zwiększenia odsetka remisji, przeprowadzonych HSCT i istotnej poprawy przeżycia całkowitego, jednak autorzy zwracają uwagę, że długoterminowa korzyść powyższego świadczenia nie jest jasna. Autorzy rekomendacji zalecają finansowanie ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej (NCPe 2018).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Schemat postępowania w leczeniu ALL jest opracowany niezależnie dla każdego kraju na podstawie zaleceń zespołu ekspertów klinicznych. Należy zwrócić uwagę, że w związku z różnorodnymi schematami rekomendowanymi do leczenia ALL w zależności od regionu, nie jest możliwe określenie jednej, powszechnie obowiązującej terapii R/R ALL dla wszystkich krajów, która mogłaby zostać uznana za docelowy komparator dla inotuzumabu ozogamycyny. W Polsce jako leczenie z wyboru obowiązuje program PALG ALL7, który uwzględnia stosowanie konkretnych preparatów chemioterapeutycznych w zależności od postaci choroby:

- Populacja po nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu:
 - Program FLAM (fludarabina + cytarabina + mitoksantron) +/- rytuksymab;
 - Program HyperCVAD (cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon na zmianę z metotreksatem w dużej dawce + Ara-C) +/- rytuksymab.
- Populacja z obecnością chromosomu Philadelphia, po niepowodzeniu dazatynibu:
 - Program FLAM,
 - Program HyperCVAD;
- Populacja z nawrotem białaczki:
 - Wczesny nawrót: protokoły alternatywne (np. Hyper-CVAD lub FLAM), a następnie po uzyskaniu CR → przeprowadzenie allo-HCT,
 - Późny nawrót (po 2 latach): powtórzeniu pierwszoliniowej indukcji i następnie wykonanie allo-HCT,
 - TKI nowszej generacji zgodnie z wynikiem analizy mutacji genu *BCR-ABL1* (*Hołowiecki 2018, PALG ALL7 2018*).

Wg zaleceń *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* oraz *Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek* w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej rekomenduje się stosowanie schematów: FLAM/miniFLAM oraz Hyper-CVAD. W polskich warunkach większość z produktów leczniczych zalecanych przez ekspertów PTOK jest refundowanych w ramach listy chemioterapii. Wyjątek stanowi mitoksantron, który podlega finansowaniu we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, dlatego również został uwzględniony wśród komparatorów dla ocenianej interwencji (*NFZ 2017*). Ponadto, autorzy wytycznych PTOK zalecają również stosowanie schematu z alemtuzumabem (FLAM-CAMP), który jednak nie jest finansowany w leczeniu ALL w warunkach polskich i nie zostanie uwzględniony w zakresie potencjalnych komparatorów ze względu na rzadkie stosowanie w polskiej praktyce klinicznej, co zostało przytoczone w analizie weryfikacyjnej produktu leczniczego

Blincyto przez ekspertów AOTMiT (*AWA Blincyto 2016*). Ogólnie za komparator dla inotuzumabu ozogamycyny uznaje się szeroko pojętą chemioterapię, której schematy mogą być różne w zależności od regionu, dlatego podstawowym postępowaniem powinna być terapia obowiązująca w danym kraju. W Polsce obowiązuje protokół PALG-ALL7, dlatego w niniejszym rozdziale zostaną przedstawione przede wszystkim schematy w odniesieniu do polskich zaleceń i rejestracji.

W głównym badaniu klinicznym RCT włączonym do analizy klinicznej - *INO-VATE 2016* - porównującym skuteczność inotuzumabu ozogamycyny ze standardową chemioterapią stosowano jeden z trzech wybranych przez lekarza schematów zalecanych do leczenia nawrotów choroby lub ALL odpornej na leczenie: FLAG (fludarabina, cytarabina oraz GCSF) przez 4 cykle trwające 28 dni każdy, cytarabina z mitoksantronem przez cztery cykle trwające 15-20 dni lub wysokie dawki cytarabiny przez jeden cykl składający się z 12 dawek leków (*Kantarjian 2016*). Należy podkreślić, że schemat standardowych chemioterapii jest różnorodny i w znacznej mierze zależy od obowiązujących w danym regionie zaleceń ekspertów. Tabela 53 stanowi zestawienie schematów leczenia R/R ALL finansowanych w Polsce ze schematami uwzględnionymi w badaniu *INO-VATE 2016* wraz z odsetkiem pacjentów, u których zastosowano poszczególne podejścia terapeutyczne.

Tabela 53. Zestawienie refundowanych schematów terapeutycznych R/R ALL w Polsce z leczeniem zastosowanym w badaniu *INO-VATE 2016* wraz z odsetkiem pacjentów, u których wdrożono poszczególne podejścia terapeutyczne (*MZ 26/10/2018, Kantarjian 2016*).

PALG-ALL7	INO-VATE 2016
	FLAG – fludarabina (30 mg/m ² /d w dniu 2-6), cytarabina (2,0 g/m ² /d w dniu 1-6) i GCSF (5µg/kg mc/d) przez 4 cykle trwające 28 dni każdy 66,7%
FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron*) +/- rytuksymab	Cytarabina + mitoksantron – cytarabina (200mg/m ² /d w dniu 1-7), mitoksantron (12 mg/m ² /d w dniu 1-3) przez 4 cykle trwające 15-20 dni 22,5%
Hiper-CVAD (cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w dużej dawce oraz cytarabiną) +/- rytuksymab	Wysokie dawki cytarabiny – cytarabina w dawce 3g/m ² co 12 godzin lub 1,5g/m ² dla pacjentów ≥55 r.ż., przez jeden cykl składający się z 12 dawek leku 10,8%

* refundowany w leczeniu wznowy ALL w populacji pediatrycznej zarówno w grupie standardowego ryzyka jak i wysokiego ryzyka (*MZ 26/10/2018*), objęty finansowaniem we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (*NFZ 2017*).

W analizie przeprowadzonej przez kanadyjską agencję CADTH w 2018 roku eksperci uznali, że dobór chemioterapii jako komparator dla ocenianej interwencji (Besponsa) w badaniu *INO-VATE 2016* jest słuszny (*CADTH 2018*). Ponadto, w analizie NICE oceniającej inotuzumab ozogamycyny w leczeniu R/R ALL eksperci uznali schemat FLAG (fludarabina, cytarabina, GCSF) za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji. Zaznaczono, że w głównym badaniu włączonym do analizy klinicznej

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

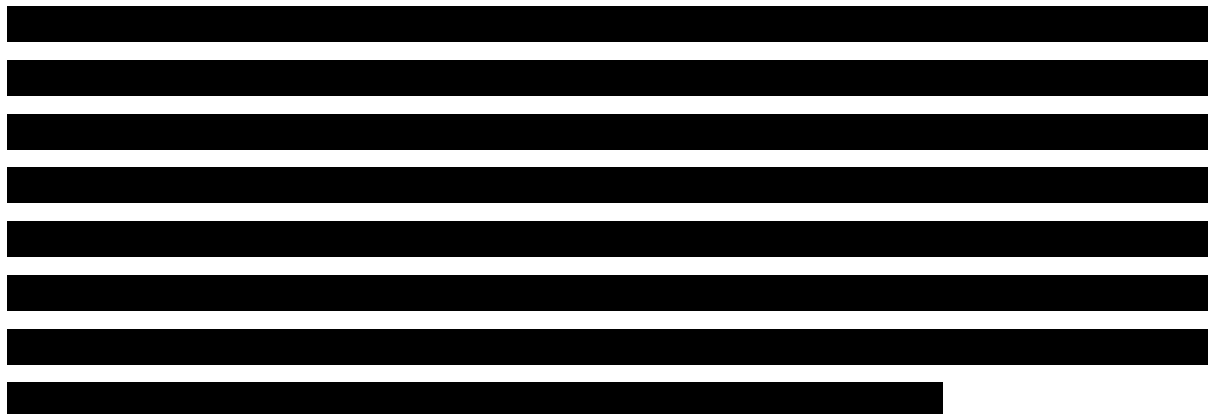
w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

(INO-VATE 2016) pacjenci z grupy kontrolnej byli leczeni schematem wybranym przez lekarza w ramach standardowej terapii, który najczęściej stanowił schemat FLAG (66,7%). Ze względu na fakt, że w Wielkiej Brytanii inotuzumab ozogamycyny został przeznaczony do stosowania po pierwszym nawrocie choroby, przed rozważeniem innych terapii ratunkowych, komisja uznała, że schemat FLAG powinien stanowić główny komparator dla produktu Besponsa (NICE 2018).

W przypadku chorych, u których rozpoznano ALL z chromosomem Philadelphia, eksperci towarzystw naukowych zgodnie zalecają stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w ramach pierwszej i kolejnych linii leczenia. W polskich warunkach refundacją ze środków publicznych zostały objęte dwa preparaty przeznaczone do leczenia ALL Ph(+), które należą do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynib oraz dazatynib. Imatynib jest preparatem finansowanym ze środków publicznych w ramach substancji zawartych w katalogu C „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Imatynib jest refundowany jako pierwsza linia leczenia u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. W drugiej linii leczenia stosuje się dazatynib, który objęty jest finansowaniem w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”. W ramach powyższego programu lekowego dazatynib jest finansowany w leczeniu dorosłych chorych z ALL oraz udokumentowaną obecnością genu *BCR-ABL* lub chromosomu Ph(+) i spełnieniu poniższych kryteriów:

- brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub większej odpowiedzi molekularnej po leczeniu konsolidującym remisję, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu lub
- uzyskanie remisji całkowitej lub odpowiedzi molekularnej w wyniku leczenia obejmującego stosowanie dazatynibu i prowadzenie leczenia podtrzymującego, lub
- wystąpienie hematologicznej remisji całkowitej i w badaniu molekularnym lub immunofenotypowym stwierdzono nawrót lub narastanie minimalnej choroby resztkowej, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu, lub
- wykonanie przeszczepienia komórek krwiotwórczych i przed przeszczepieniem nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej, lub
- wystąpienie wznowy hematologicznej choroby, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu lub

- wystąpienie objawów nietolerancji imatynibu w trakcie wcześniejszej terapii w stopniu uniemożliwiającym jego dalsze stosowanie lub
- stwierdzenie pierwotnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (MZ 26/10/2018).



Należy zwrócić uwagę, że w 2017 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji poddała ocenie kolejny inhibitor kinazy tyrozynowej – ponatynib (Iclusig). Ekspertsi uznali za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach dostępu ratunkowego do technologii medycznych leku Iclusig (ponatynib) we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, czyli u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I (AOTMiT 10/2017). Ponatynib należy do grupy leków stanowiących inhibitory kinazy tyrozynowej III generacji, a w warunkach polskich miejsce jego zastosowania dotyczyłoby chorych, u których zastosowano już wcześniejszą terapię imatynibem i dazatynibem. Dostęp ratunkowy dotyczy jednak tylko jednostkowych pacjentów, gdy zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania dostępne technologie, a zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach powyższego dostępu jest wydawana na okres terapii nie dłuższy niż 3 miesiące albo trzy cykle leczenia. Produkt leczniczy Iclusig w momencie przeprowadzania analizy nie został objęty refundacją w ramach aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia (pomimo pozytywnej rekomendacji wydanej w 2016 r.) (AOTMiT 57/2016, AOTMiT 56/2016, AOTMiT 38/2016). Ponadto, w momencie tworzenia raportu dostępne jest tylko jedno badanie jednoramienne dotyczące ponatynibu (Cortes 2013), co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego z ocenianą interwencją (AOTMiT 57/2016, AOTMiT 56/2016, AOTMiT 38/2016), poza tym populacja docelowa dla leku jest niewielka. Z powyższych powodów ponatynib nie został uwzględniony jako dodatkowy komparator dla inotuzumabu ozogamycyny we wnioskowanym wskazaniu.

W ostatnim czasie komitet AOTMiT (2017 r.) wydał pozytywną opinię dotyczącą zasadności finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) w ramach dostępu ratunkowego do technologii lekowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, czyli w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Blinatumomab należy do przeciwciał wykorzystujących limfocyty T do swoistego wiązania się z cząsteczką CD19, ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3, ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T (AOTMiT 7/2017). Ponadto w 2016 roku eksperci AOTMiT wydali rekomendację, uznając za słuszne objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)” (AOTMiT 72/2016, AOTMiT 121/2016). W aktualnie obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (26.10.2018 r.) blinatumomab nie jest refundowany w leczeniu pacjentów z ALL, jednak ze względu na możliwość uzyskania finansowania ze środków publicznych w najbliższym czasie oraz analogiczne wskazania jak w przypadku ocenianej interwencji (inotuzumab ozogamycyny) zdecydowano o uwzględnieniu produktu leczniczego Blincyto jako dodatkowego komparatora w niniejszej analizie, uwzględniając dodatkowo wielkość populacji, w której będzie możliwe stosowanie leku oraz możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego.

Wśród ostatnio ocenianych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji produktów leczniczych we wskazaniu do leczenia ALL odnaleziono również wnioski dotyczące ruksolitynibu (Jakavi). Komitet AOTMiT wydał negatywną rekomendację dotyczącą zasadności finansowania ze środków publicznych powyższego preparatu we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph-, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Ze względu na powyższą rekomendację oraz małą szansę na refundację w warunkach polskich w najbliższym czasie nie uwzględniono powyższego produktu w ramach komparatorów dla inotuzumabu ozogamycyny (AOTMiT 3/2018).

Podsumowując, mając na uwadze zalecenia ekspertów towarzystw naukowych krajowych oraz zagranicznych i międzynarodowych opisujących opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na R/R ALL stwierdzono, że komparatorem dla inotuzumabu ozogamycyny w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest **chemioterapia standardowa**. Ze względu na brak powszechnie obowiązującego schematu chemioterapeutycznego obowiązującego we wszystkich regionach jako komparator należy uznać leczenie przeciwnowotworowe stano-

wiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu – w warunkach polskich schemat PALG-ALL7. Jako komparatory w kontekście polskich warunków uznaje się zalecane przez *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* i *Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek* schematy chemioterapeutyczne uwzględnione w protokole PALG-ALL7 objęte finansowaniem: **fludarabina, cytarabina, mitoksantron, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, metotreksat, rytuksymab, deksametazon** oraz **rytuksymab**. Powyższe preparaty zostały uznane przez ekspertów AOTMiT za zasadne jako komparatory dla produktu leczniczego Blincyto w analizie skuteczności tego leku we wskazaniach zbliżonych do wskazań dla ocenianej interwencji niniejszego raportu. Ponadto, inotuzumab ozogamycyny stanowi produkt leczniczy przeznaczony do stosowania u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu Philadelphia, dlatego, w ramach docelowych komparatorów dla ocenianej interwencji należy wziąć pod uwagę dodatkowo także preparat, który nie jest obecnie refundowany w Polsce, ale uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT i zakłada się, że w najbliższym czasie może stanowić pozycję finansowaną we wskazaniu odpowiadającym kryteriom przewidzianym dla inotuzumabu ozogamycyny – **blinatumomab**.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*). **Tradycyjnie ocena terapii onkologicznych uwzględnia wskaźniki odpowiedzi długoterminowej takie jak przeżycie całkowite (OS) oraz czas do progresji (PFS)**. Ponadto w ocenie leków hematologicznych należy uwzględnić kwestie indukcji remisji choroby i czas jej trwania, a także jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii.

Punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych dotyczących leków stosowanych w chorobach onkologicznych powinny wykazywać czy oceniana interwencja zapewnia korzyści kliniczne. Wybrane punkty końcowe powinny dostarczać wiarygodnych informacji na temat skuteczności preparatów w docelowej populacji pacjentów (*EMA 2017*). W wytycznych EMA dotyczących oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych u ludzi eksperci zalecają uwzględnianie parametrów PFS oraz DFS. PFS (z ang. *progression-free survival*) to parametr określany jako **przeżycie wolne od progresji**, zdefiniowany jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby. DFS (z ang. *disease-free survival*) określony jako **czas przeżycia wolny od choroby**, czyli czas od randomizacji do obiektywnego nawrotu choroby lub śmierci (bez względu na przyczynę) cokolwiek pojawi się pierwsze (*EMA 2012*). Eksperci EMA zwracają również uwagę na istotne znaczenie oceny parametru **przeżycia całkowitego** (OS, z ang. *overall survival*) w kontekście analizy leków przeciwnowotworowych. Ponadto, w większości przypadków terapii, na które składają się etapy leczenia indukcyjnego oraz konsolidacyjnego i/lub podtrzymującego, korzystne jest uwzględnienie takich punktów końcowych jak **remisja całkowita** (CR, z ang. *complete remission*). Autorzy wytycznych EMA zalecają, aby kryteria CR definiować zgodnie z ustalonymi kryteriami klinicznymi np. uwzględniając molekularne kryteria minimalnej choroby resztkowej (MRD, z ang. *minimal residual disease*) (*EMA 2017*).

Wśród punktów końcowych branych pod uwagę przy ocenie skuteczności leków stosowanych w hematologii należy uwzględnić parametr PROs (z ang. *patient reported outcomes*), który dotyczy **wyników zorientowanych na pacjenta**, czyli zgłaszanych bezpośrednio przez niego w oparciu o jego postrzeganie choroby i leczenia. W zakresie PROs wyróżnia się ocenę objawów, HRQL, stanu zdrowia, stosowania się do zaleceń lekarskich i satysfakcji z terapii. Wg zaleceń EMA, w onkologicznych badaniach klinicznych, rekomenduje się ocenę parametru PROs jako drugorzędowy punkt końcowy. Analiza wyników z perspektywy pacjenta umożliwia choremu określenie obciążenia chorobą poprzez zrozu-

mienie w jaki sposób terapia wpływa na funkcjonowanie i dobre samopoczucie. Ponadto, wyniki oceniane przez pacjenta mogą zostać porównane z klinicznymi punktami końcowymi, co umożliwi lepsze zrozumienie związku pomiędzy obiektywną odpowiedzią kliniczną a perspektywą chorego. W celu oceny parametru PROs należy używać instrumentów w postaci np. kwestionariuszy, które umożliwiają uzyskanie danych od pacjenta (EMA 2016).

Podobnie Agencja FDA w opublikowanych w 2007 roku zaleceniach dotyczących doboru punktów końcowych oceniających skuteczność przeciwnowotworowych produktów leczniczych podkreśliła zasadność uwzględnienia takich parametrów jak DFS oraz PFS. Autorzy wytycznych podkreślają rolę oceny parametru CR w kontekście leków przeciwnowotworowych stosowanych w białaczkach, ponieważ trwała całkowita odpowiedź na leczenie wiąże się z obniżonym ryzykiem zakażeń, krwawień oraz koniecznością stosowania preparatów krwiopochodnych (FDA 2007).

W głównym badaniu RCT oceniającym skuteczność inotuzumabu ozogamycyny w leczeniu ALL *INO-VATE 2016* w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych uwzględniono **remisję całkowitą** (CR) z pełną odnową hematologiczną, **remisję całkowitą z częściową odnową hematologiczną** (CRi, ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*) oraz **przeżycie całkowite** (OS). Parametr CR definiowano jako ustąpienie objawów białaczki: zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do poziomu <5% przy braku komórek blastycznych krążących obwodowo, z przywróceniem czynności układu krwiotwórczego zdefiniowanej przez liczbę neutrofilów (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) $\geq 1000/\mu\text{l}$ oraz liczbę płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$. CR z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego (CRi) została zdefiniowana jako całkowita odpowiedź przy ANC <1 000/ μl lub liczbie płytek krwi <100 000/ μl . Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (Kantarjian 2016).

Wśród punktów drugorzędowych uwzględniono **analizę bezpieczeństwa**, **czas trwania remisji choroby** (DoR, z ang. *duration of remission*), **przeżycie wolne od progresji choroby** (PFS, z ang. *progression-free survival*), odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii oraz odsetek pacjentów z CR/CRi bez minimalnej choroby resztkowej (MRD, z ang. *minimal residual disease*). Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawione w badaniu *INO-VATE 2016* przedstawiono poniżej:

- DoR - czas remisji definiowano dla chorych uzyskujących całkowitą remisję lub całkowitą remisję z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego i był to czas od stwierdzenia

remisji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nawrotu, przerwania leczenia z powodu pogorszenia stanu zdrowia lub zgonu;

- PFS - czas od randomizacji do pojawienia się pierwszych dowodów progresji choroby (obiektywnej progresji, nawrotu choroby po uzyskaniu CR/CRi, przerwania leczenia z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia), rozpoczęcia nowego leczenia lub SCT bez uzyskania CR/CRi, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku (SCT, ang. *stem cell transplantation*) bezpośrednio po zakończeniu ocenianych terapii;
- odsetek pacjentów z remisją całkowitą (lub CRi) bez minimalnej choroby resztkowej (z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej MDR – za granicę minimalnej choroby resztkowej uznano 0,01% blastów w szpiku kostnym) (*Kantarjian 2016*).

W badaniu *INO-VATE 2016* oceniano również jakość życia chorych. W tym celu użyto kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D (*Kantarjian 2016*).

Skala EORTC-QLQ-C30 (wersja 3.0) jest narzędziem do oceny jakości życia wynikającej ze zdrowia. Kwestionariusz zawiera 15 domen, a jego punktacja przedstawiona jest w skali od 0 do 100. Wśród nich wyróżnia się pięć elementów oceniających funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, poznawcze i socjalne. Oceniane są objawy, takie jak: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból. W zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zawartych jest także sześć osobnych pozycji, oceniających: duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę i problemy finansowe. W skali brana jest również pod uwagę ocena zdrowia ogólnego (*Khan 2016*). Każdy z elementów ankiety punktowany jest od 1 do 4, jedynie informacja na temat zdrowia ogólnego punktowana jest w zakresie od 1 do 7 (*Silva Michels 2013*). Dla oceny zdrowia ogólnego i funkcjonowania wyższe wyniki wskazują lepszą jakość życia. Dla oceny objawów niskie wyniki oznaczają lepszą jakość życia (*Khan 2016*).

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS). Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie. Jako następny

element oceny choroby określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobraźalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (Brooks 1996).

Wobec powyższego w niniejszej analizie uwzględnionymi punktami końcowymi dla ocenianej interwencji zostaną:

- remisja całkowita z pełną odnową hematologiczną (CR, z ang. *complete remission*) oraz CR z częściowym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego (CRi);
- czas trwania remisji (DOR, z ang. *duration of remission*);
- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*);
- przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression free survival*);
- odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii;
- odsetek pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej;
- jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta, PROs (z ang. *patient reported outcomes*);
- bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące AEs, ciężkie AEs, zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne).

9 Zakres analiz

Wszystkie analizy powinny zostać przygotowane z uwzględnieniem zapisów Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (*AOTMiT 2016*).

9.1 Analiza kliniczna

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inotuzumabu ozogamycyny w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, przeprowadzona analiza kliniczna powinna być zgodna z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych należy wykonać przegląd systematyczny, oparty na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS (P – populacja, I – interwencja, C – komparatory, O – punkty końcowe / miara wyniku, S – rodzaj / metodyka badań). Zestawienie kryteriów włączenia/wykluczenia w schemacie PICOS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 54).

Tabela 54. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, w stanie sprawności 0-2 wg ECOG Uwzględniono chorych z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia – w tym drugim przypadku wymagano, by chorzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej II lub III generacji	Populacje inne niż dorośli chorzy z ALL Pacjenci z chromosomem Philadelphia nie otrzymujący wcześniejszego leczenia TKI (w przypadku badań bez randomizacji dopuszczano spełnienie zapisów rejestracyjnych w przypadku chorych na ALL Ph+, czyli wcześniejsze zastosowanie co najmniej jednego TKI) W przypadku badań bez randomizacji dopuszczano próby uwzględniające populacje w szerszym zakresie sprawności wg ECOG
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Inotuzumab ozogamycyny w zalecany schemacie dawkowania	Inotuzumab ozogamycyny w skojarzeniu z inną terapią, lub podawany w innym niż zalecany schemacie dawkowania
Komparatory	Standardowe protokoły chemioterapii	Inne schematy leczenia nie wskazane jako

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(C. z ang. <i>Comparison</i>)	Blinatumomab	komparator
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) • przeżycie bez progresji (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) • remisja całkowita (CR, z ang. <i>complete remission</i>; z pełną odnową hematologiczną) lub remisja całkowita z niepełną odnową hematologiczną (CRi) • czas trwania remisji całkowitej (DOR, z ang. <i>duration of remission</i>) • remisja całkowita (CR/CRi) z liczbą blastów poniżej minimalnej choroby resztkowej (MDR-) • odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii • jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta • bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące AEs, ciężkie AEs, zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne) 	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla połączonych populacji badań już uwzględnianych w analizie • farmakokinetyka
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	Badania kliniczne z randomizacją (RCT) Badania bez randomizacji i grupy kontrolnej	Opisy pojedynczych przypadków

Celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator z blinatumomabem przegląd systematyczny powinien objąć także próby z randomizacją dla tego leku w docelowej populacji chorych.

9.2 Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Besponsa należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej ujawniają się w ciągu całego życia chorych (*AOTMiT 2016*). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi interwencjami komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Besponsa w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowot-

ne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. Przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej będzie możliwe jedynie w przypadku dostępności wiarygodnych danych możliwych do wykorzystania w stanach wyróżnionych w przebiegu życia chorych z rozważanej populacji.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa). Przeprowadzenie analizy z uwzględnieniem kosztów pośrednich i perspektywy społecznej będzie możliwe jedynie w przypadku dostępności wiarygodnych danych możliwych do przyjęcia w stanach choroby/zdrowia wyróżnionych w przebiegu życia chorych z rozważanej populacji.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach:

- z uwzględnieniem;
- bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania inotuzumabu ozogamycyny we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Besponsa w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze:

- istniejący, zakładający brak dostępności leczenia inotuzumabem ozogamycyny jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków;
- nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Besponsa w wykazie leków refundowanych stosowanych we wnioskowanym programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem leku Besponsa. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

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

- z uwzględnieniem RSS;
- bez uwzględnienia RSS.

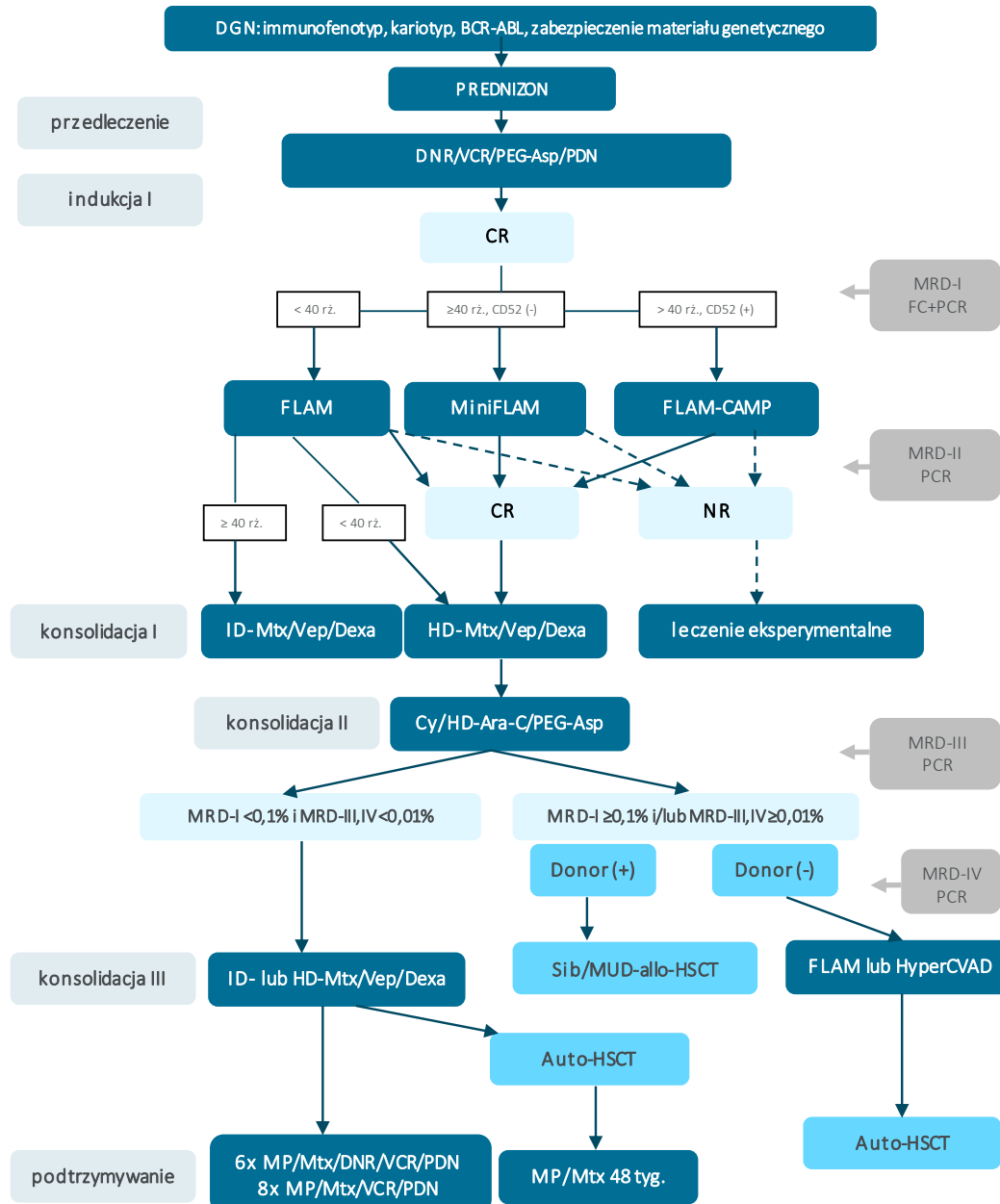
W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 PALG-ALL6

Wykresy poniżej przedstawiają schematy postępowania w przypadku leczenia ALL Ph(-) i ALL Ph(+) w zależności od wieku chorego, w oparciu o protokół Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, z ang. *polish adult leukemia group*) – PALG ALL6 – rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Wykres 6. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) poniżej 55 roku życia według protokołu PALG-ALL6 (Giebel 2013).



CR – całkowita remisja; Cy/HD-Ara-C – cyklofosfamid/wysokie dawki cytarabiny; Dexa – deksametazon; DGN – rozpoznanie; DNR - daunorubicyna; FC – cytometria przepływową; FLAM – fludarabina, cytarabina, mitoksantron; FLAM-CAMP – fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab; HD-Mtx – wysokie dawki metotreksatu; HyperCVAD – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon; ID-Mtx – pośrednie dawki metotreksatu; MP – merkaptopuryna; MRD – minimalna choroba resztkowa; Mtx – metotreksat; NR – brak remisji; PCR – reakcja łańcuchowej polimerazy; PDN – prednizon; PEG-Asp – pegylowana asparaginaza; Ph – chromosom Philadelfia; Sib/MUD – dawka spokrewniony/niespokrewniony zgodny; VCR – winkrystyna; Vep – wepezid.

Faza przedleczenia: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥40 r.ż. 40 mg/m²) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach – przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l – przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach).

Faza indukcji I: Indukcja I: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. r.ż. 40 mg/m²) w dniach 1.–28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m² (≥ 40 r.ż. 40 mg/m²) w dniach 1., 8., 15., 22.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniu 13.

Faza indukcji II (FLAM): fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniach 3., 10. Indukcja II (miniFLAM): fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniu 3.

Faza indukcji II (FLAM-CAMP): fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniu 3.; alemtuzumab i.v. 15 mg w dniu 10., 11.

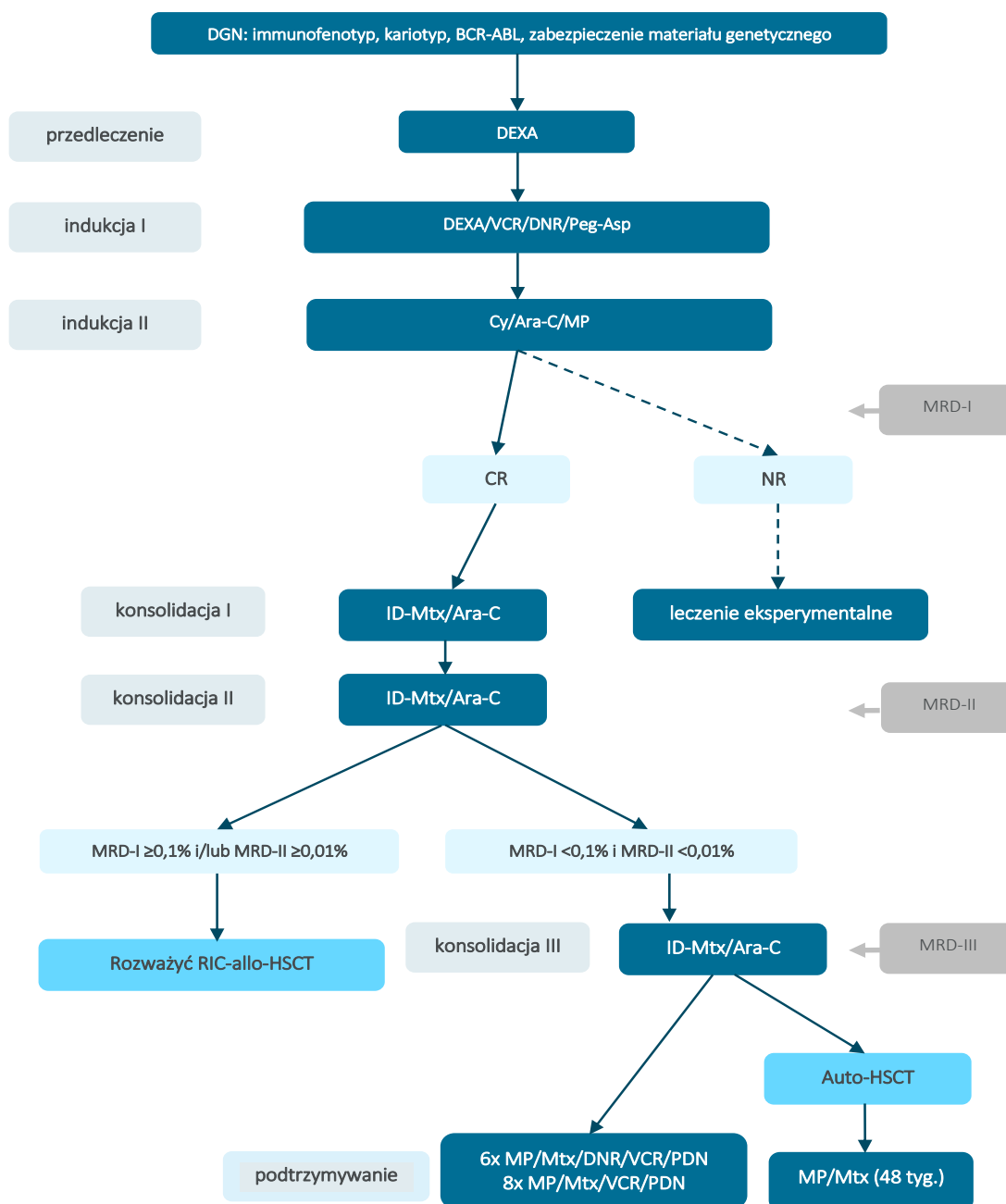
Konsolidacja I: metotreksat i.v. 1500 mg/m² (wariant HD-Mtx) lub 500 mg/m² (wariant ID-Mtx) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.–5., 8.–12.; etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8.

Konsolidacja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 × 2 g/m² w dniach 2., 3., 19., 20.; PEG- -Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniach 5., 22. Konsolidacja III: metotreksat i.v. 1500 mg/m² (≥ 40. r.ż. 500 mg/m²) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.–5., 8.–12.; etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8.

Podtrzymywanie: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. r.ż. 40 mg/m²) w dniach 1.–7.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m² (≥ 40. r.ż. 40 mg/m²) w dniu 1.; merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² od dnia 8.; metotreksat p.o. 15 mg/m² w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny.

Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² codziennie + metotreksat p.o. 15 mg/m² co 7 dni. Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

Wykres 7. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph (-) powyżej 55 roku życia według protokołu PALG ALL6 (Giebel 2013).



Ara-C — cytarabina; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; Cy — cyklofosfamid; DEXA — deksametazon; DGN — rozpoznanie; DNR — daunorubicyna; ID-Mtx — pośrednie dawki metotreksatu; i.v. — dożylnie; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MP — merkaptopuryna; MRD — minimalna choroba resztkowa; NR — brak remisji; PDN — prednizon; PEG-Asp — pegylowana asparaginaza; Ph — chromosom Philadelphia; p.o. — doustnie; RIC-alloHSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym; VCR — winkrystyna.

Przedleczenie: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach -5. do -1.

Indukcja I: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach 1.-7., 15.-21.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 30 mg/m² w dniach 1., 8., 15., 22.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniu 10.

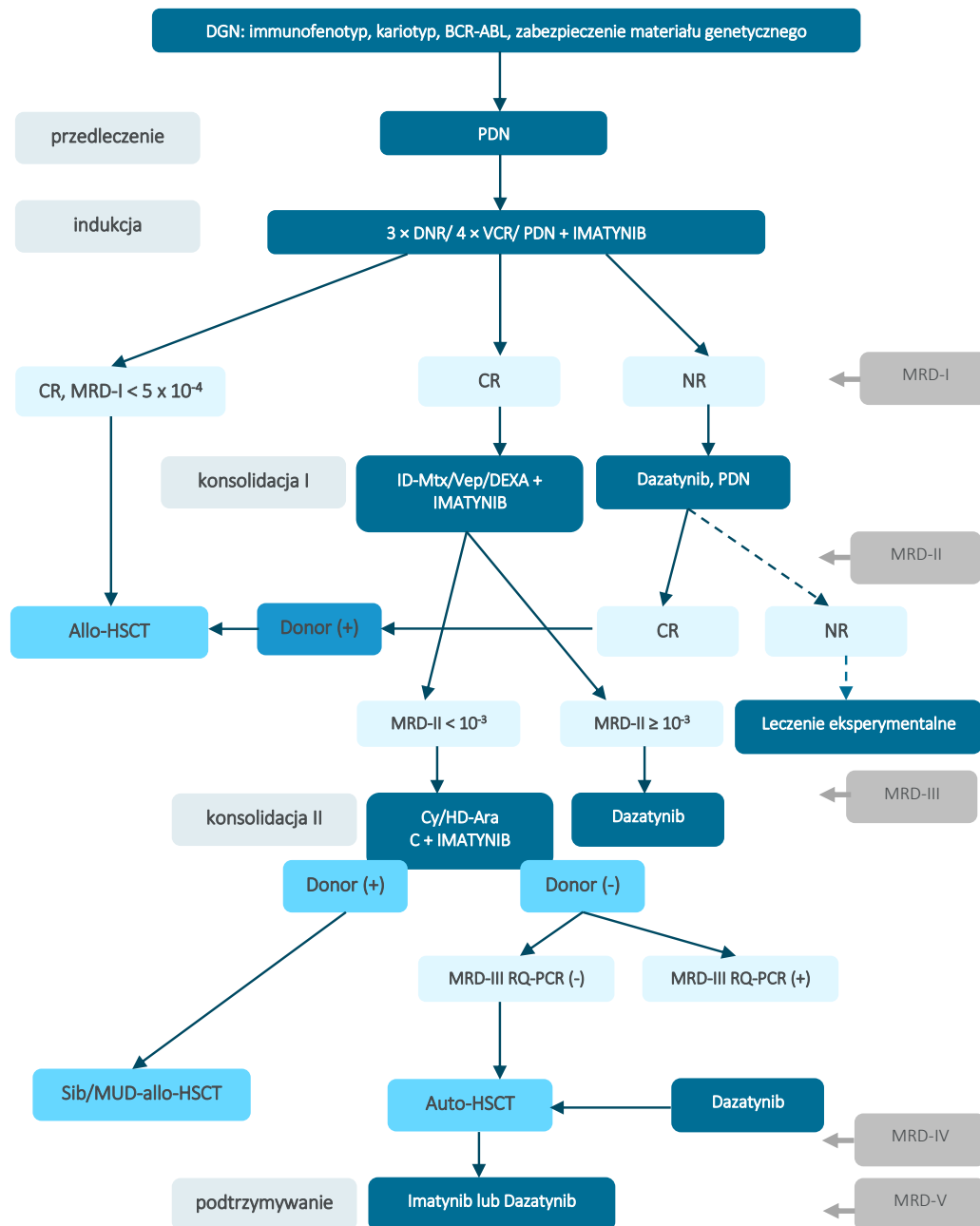
Indukcja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 21.; cytarabina i.v. 75 mg/m² w dniach 3.-6., 10.-13., 17.-20.; merkaptopuryna p.o. 30 mg/m² w dniach 8.-28.

Konsolidacja I, II, III: metotreksat i.v. 1000 mg/m² w dniu 1.; cytarabina i.v. 4 g/m² w dniu 1.

Podtrzymywanie: prednizon p.o. 40 mg/m² w dniach 1.-7.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m² w dniu 1.; merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² od dnia 8.; metotreksat p.o. 15 mg/m² w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny.

Podtrzymywanie po autoHSCT: merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² codziennie + metotreksat p.o. 15 mg/m² co 7 dni Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

Wykres 8. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) poniżej 55 roku życia według protokołu PALG ALL6 (Giebel 2013).



ALL — ostra białaczka limfoblastyczna; alloHSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; autoHSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; Cy/HD-Ara-C — cyklofosfamid/wysokie dawki cytarabiny; Dexametazon; DGN — rozpoznanie; DNR — daunorubicyna; ID-Mtx — pośrednie dawki metoteksatu; i.v. — dożylnie; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MRD — minimalna choroba resztkowa; NR — brak remisji; PCR — reakcja łańcuchowej polimerazy; PDN — prednizon; Ph — chromosom Philadelphia; p.o. — doustnie; RQ-PCR — ilościowe badanie PCR w czasie rzeczywistym; Sib/MUD — dawca spokrewniony/niespokrewniony zgodny; Vep — wepezid

Przedleczenie: prednizon p.o. 60 mg/m^2 (≥ 40 . r.ż. 40 mg/m^2) w dniach -7 . do -1 . (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać; przy spadku WBC $< 1,0 \text{ g/l}$ — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach)

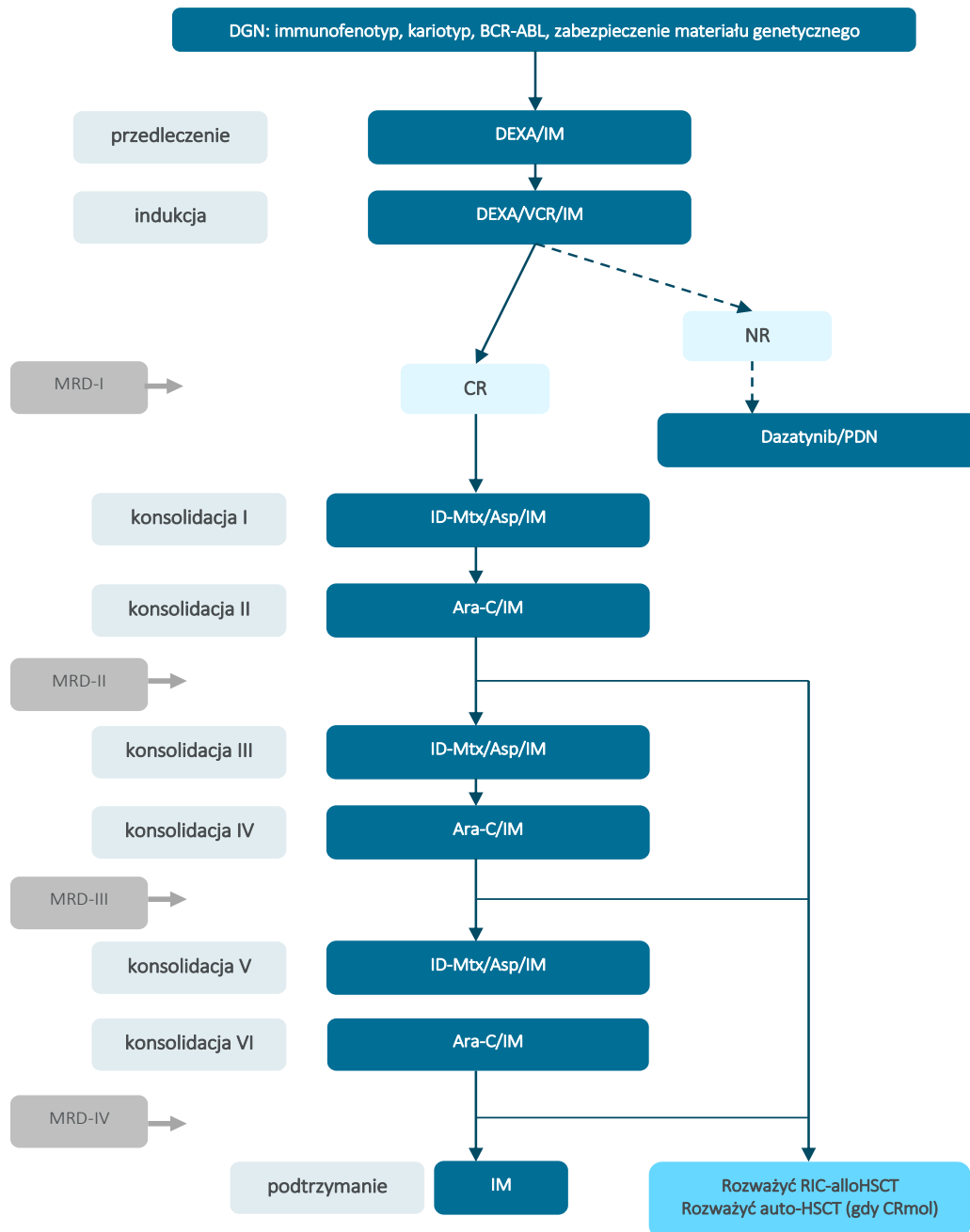
Indukcja I: prednizon p.o. 60 mg/m^2 (≥ 40 . r.ż. 40 mg/m^2) w dniach 1.–28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m^2 w dniach 1., 8., 15.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja I: metotreksat i.v. 500 mg/m^2 w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m^2 w dniach 1.–5., 8.–12.; etopozyd i.v. 100 mg/m^2 w dniach 1., 8.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m^2 w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. $2 \times 2 \text{ g/m}^2$ w dniach 2., 3., 19., 20.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Podtrzymywanie po autoHSCT: imatynib p.o. 600 mg dziennie lub dazatynib p.o. 100–140 mg dziennie (leczenie do wystąpienia ewentualnego nawrotu lub nietolerancji). Na każdym etapie obowiązuje do- kanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwo- wym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowa- niem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej $6 \times 15 \text{ mg}$ co 6 godz.

Wykres 9. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55 roku życia według protokołu PALG ALL6 (Giebel 2013).



ALL — ostra białaczka limfoblastyczna; Ara-C — cytarabina; Asp — asparagina; autoHSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; CRmol — CR molekularna; Dexa — deksametazon; DGN — rozpoznanie; ID-Mtx — pośrednie dawki metotreksatu; i.v. — dożylnie; IM — imatynib; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MRD — minimalna choroba resztkowa; NR — brak remisji; PDN — prednizon; Ph — chromosom Philadelphia; p.o. — doustnie; RIC-alloHSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym.

Przedleczenie: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach -5. do -1.

Indukcja I: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach 1., 2., 8.–11., 15.–18., 22.–25.; winkrystyna i.v. 1 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja I, III, V: metotreksat i.v. 1000 mg/m² (> 70. r.ż. 500 mg/m²) w dniu 1.; asparaginaza i.v. 10 000 j.m./m² w dniu 2.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja II, IV, VI: cytarabina i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 3., 5. (> 70. r.ż. 500 mg/m²); imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Podtrzymywanie: imatynib p.o. 600 mg dziennie. Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

10.2 Opis komparatora – chemioterapia wg protokołu PALG-ALL7

Jako główny komparator dla ocenianej interwencji uznano preparaty chemioterapii uwzględnione w obowiązującym protokole PALG-ALL7. W poniższym rozdziale niżej zamieszczonej tabeli (Tabela 55) przedstawiono preparaty finansowane w Polsce. Niniejsze opracowanie powstało na podstawie informacji zawartych w charakterystykach produktów leczniczych poszczególnych leków.

Tabela 55. Opis refundowanych komparatorów dla ocenianej interwencji.

Komparator	Data rejestracji (Data zatwierdzenia zmiany tekstu ChPL)	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie
Fludarabina ¹ ATC: L01BB05 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi puryn. Preparaty: <i>Fludara Oral</i> [®] 10mg, tabl., <i>Fludarabine Accord</i> [®] 25mg/ml, dożylnie, <i>Fludarabine Actavis</i> [®] 25mg/ml, dożylnie, <i>Fludarabine Teva</i> [®] 25mg/ml, dożylnie	<i>Fludara Oral</i> [®] : 30.04.2004 r.; 29.04.2008 r.; 29.09.2008 r. <i>Fludarabine Accord</i> [®] 05.04.2016 (16.11.2017) <i>Fludarabine Actavis</i> [®] 17.06.2015 (10.09.2015) <i>Fludarabine Teva</i> [®] 12.12.2007 22.11.2013 (sierpień 2016)	Fosforan fludarabiny, fluorowany analog nukleotydowy widarabiny, produktu leczniczego o działaniu przeciwwirusowym – 9-beta-D-arabino-furanosyladeninę (ara-A). Jest ona częściowo oporna na deaminację przez deaminazę adenozynową. Fosforan fludarabiny jest szybko defosforylowany do 2F-ara-A, który jest pobierany przez komórki organizmu i następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksycytynową do aktywnego trifosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę α , δ i ϵ DNA. Prymaza DNA i ligaza DNA hamują tym samym syntezę DNA. Ponadto następuje częściowe zahamowanie polimerazy II RNA i w konsekwencji zmniejszenie syntezy białek.	<i>Fludara Oral</i> [®] : Leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu. <i>Fludarabine Accord</i> [®] , <i>Fludarabine Actavis</i> [®] , <i>Fludarabine Teva</i> [®] : Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (ang. Chronic Lymphocytic Leukaemia – CLL) u dorosłych pacjentów z wystarczającą rezerwą szpikową. Leczenie fludarabiną jako leczenie pierwszego wyboru należy podejmować tylko u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (C wg klasyfikacji Bineta) lub I/II stopniu wg klasyfikacji Rai (A/B wg klasyfikacji Bineta), jeśli u pacjenta występują objawy choroby lub cechy progresji choroby.	Zalecana dawka fosforanu fludarabiny wynosi 40 mg/m ² powierzchni ciała. Przyjmuje się ją doustnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni, w cyklach co 28 dni. Ta dawka jest 1,6 razy większa od zalecanej dawki fosforanu fludarabiny podawanej dożylnie (25 mg/m ² pc./dobę).
Finansowanie w Polsce: Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C25. w tym ALL (MZ 26/10/2018)				
Cytarabina ² ATC: L01BC01 Grupa farmakoterapeutyczna:	<i>Alexan</i> [®] 20mg/ml: 12.04.2001 12.04.2013	Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybo-	<i>Alexan</i> [®] : Cytarabina może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym: ostrych biał-	<i>Alexan</i> [®] : Zazwyczaj stosowaną dawką cytarabiny w leczeniu indukującym

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Komparator	Data rejestracji (Data zatwierdzenia zmiany tekstu ChPL)	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie
<p>peutyczna: antymetabolity (analogi i pirymidyny)</p> <p>preparaty: <i>Alexan</i>® 20mg/ml, 50mg/ml, dożylnie, podskórnice, <i>Cytarabine Kabi</i>® 100 mg/ml, dożylnie, podskórnice, <i>Cytosar</i>® 1g, 100mg, 500mg, dożylnie, podskórnice, <i>DepoCyte</i>® 50mg, dożylnie.</p>	<p><i>Alexan</i>® 50mg/ml: 28.05.1999 12.05.2013</p> <p><i>Cytarabine Kabi</i>® 14.11.2012 (24.07.2013)</p> <p><i>Cytosar</i>® 1g, 100mg, 500mg 22.08.1994 07.10.2013 (31.05.2018)</p> <p><i>DepoCyte</i>® 11.07.2001 11.07.2011 (07.08.2017)</p>	<p>nukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności in vitro wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytidyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych. Schemat dawkowania z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny jest w stanie przełamać odporność komórek białaczkowych nie odpowiadających na leczenie z zastosowaniem dawek konwencjonalnych.</p>	<p>czek szpikowych, ostrych białaczek limfoblastycznych, nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym, złośliwych chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma). Leczenie dużymi dawkami: opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma), opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych, opornych na leczenie ostrych białaczek limfoblastycznych, przetomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej.</p> <p><i>Cytarabine Kabi</i>®: Cytarabina jest stosowana u dorosłych w celu indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej oraz u dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek.</p> <p><i>Cytosar</i>®: indukcja i podtrzymanie remisji w ostrej białaczce szpikowej u dorosłych i dzieci, skuteczny w leczeniu ALL i CML. Uzyskiwano poprawę u dzieci z chłoniakiem Hodgkina w terapii skojarzonej.</p> <p><i>DepoCyte</i>®: Dokanałowe leczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka. U większości pacjentów takie leczenie będzie częścią łagodzenia objawów choroby.</p>	<p>remisję jest 100 do 200 mg /m² pc. na dobę, w większości przypadków w ciągłej infuzji dożylniej lub w szybkiej infuzji podawanej przez 5 do 10 dni</p> <p>Dawka cytarabiny podtrzymująca remisję wynosi zwykle 70 do 200 mg /m² pc. na dobę w szybkim-wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym podawanym przez 5 dni co 4 tygodnie lub raz na tydzień.</p> <p><i>Cytarabine Kabi</i>®: w indukcji remisji stosuje się dawkę 3-5 mg/kg m.c./d przez 5 dni. Możliwe również zastosowanie dawki 100-200 mg/m²/d przez 5-7 dni. Dawka podtrzymująca to 1 mg/kg m.c./d raz lub dwa razy w tygodniu lub 100-200 mg/m² przez 5 dni.</p> <p><i>Cytosar</i>®: w leczeniu indukcyjnym dawka zwykle 100 mg/m²/d przez 7 dni</p> <p><i>DepoCyte</i>®: brak dawkowania we wskazaniu do leczenia ALL.</p>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Komparator	Data rejestracji (Data zatwierdzenia zmiany tekstu ChPL)	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie
Finansowanie w Polsce: Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C14 oraz C15 w tym ALL (MZ 26/10/2018)				
Mitoksantron ³ ATC: L01DB07 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki o podobnej strukturze preparaty: <i>Mitoxantron Accord</i> [®] 2mg/ml, dożylnie, <i>Mitoxantron Ebewe</i> [®] 2mg/ml, dożylnie,	<i>Mitoxantron Accord</i> [®] 17.09.2017 (21.10.2016) <i>Mitoxantron Ebewe</i> [®] 08.10.2012	Mitoksantron jest środkiem działającym na DNA, który wbudowuje się w łańcuch kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) za pośrednictwem wiązań wodorowych, powodując powstawanie wiązań krzyżowych i pękanie nici. Mitoksantron zaburza również działanie kwasu rybonukleinowego (RNA) i jest silnym inhibitorem topoisomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Ma działanie komórkobójcze, zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące hodowle komórek ludzkich, co wskazuje, że nie działa specyficznym na fazy cyklu komórkowego, a także jest aktywny wobec szybko proliferujących oraz wolnorosnących nowotworów. Mitoksantron blokuje cykl komórkowy w fazie G2, co prowadzi do wzrostu ilości komórkowego RNA i poliploidalności.	<i>Mitoxantron Accord</i> [®] , <i>Mitoxantron Ebewe</i> [®] : leczenie raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarnicznego (typu non-Hodgkin), ostrej białaczki szpikowej u dorosłych, w połączeniu z innymi lekami jest wskazany w indukcji remisji przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej, w skojarzeniu z kortykosteroidami w leczeniu paliatywnym (np. łagodzenie bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, pacjentów z wysoce aktywną, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia.	Brak informacji dotyczących dawkowania w ALL.
Finansowanie w Polsce: Katalog C (refundowane wskazanie w załączniku C77a i C77b, <u>nie obejmuje ALL u dorosłych</u> (MZ 26/10/2018), finansowany we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ (NFZ 2017)				
Cyklofosfamid ⁴ ATC: L01AA01 preparaty: <i>Endoxan</i> [®] 1g, 200mg, 50mg, dożylnie	<i>Endoxan</i> [®] 200mg 01.09.1993 14.06.1999 20.03.2008 18.12.2013 (28.03.2016) <i>Endoxan</i> [®] 1g 01.09.1993 14.06.1999 16.12.2008 18.12.2013	<i>Endoxan</i> [®] jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań	Białaczki: ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa Chłoniaki złośliwe: ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów: rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów:	Dawkowanie należy dobrać indywidualnie do każdego pacjenta.

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Komparator	Data rejestracji (Data zatwierdzenia zmiany tekstu ChPL)	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie
	(28.03.2016) <i>Endoxan</i> [®] 50mg 01.09.1993 14.06.1999 12.12.2008 18.12.2013 (28.03.2016)	pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.	leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego: ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa.	

Finansowanie w Polsce: Katalog C – refundowane wskazania w załączniku C.13 m.in. ALL

Katalog A1. – we wskazaniu „Nowotwory złośliwe” oraz „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” (MZ 26/10/2018)

Winkrystyna ⁵ ATC: L01C A02 Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka różowego preparaty: <i>Vincristine Teva</i> [®] 1mg/ml, dożylnie, <i>Vincristin-Richter</i> [®] 1mg/ml, dożylnie	<i>Vincristine Teva</i> [®] 05.11.2008 (kwiecień 2015) <i>Vincristin Richter</i> [®] 28.04.1999 30.10.2012 (13.07.2017)	Winkrystyna to alkaloid pochodzenia roślinnego (<i>Catharanthus roseus</i>). Hamuje odwracalnie podział mitotyczny w stadium metafazy. Poprzez wiązanie się z mikrotubulami biorącymi udział w procesie mitozy hamuje tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz hamuje syntezę RNA zależną od DNA.	<i>Vincristin Richter</i> [®] : Winkrystyna stosowana jest w monoterapii lub w skojarzeniu w leczeniu: ostrej białaczki limfoblastycznej, chorobie Hodgkina (ziarnica złośliwa) lub chłoniaki niezłośliwej, mięśniakomięsak prążkowany, mięsak Ewinga, nerwiak zarodkowy, guz Wilmsa, rak sutka, rak drobnokomórkowy płuca i innych guzów litych. <i>Vincristine Teva</i> [®] : ostra białaczka limfocytowa, chłoniaki złośliwe w tym ziarnica złośliwa i chłoniaki niezłośliwe, szpiczak mnogi, nowotwory lite, w tym rak piersi (z przerzutami) i drobnokomórkowy rak płuca, mięsak Ewinga, płodowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, pierwotny guz neuroektodermalny (rdzeniak zarodkowy, nerwiak zarodkowy), guz Wilmsa, siatkówczak, idiopatyczna plamica małopłytkowa.	Zazwyczaj 1,0 do 1,4 mg (maksymalnie 2 mg) na metr kwadratowy powierzchni ciała w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 10 do 12 mg na metr kwadratowy.
---	--	--	--	--

Finansowanie w Polsce: Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C.61, m.in. ALL (MZ 26/10/2018)

Doksorubicyna ⁵ ATC: L01DB01 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochod-	<i>Adriblastina PFS</i> [®] 20.12.1999 04.10.2013 (31.05.2018) <i>Caelyx</i> [®] 21.06.1996	Chlorowodorek doksorubicyny, cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy otrzymywany z <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> . Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest	<i>Caelyx</i> [®] : Leczenie raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego, w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem, w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem,	<i>Caelyx</i> [®] : brak informacji odnośnie dawkowania w ALL <i>Adriblastina PFS</i> [®] : schematy ze standardową dawką początkową dokso-
---	--	---	--	--

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Komparator	Data rejestracji (Data zatwierdzenia zmiany tekstu ChPL)	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie
ne) preparaty: <i>Adriblastina PFS</i> ® 2 mg/ml, dożylnie, <i>Caelyx</i> ® 2mg/ml, dożylnie, <i>Doxorubicin Ebewe</i> ® 10mg, 100mg, 200mg, 50mg, dożylnie, <i>Doxorubicin Medac</i> ® 2mg/ml, dożylnie, <i>Doxorubicin Accord</i> ® 2mg/ml, dożylnie, <i>Myocet</i> ® 50mg, dożylnie	19.05.2006 (15.06.2018) <i>Doxorubicin Ebewe</i> ® 20.07.1999 27.03.2013 <i>Doxorubicin Medac</i> ® 20.04.2011 (grudzień 2013) <i>Doxorubicin Accord</i> ® 11.03.2011 (23.05.2016) <i>Myocet</i> ® 13.07.2000 02.07.2010 (20.08.2018)	odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.	którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują, w leczeniu mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. <i>Adriblastina PFS</i> ®: ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa, białaczki przewlekłe, ziarnica złośliwa, chłoniaki nieziarnicze, szpiczak mnogi, mięsaki kości i tkanek miękkich, mięsak Ewinga, neuroblastoma, mięsak prążkowanokomórkowy, guz Wilmsa, rak piersi, rak trzonu macicy, rak jajnika, nienasieniakowy nowotwór jądra, rak gruczołu krokowego, rak pęcherza moczowego, rak płuca, rak żołądka, pierwotny rak wątrobowokomórkowy, nowotwory głowy i szyi, rak gruczołu tarczowego. <i>Doxorubicin Ebewe</i> ®: mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej, ziarnica złośliwa, chłoniaki nieziarnicze, ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa, rak tarczycy, rak piersi, rak jajnika, rak pęcherza moczowego, rak drobnokomórkowy płuc, neuroblastoma. <i>Doxorubicin Medac</i> ®, <i>Doxorubicin Accord</i> ®: drobnokomórkowy rak płuca, rak piersi, nawrót raka jajnika, leczenie ogólnoustrojowe miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka pęcherza moczowego, podawanie dopęcherzowe w profilaktyce powierzchniowej raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej, leczenia neoadiuwantowe i adiuwantowe kostniakomięsaka, zaawansowane mięsaki tkanek miękkich dorosłych, mięsak Ewinga, choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy, ostra białaczka limfatyczna, ostra białaczka mieloblastyczna, zaawansowany szpiczak mnogi, zaawansowany rak endometrium lub nawrót tego raka, guz Wilmsa, ostra białaczka szpikowa*, zaawansowany rak brodawczakowaty i/lub pęcherzykowy tarczycy*, rak	rubicyny w monoterapii – dawka w jednym cyklu wynosi 60-90 mg/m ² w postaci dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu kolejnych 3 dni lub w 1. i 8. dniu cyklu. Wykazano, że skuteczne jest również podawanie wg schematu 10-20mg/m ² raz na tydzień. <i>Doxorubicin Ebewe</i> ®: zalecana dawka w monoterapii wynosi 60-75 mg/m ² w infuzji dożylniej co trzy tygodnie, alternatywnie w dawce 20 mg/m ² przez trzy kolejne dni, raz na trzy tygodnie. Maksymalna dawka skumulowana nie może przekraczać 550 mg/m ² . <i>Doxorubicin Medac</i> ®: dawka zależy od schematu dawkowania, stanu ogólnego pacjenta i wcześniejszego leczenia. Całkowita dawka skumulowana doksorubicyny podana w ciągu życia nie powinna przekraczać 450-550 mg/m ² <i>Doxorubicin Accord</i> ®,

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Komparator	Data rejestracji (Data zatwierdzenia zmiany tekstu ChPL)	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie
			anaplastyczny tarczycy*, zaawansowany nerwiak niedojrzały*. <u>Myocet</u> [®] : lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.	<u>Myocet</u> [®] : zalecana dawka wynosi 60-75 mg/m ² co trzy tygodnie.
Finansowanie w Polsce: Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C.20, C21a, C21b i C22, w tym. ALL (MZ 26/10/2018)				
Metotreksat ⁷ ATC: L01BA01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego. preparaty: <u>Methotrexat Ebewe</u> [®] 10mg tabl., 100mg/ml dożylnie, <u>Trexan</u> [®] 2,5mg, 10mg, tabl.	<u>Methotrexat Ebewe</u> [®] 100mg/ml, dożylnie 20.07.1994 21.12.2012 <u>Methotrexat Ebewe</u> [®] 10mg, tabl. 10.11.1999 04.04.2013 (16.03.2018) <u>Trexan</u> [®] , 2,5mg 07.06.1990 16.12.2013 (20.03.2018) <u>Trexan</u> [®] , 10mg 03.09.2009 (19.11.2012)	Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych zwanych antymetabolitami. Działa głównie w fazie S cyklu komórkowego przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, odpowiedzialnej za redukcję dihydrofolianu do czynnej postaci kwasu foliowego – tetrahydrofolianu. Powstanie tetrahydrofolianu stanowi ważny etap w procesie syntezy DNA. Komórki szybko proliferujące, takie jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit lub komórki pęcherza moczowego, są najbardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Jeżeli proliferacja komórek w tkance nowotworowej następuje szybciej niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może wywierać działanie przeciwnowotworowe bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.	<u>Methotrexat Ebewe</u> [®] <u>doustnie</u> : najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej, włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycy stawów), choroby autoimmunologiczne, np. RZS, skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego. <u>Methotrexat Ebewe</u> [®] <u>dożylnie</u> : Nowotwory złośliwe, np. ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) włącznie z białaczką oponową, nieziarniczny chłoniak złośliwy (ang. Non-Hodgkin's Lymphoma – NHL), rak piersi, rak jądra, rak jajnika, nowotwory głowy i szyi, drobnokomórkowy rak płuc, nabłoniak kosmówkowy złośliwy, mięsaki kości; -pporna na inne leczenie łuszczycy. <u>Trexan</u> [®] <u>2,5mg</u> : Łuszczycy. chemioterapia przeciwnowotworowa: rak płuca (drobno i wielokomórkowy), zwłaszcza rak drobnokomórkowy płuc, rak piersi, rak epidermoidalny głowy i szyi, rak pęcherza, rak szyjki macicy, rak jajników, rak jąder, mięsaki kości, ostra i podostra białaczka limfatyczna u dzieci, ostra białaczka limfatyczna i szpikowa u dorosłych, w leczeniu i zapobieganiu postaci oponowych białaczek i chłoniaków, chłoniak nieziarniczny, chłoniak histiocytowy i limfocytowy, chłoniak Burkitta. <u>Trexan</u> [®] <u>10mg</u> : Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, ciężkie postacie łuszczycy zwykłej, zwłaszcza postać plackowata, których konwencjonalne leczenie, takie jak fototerapia, fotochemioterapia PUVA i	<u>Methotrexat Ebewe</u> [®] <u>doustnie</u> : Dawkowanie metotreksatu zależy od wskazania, stanu chorego oraz morfologii krwi. Stosowane najczęściej dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii: mała dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m ² pc., średnia dawka pojedyncza wynosi od 100 do 1000 mg/m ² pc., duża dawka pojedyncza jest większa niż 1000 mg/m ² pc. Doustna postać metotreksatu stanowi najczęściej uzupełnienie leczenia pozajelitowego i stosowana jest tylko w terapii małymi dawkami leku. <u>Methotrexat Ebewe</u> [®] <u>dożylnie</u> : 3,3 mg/m ² pc. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Komparator	Data rejestracji (Data zatwierdzenia zmiany tekstu ChPL)	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie
			retinoidy jest niewystarczające; oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów.	<p>jeden raz na dobę przez 4–6 tygodni; 2,5 mg/kg mc. co drugi tydzień; 30 mg/m² pc./tydzień w leczeniu podtrzymującym; schemat z zastosowaniem dużych dawek między 1 i 12 g/m² pc. (dożylnie 1-6 h), powtarzany co 1-3 tygodnie; 20 mg/m² pc. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi jeden raz w tygodniu.</p> <p><u>Trexan® 2,5mg</u>: dawki pojedyncze nie większe niż 30 mg/m² w ciągu nie więcej niż pięciu kolejnych dni. Należy dokładnie ustalić dawkę w zależności od powierzchni ciała.</p> <p><u>Trexan® 10mg</u>: brak inf. odnośnie dawkowania w ALL.</p>

Finansowanie w Polsce: Katalog C - refundowane wskazania w załączniku C.41 m.in. ALL

Katalog A1 - postaci do wstrzykiwań oraz tabletki refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w tym w leczeniu ALL (MZ 26/10/2018)

Rytuksymab ⁸ ATC: L01X C02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe,	<i>MabThera</i> [®] 02.06.1998 02.06.2008 (07.09.2018)	Produkt <i>MabThera</i> w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji. Rytuksy-	Produkt <i>MabThera</i> [®] jest wskazany w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych oraz opornych na leczenie lub z nawrotem choroby dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL). Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących skuteczności i bez-	Zalecana stała dawka produktu <i>MabThera</i> [®] w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosowana u pacjentów
--	--	--	--	--

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Komparator	Data rejestracji (Data zatwierdzenia zmiany tekstu ChPL)	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie
przeciwciała monoklonalne preparaty: <i>MabThera</i> ® 100mg, 500mg, dożylnie.		mab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków niezaradczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.	pieczęństwa stosowania u pacjentów wcześniej leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem <i>MabThera</i> , lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem <i>MabThera</i> w skojarzeniu z chemioterapią.	dorostych wynosi 1600 mg niezależnie od powierzchni ciała pacjenta.
Deksametazon ⁹ ATC: H02AB02	<i>Dexamethasone Krka</i> ® 4mg, 8mg	Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym	<i>Dexamethasone Krka 4mg, 8mg</i> : Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych. Profilaktyka i leczenie wymiotów	<i>Dexamethasone Krka 4mg, 8mg, 20mg</i> : w leczeniu

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Komparator	Data rejestracji (Data zatwierdzenia zmiany tekstu ChPL)	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie
Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy preparaty: <i>Dexamethasone Krka</i> [®] 0,5mg, 20mg, 4mg, 8mg, tabl., <i>Pabi-Dexamethasone</i> [®] 1mg, 500µg, tabl.,	13.10.2016 (03.12.2017) <i>Dexamethasone Krka</i> [®] 20mg 13.10.2016 (03.12.2017) <i>Pabi Dexamethasone</i> [®] 1mg, 500µg 20.12.1972 02.02.2015	efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem. Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż predyzolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne. Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36–54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.	wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi. Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami. <i>Dexamethasone Krka 20mg</i> : Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego, profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi, leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami. <i>Pabi Dexamethasone</i> [®] : choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami, pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu.	paliatywnym w chorobach nowotworowych dawka początkowa i czas trwania leczenia w zależności od przyczyn i nasilenia choroby: 3–20 mg na dobę. W opiece paliatywnej mogą być stosowane także bardzo duże dawki, maksymalnie do 96 mg. Dla optymalnego dawkowania i ograniczenia liczby tabletek można łączyć tabletki o niższej mocy (4 mg i 8 mg) z tabletkami o wyższej mocy (20 mg lub 40 mg). Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami: zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę. <i>Pabi Dexamethasone</i> [®] : od -0,5 do 10mg na dobę w zależności od choroby.

Finansowanie w Polsce: Katalog A1 - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz poza rejestracyjnie w nowotworach złośliwych w ramach premedykacji oraz w leczeniu wspomagającym w przypadkach innych niż określone w ChPL (MZ 26/10/2018).

¹ na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Fludara Oral*[®], *Fludarabine Accord*[®], *Fludarabine Actavis*[®], *Fludarabine Teva*[®] (ChPL *Fludara Oral* 2008, ChPL *Fludarabine Accord* 2017, ChPL *Fludarabine Actavis* 2015, ChPL *Fludarabine Teva* 2016);

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

- ² na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Alexan*[®], *Cytarabine Kabi*[®], *Cytosar*[®], *DepoCyte*[®], (ChPL *Alexan* 2013, ChPL *Alexan* 2013a, ChPL *Cytarabine Kabi* 2013, ChPL *Cytosar* 2013, ChPL *DepoCyte* 2017);
- ³ na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Mitoxantron Accord*[®], *Mitoxantron Ebewe*[®] (ChPL *Mitoxantron Accord* 2016, ChPL *Mitoxantron Ebewe* 2012);
- ⁴ na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Endoxan*[®] (ChPL *Endoxan* 2016, ChPL *Endoxan* 2016a, ChPL *Endoxan* 2016b);
- ⁵ na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Vincristine Teva*[®], *Vincristin-Richter*[®] (ChPL *Vincristine Teva* 2015, ChPL *Vincristin Richter* 2017);
- ⁶ na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Adriblastina PFS*[®], *Caelyx*[®], *Doxorubicin Ebewe*[®], *Doxorubicin Medac*[®], *Doxorubicin Accord*[®], *Myocet*[®] (ChPL *Adriblastin PFS* 2018, ChPL *Caelyx* 2018, ChPL *Doxorubicin Ebewe* 2013, ChPL *Doxorubicin Medac* 2013, ChPL *Doxorubicin Accord* 2016, ChPL *Myocet* 2018)
- ⁷ na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Methotrexat Ebewe*[®], *Trexan*[®] (ChPL *Methotrexat Ebewe* 2012, ChPL *Methotrexat Ebewe* 2018, ChPL *Trexan* 2018, ChPL *Trexan* 2012);
- ⁸ na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *MabThera*[®] (ChPL *MabThera* 2018);
- ⁹ na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Dexamethasone Krka*[®], *Pabi Dexamethasone*[®] (ChPL *Dexamethasone Krka* 2017, ChPL *Dexamethasone Krka* 2017a, ChPL *Pabi Dexamethasone* 2015);
- * wskazania zarejestrowane tylko dla *Doxorubicin Accord*[®].

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

10.3 Opis dodatkowego komparatora – Blincyto (blinatumomab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Blincyto z dnia 15 października 2018 r. (*ChPL Blincyto 2018*).

Tabela 56. Opis dodatkowego komparatora - Blincyto (blinatumomab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1047/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	15 października 2018 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC		L01XC19
Dostępne preparaty		BLINCYTO 38,5 mikrograma proszek do sporządzenia koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Blinatumomab jest bispecyficznym przeciwciałem wykorzystującym limfocyty T, które wiąże się swoiście z cząsteczką CD19, ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocyty T (ang. <i>T-cell receptor</i>, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie zależy od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe. Blinatumomab jest przeciw-</p>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

ciałem poliklonalnym, niezależnym od antygenów zgodności tkankowej (ang. human leukocyte antigen, HLA) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytym T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.

Działanie farmakodynamiczne

U badanych pacjentów obserwowano jednolitą odpowiedź immuno-farmakodynamiczną. W czasie trwającej 4 tygodnie ciągłej infuzji odpowiedź farmakodynamiczna charakteryzowała się aktywacją i początkową redystrybucją limfocytów T, szybkim zmniejszeniem liczby obwodowych limfocytów B oraz przemijającym wzrostem poziomu cytokin. Po rozpoczęciu podawania blinatumomabu w infuzji lub zwiększeniu dawki leku obserwowano redystrybucję obwodowych limfocytów T (tj. adhezję limfocytów T na powierzchni śródbłonna naczyń krwionośnych i (lub) ich transmisję w głąb tkanek). W ciągu pierwszych 1-2 dni liczba limfocytów T zmniejszała się, a następnie u większości pacjentów powracała do poziomu początkowego w ciągu 7 do 14 dni. U nielicznych chorych obserwowano wzrost liczby limfocytów T powyżej poziomu początkowego (ekspansja limfocytów T). U większości pacjentów podczas leczenia dawką $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ /dobę lub ≥ 9 mikrogramów/dobę liczba obwodowych limfocytów B gwałtownie się zmniejszała do niewykrywalnego poziomu. Nie wykazano ponownego wzrostu liczby obwodowych limfocytów B w trwającym 2 tygodnie okresie przerwy (bez leku) pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia blinatumomabem. Niepełne zmniejszenie liczby limfocytów B obserwowano w przypadku podawania leku w dawkach wynoszących $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ /dobę i $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ /dobę oraz u nielicznych osób nieodpowiadających na leczenie wyższymi dawkami. Oznaczano poziom cytokin IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, a także TNF- α oraz IFN- γ i stwierdzono największy wzrost stężeń IL-6, IL-10 i IFN- γ . Przemijające zwiększenie stężeń cytokin odnotowano w okresie dwóch pierwszych dni po rozpoczęciu podawania blinatumomabu w infuzji. Podczas wlewu zwiększone stężenie cytokin powróciło do stanu początkowego w ciągu 24-48 godzin. W następnych cyklach leczenia zwiększenie stężenia cytokin wystąpił u mniejszej liczby pacjentów i był on słabiej zaznaczony niż w okresie pierwszych 48 godzin pierwszego cyklu leczenia.

Właściwości farmakokinetyczne

Wydaje się, że u dorosłych pacjentów farmakokinetyka blinatumomabu jest liniowa w zakresie dawek od 5 do $90 \mu\text{g}/\text{m}^2$ /dobę (co odpowiada w przybliżeniu dawce 9-162 mikrogramów/dobę). Po podaniu leku w ciągłej infuzji stężenie stanu stacjonarnego w surowicy krwi (C_{ss}) osiągnięte było w ciągu jednego dnia i nie zmieniało się z upływem czasu. Wzrost średnich wartości C_{ss} był mniej więcej proporcjonalny do dawki w ocenianym zakresie dawek. W przypadku stosowania dawek klinicznych wynoszących 9 mikrogramów/dobę i 28 mikrogramów/dobę w leczeniu nawrotowej/opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej, średnia wartość C_{ss} wynosiła odpowiednio 211 (SD 258) pg/ml i 621 (SD 502) pg/ml.

Dystrybucja

Szacunkowa średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) wynosiła 4,52 (SD 2,89) l po podaniu blinatumomabu w ciągłym wlewie dożylnym.

Metabolizm

Nie określono szlaku metabolicznego blinatumomabu. Uważa się, że tak jak inne leki białkowe, blinatumomab rozkładany jest w procesach katabolicznych do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

Szacunkowa średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji u pacjentów otrzymujących lek podczas badań klinicznych wyniosła 2,92 (SD 2,83) l/godz. Średni okres półtrwania produktu wynosił 2,11 (SD 1,42) godziny. W przypadku podawania

	<p>blinatumomabu w badanych dawkach klinicznych tylko niewielka (pomijalna) ilość leku wydalana była z moczem.</p> <p><i>Masa ciała, pole powierzchni ciała, płeć i wiek</i></p> <p>Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji, aby ocenić wpływ danych demograficznych na farmakokinetykę blinatumomabu. Wyniki analizy wskazują na to, że wiek (od 18 do 80 lat), płeć, masa ciała (od 44 do 134 kg) i pole powierzchni ciała (od 1,39 do 2,57 m²) nie mają wpływu na farmakokinetykę blinatumomabu. Doświadczenie z leczeniem blinatumomabem dorosłych pacjentów ważących mniej niż 45 kg jest bardzo ograniczone.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetyki blinatumomabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizach farmakokinetycznych wykazano mniej więcej dwukrotną różnicę średnich wartości klirensu blinatumomabu między pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności a osobami z prawidłową czynnością nerek. Stwierdzono jednak znaczną zmienność międzypersonalną (CV% do 95,6%), a wartości klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mieściły się zasadniczo w takim samym zakresie, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie przewiduje się znaczącego klinicznie wpływu czynności nerek na wyniki leczenia.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetyki blinatumomabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens blinatumomabu oceniano na podstawie początkowych stężeń ALAT i AspAT. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak związku między stężeniami ALAT lub AspAT a klirensem blinatumomabu.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu u dzieci i młodzieży jest ograniczone.</p> <p>Produkt leczniczy Blincyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19. Produkt leczniczy Blincyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, nawrotową albo oporną na leczenie po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Na początku leczenia zaleca się hospitalizację pacjenta w ciągu co najmniej 9 pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w drugim cyklu. Zaleca się, aby pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości lub występują obecnie klinicznie istotne zmiany patologiczne ośrodkowego układu nerwowego, hospitalizować przez co najmniej 14 dni pierwszego cyklu leczenia. Zaleca się hospitalizację trwającą co najmniej 2 dni podczas drugiego cyklu leczenia. Oceny klinicznej należy dokonać na podstawie tolerancji leczenia produktem Blincyto podczas pierwszego cyklu. Należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów, podczas drugiego cyklu leczenia, stwierdzono późne występowanie pierwszych, niepożądanych zdarzeń neurologicznych.</p> <p>Zaleca się, aby we wszystkich kolejnych cyklach leczenie było rozpoczynane lub wznawiane (np. po przerwaniu terapii na co najmniej 4 godziny) pod nadzorem fachowego personelu medycznego lub w szpitalu. Worki infuzyjne z produktem Blincyto należy przygotowywać tak, by podanie trwało 24 godziny, 48 godzin, 72 godziny lub 96 godzin.</p>
Wskazanie	
Dawkowanie i sposób podawania	

Dawkowanie

Pacjenci mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14 dniowym (2-tygodniowym) okresem bez leczenia. Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję (ang. *complete remission/complete remission with partial haematological recovery*, CR/CRh*), można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem Blincyto w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała pacjenta. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).

Masa ciała pacjenta	Cykl 1.			Kolejne cykle	
	Dni 1-7	Dni 8-28	Dni 29-42	Dni 1-28	Dni 29-42
≥ 45 kg (stała dawka)	9 µg/dobę w ciągłej infuzji	28 µg/dobę w ciągłej infuzji		28 µg/dobę w ciągłej infuzji	
< 45 kg (dawka oparta na pc.)	5 µg/m ² /dobę w ciągłej infuzji (nieprzekraczać 9 µg/dobę)	15 µg/m ² /dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg/dobę)	14 dniowa przerwa w leczeniu	15 µg/m ² /dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg/dobę)	14 dniowa przerwa w leczeniu

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

Dorosłym pacjentom deksametazon w dawce wynoszącej 20 mg należy podać dożylnie 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem Blincyto. Dzieciom i młodzieży deksametazon w dawce wynoszącej 10 mg/m² pc. (nie więcej niż 20 mg) należy podać doustnie lub dożylnie od 6 do 12 godzin przed rozpoczęciem cyklu leczenia produktem Blincyto (cykl 1., dzień 1.). Następnie należy podać deksametazon w dawce 5 mg/m² pc. doustnie lub dożylnie w ciągu 30 minut od rozpoczęcia cyklu leczenia produktem Blincyto (cykl 1., dzień 1.).

Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. Przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem Blincyto zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokonałową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym.

Faza wstępna leczenia u pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi

U pacjentów, u których odsetek białaczkowych komórek blastycznych w szpiku kostnym wynosi ≥ 50% lub liczba białaczkowych komórek blastycznych we krwi obwodowej jest > 15 000/mikrolitr, należy zastosować deksametazon (w dawce nie większej niż 24 mg/dobę).

Dostosowanie dawki

W stosownych przypadkach należy rozważyć czasowe lub całkowite przerwanie podawania produktu Blincyto, jeśli wystąpią: ciężkie (stopnia 3.) lub groźne dla życia (stopnia 4.) objawy toksyczności: zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza, objawy neurotoksyczności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wszelkie inne znaczące klinicznie objawy toksyczności. Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni

łącznie, wliczając w to dni przed i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana zdarzeniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu Blincyto, chyba że w tabeli poniżej podano inne zalecenia.

Objawy toksyczności	Stopień*	Postępowanie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 45 kg	Postępowanie u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg
Zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza	Stopnia 3.	Przerwać podawanie produktu Blincyto do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowić leczenie produktem Blincyto w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę.	Przerwać podawanie produktu Blincyto do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowić leczenie produktem Blincyto w dawce 5 mikrogramów/m ² pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m ² pc./dobę.
	Stopnia 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Blincyto.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Blincyto.
Objawy neurotoksyczności	Drgawki	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Blincyto, jeśli wystąpi więcej niż jeden napad drgawek.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Blincyto, jeśli wystąpi więcej niż jeden napad drgawek.
	Stopnia 3.	Przerwać podawanie produktu Blincyto na co najmniej 3 dni, dopóki nasilenie objawów nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem Blincyto w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę. Przy ponownym rozpoczęciu leczenia należy zastosować premedykację, podając deksametazon w dawce 24 mg. Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę deksametazonu na przestrzeni 4 dni. Jeśli objawy toksyczności wystąpiły przy dawce 9 mikrogramów/dobę albo gdy nie ustąpią w ciągu 7 dni, należy definitywnie	Przerwać podawanie produktu Blincyto na co najmniej 3 dni, dopóki nasilenie objawów nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem Blincyto w dawce 5 mikrogramów/m ² pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m ² pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności wystąpiły w czasie stosowania dawki 5 mikrogramów/m ² pc./dobę lub nie ustąpią w ciągu 7 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu Blincyto.

		zakończyć podawanie produktu Blincyto.		
		Stopnia 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Blincyto.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Blincyto.
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Stopnia 3.	Jeśli objawy okażą się znaczące klinicznie, przerwać podawanie produktu Blincyto, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem Blincyto w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/ dobę.	Jeśli objawy okażą się znaczące klinicznie, przerwać podawanie produktu Blincyto, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem Blincyto w dawce 5 mikrogramów/m ² pc./ dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m ² pc./dobę.	
	Stopnia 4.	Rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu Blincyto	Rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu Blincyto	
Inne znaczące klinicznie działania niepożądane	Stopnia 3.	Przerwać podawanie produktu Blincyto, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem Blincyto w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/ dobę	Przerwać podawanie produktu Blincyto, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem Blincyto w dawce 5 mikrogramów/m ² pc./ dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m ² pc./ dobę.	
	Stopnia 4.	Rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu Blincyto	Rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu Blincyto	

*Na podstawie klasyfikacji stopnia ciężkości wg Powszechnych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) wersja 4.0. Objawy stopnia 3. są ciężkie, a stopnia 4. groźne dla życia.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu Blincyto u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy parametrów farmakokinetycznych ustalono, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki leku. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Blincyto u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej przewiduje się brak wpływu początkowego stanu czynności wątroby na poziom ekspozycji na blinatumomab i nie jest konieczna modyfikacja dawki początkowej. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Blincyto u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Blincyto u dzieci i młodzieży, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Ważne informacje: Nie wolno przepłukiwać zestawu do przetoczeń ani cewnika dożylnego używanych do podawania produktu Blincyto, zwłaszcza przy zmianie worków do infuzji. Przepłukiwanie przy zmianie worków lub po zakończeniu infuzji może spowodować podanie zbyt dużej dawki i powikłania z tego wynikające. Przy podawaniu produktu Blincyto przez wielokanałowy cewnik dożylny infuzję leku należy wykonywać przez wybrany, oddzielny kanał.

Roztwór do infuzji Blincyto podawany jest za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu w okresie do 96 godzin. Roztwór do infuzji dożylnych Blincyto należy podawać przez cewnik dożylny z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym białka drobnocząsteczkowe o średnicy porów 0,2 mikrometra. Początkowa objętość roztworu (270 ml) jest większa od objętości do podania pacjentowi (240 ml) ze względu na przewidywany ubytek roztworu wynikający z przygotowania zestawu do infuzji oraz aby mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę produktu Blincyto. Roztwór produktu Blincyto należy podawać w infuzji zgodnie z zaleceniami wskazanymi na etykiecie na przygotowanym worku infuzyjnym z jedną ze wskazanych poniżej stałych szybkości wykonywania ciągłej infuzji: 10 ml/godz. w ciągu 24 godzin

- 5 ml/godz. w ciągu 48 godzin
- 3,3 ml/godz. w ciągu 72 godzin
- 2,5 ml/godz. w ciągu 96 godzin

Czas trwania infuzji powinien określić lekarz prowadzący, uwzględniając częstość wymiany worków infuzyjnych. Podana docelowa dawka terapeutyczna produktu Blincyto nie zmienia się.

Zmiana worków infuzyjnych

Ze względu na konieczność zachowania jałowości, worek do infuzji musi być wymieniany przez fachowy personel medyczny co najmniej raz na 96 godzin

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą

Przeciwwskazania

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

- Karmienie piersią

Zdarzenia neurologiczne

Obserwowano zdarzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do neurologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. (wg klasyfikacji CTCAE wersja 4.0) lub cięższych (poważne lub groźne dla życia) występujących po rozpoczęciu podawania blinatumomabu zalicza się: encefalopatię, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientację oraz zaburzenia koordynacji i równowagi. Czas upływający od rozpoczęcia podawania blinatumomabu do momentu wystąpienia zdarzenia neurologicznego wynosił średnio 9 dni. Większość tych zdarzeń ustąpiła po przerwaniu leczenia.

Objawy neurotoksyczności, w tym zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie występowały częściej u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów z występującymi w przeszłości przedmiotowymi i podmiotowymi objawami neurologicznymi (takimi jak: zawroty głowy, niedoczulica, osłabienie odruchów, drżenie, zaburzenia czucia, parestezje, pogorszenie pamięci) wykazano wzrost częstości występowania incydentów neurologicznych (takich jak drżenie, zawroty głowy, stan splątania, encefalopatia i ataksja). Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń neurologicznych u tych pacjentów wyniosła 12 dni. Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów, u których w danym momencie lub w przeszłości występowały znaczące klinicznie, nieprawidłowe zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (np. padaczka, napady drgawkowe, porażenie, afazja, udar mózgu, poważne urazy mózgu, otępienie, choroba Parkinsona, choroby mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza), dlatego doświadczenia związane z leczeniem tych osób są ograniczone. W tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia incydentów neurologicznych może być zwiększone. W przypadku stosowania Blincyto u tych pacjentów należy zachować większą ostrożność i starannie rozważyć stosunek korzyści wynikających z leczenia do ryzyka wystąpienia zaburzeń neurologicznych. Doświadczenia związane ze stosowaniem blinatumomabu u pacjentów z potwierdzonymi czynnymi zmianami w OUN lub płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) są ograniczone. Jednak w badaniach klinicznych pacjenci leczeni byli blinatumomabem po wyeliminowaniu komórek blastycznych z płynu mózgowo-rdzeniowego w wyniku zastosowania wybiórczego leczenia zmian w OUN (np. chemioterapii dokanałowej). Dlatego możliwe jest rozpoczęcie leczenia produktem Blincyto po usunięciu komórek nowotworowych z płynu mózgowo-rdzeniowego. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii produktem Blincyto wykonać badanie neurologiczne u pacjentów i monitorować ich w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. wykonując próbę pisania). W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych, aby osiągnąć ich ustąpienie może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Blincyto lub definitywne zakończenie podawania produktu. W przypadku wystąpienia napadu drgawek zaleca się zastosowanie odpowiednich przeciwdrgawkowych produktów leczniczych (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki wtórnej.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących blinatumomab obserwowano występowanie poważnych zakażeń, w tym: posocznicy, zapalenia płuc, bakteriemii, zakażeń oportunistycznych oraz zakażeń w miejscu wprowadzenia cewnika. Niektóre z tych zakażeń były groźne dla życia lub śmiertelne. U pacjentów, u których stopień sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił początkowo 2, poważne zakażenia występowały częściej niż u chorych, których wynik oceny sprawności wg ECOG wynosił < 2. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Blincyto u pacjentów z czynnym, niekontrolowanym zakażeniem jest ograniczone. Pacjentów otrzymujących produkt Blincyto należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku rozwoju zakażenia może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Blincyto lub całkowita rezygnacja z podawania leku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków zespołu uwalniania cytokin (stopnia ≥ 4 .) u pacjentów otrzymujących Blincyto. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogą być przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zespołu uwalniania cytokin, zalicza się: gorączkę, osłabienie, ból głowy, niedociśnienie, podwyższenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz nudności; niezbyt często zdarzenia te powodowały konieczność definitywnej rezygnacji ze stosowania produktu Blincyto. Czas upływający do momentu wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosił średnio 2 dni. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń. Z zespołem uwalniania cytokin często wiązał się zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) i zespół przesiąkania włośniczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS) (np. niedociśnienie, hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi). U pacjentów z zespołem przesiąkania włośniczek należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. Niezbyt często u osób z zespołem uwalniania cytokin zgłaszano również reaktywną postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej/zespół aktywacji makrofagów (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS). Reakcje na infuzję mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów zespołu uwalniania cytokin. Reakcje na infuzję zwykle występowały szybko, w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu wlewu. Jednak niektórzy pacjenci zgłaszali opóźnienie wystąpienia reakcji na infuzję lub jej wystąpienie w późniejszych cyklach leczenia. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów reakcji na infuzję, zwłaszcza na początku pierwszego i drugiego cyklu leczenia, a w razie wystąpienia reakcji zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) pomocniczo w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin ważne jest, aby rozpocząć leczenie produktem Blincyto (1. cykl, dni 1.-7.) dawką początkową. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Blincyto lub całkowita rezygnacja z podawania leku.

Zespół rozpadu guza Istnieją

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków (stopnia ≥ 4 .) zespołu rozpadu guza u pacjentów otrzymujących Blincyto. Aby uniknąć wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas leczenia produktem Blincyto, należy zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze i lecznicze, w tym intensywne nawodnienie pacjenta i podanie leków przeciwnawych (takich jak allopuryinol lub rasbirykaza), zwłaszcza u pacjentów ze znaczną leukocytozą lub z rozległymi zmianami nowotworowymi. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zespołu rozpadu guza, kontrolując między innymi czynność nerek i równowagę płynów w okresie pierwszych 48 godzin po zakończeniu pierwszego wlewu. W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie częstości występowania zespołu rozpadu guza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami lub prawidłową czynnością nerek. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Blincyto lub całkowita rezygnacja z podawania leku.

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

U pacjentów otrzymujących Blincyto obserwowano występowanie neutropenii i gorączki neutropenicznej, w tym także przypadków zagrażających życiu. Podczas podawania produktu Blincyto w infuzji, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 9 dni pierwszego cyklu, należy stale kontrolować parametry laboratoryjne (w tym m. in. liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych), a w przypadku nieprawidłowości zmian zastosować odpowiednie leczenie.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Leczenie produktem Blincyto wiązało się z przemijającym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych. Większość zdarzeń tego rodzaju

odnotowano w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu stosowania i nie było konieczności wstrzymania leczenia ani całkowitej rezygnacji z podawania leku. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania produktu Blincyto należy kontrolować aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia bilirubiny całkowitej, szczególnie w ciągu pierwszych 48 godzin w pierwszych 2 cyklach leczenia. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Blincyto lub całkowita rezygnacja z podawania leku.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki, mogące zagrażać życiu lub być zakończone zgonem, było zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt Blincyto w badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Leczenie wysokimi dawkami steroidów może przyczynić się, w niektórych przypadkach, do wystąpienia zapalenia trzustki. Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zapalenia trzustki. Do oceny stanu pacjenta można zastosować badanie fizykalne, laboratoryjną ocenę aktywności amylazy i lipazy w surowicy, obrazowanie jamy brzusznej, np. badanie USG, oraz inne odpowiednie metody diagnostyczne. W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Blincyto lub całkowita rezygnacja z podawania leku.

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów otrzymujących produkt Blincyto, a zwłaszcza u osób, u których wcześniej stosowano napromienianie czaszki i chemioterapię przeciwbiałaczkową (w tym ogólnoustrojowo metotreksat w wysokich dawkach lub cytarabinę dokanałowo), w badaniach obrazowych czaszki metodą rezonansu magnetycznego obserwowano zmiany wskazujące na leukoencefalopatię. Znaczenie kliniczne tych zmian w badaniach obrazowych jest nieznane. Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) należy monitorować pacjentów w celu wykrycia jej objawów podmiotowych i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgoworodzeniowego.

Szczepienia ochronne

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Blincyto. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe wirusy co najmniej przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Blincyto, w trakcie leczenia i do czasu powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych po ostatnim cyklu leczenia produktem Blincyto. Ze względu na możliwość zmniejszenia liczby komórek B u noworodków po ekspozycji na blinatumomab podczas życia płodowego, należy monitorować noworodki w tym zakresie i szczepienia ochronne szczepionkami zawierającymi żywe wirusy należy odroczyc do czasu, gdy liczba komórek B we krwi powróci do stanu prawidłowego.

Zapobieganie ciąży

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia produktem Blincyto i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu.

Błędne podanie leku

Podczas leczenia produktem Blincyto zdarzały się przypadki błędnego podania leku. Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania za małej dawki), należy ściśle przestrzegać instrukcji przygotowywania (w tym rekonstrukcji i rozcieńczenia) oraz podawania leku. Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy dostarcza mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w trakcie 24-godzinnej infuzji, co oznacza, że „w zasadzie nie zawiera sodu”

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kierunkiem lekarza doświadczonego w leczeniu złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego i przez niego nadzorowane.

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Blincyto nie jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii (MZ 26/10/2018). Należy jednak zaznaczyć, że produkt Blincyto uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości AOTMiT oraz Prezesa Agencji odnośnie finansowania ze środków publicznych we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, czyli w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Philadelphia, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (AOTMiT 379/2017). Ratunkowy dostęp do technologii lekowych dotyczy produktów leczniczych, które nie są finansowane ze środków publicznych w danym wskazaniu, a ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia. Powyższe rozporządzenie dotyczy jednostkowych pacjentów, gdy zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania dostępne technologie. Zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach powyższego dostępu jest wydawana na okres terapii nie dłuższy niż 3 miesiące albo trzy cykle leczenia (*Dz.U. 2017 poz. 1938*).

10.4

The table content is almost entirely redacted with black boxes. Only a light blue header bar is visible at the top of the table area. The redaction covers all text and data within the table's grid.

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

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

10.5 Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu R/R ALL

Tabela 57. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu R/R ALL w ramach katalogu C „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (MZ 26/10/2018).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Schemat FLAM/miniFLAM								
<i>Fludarabini phosphas</i>	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	1017.2, Fludarabinum p.o.	1663,74	1746,93	1746,93	C.25.	bezpłatny	0
<i>Fludarabini phosphas</i>	FludarabineAccord, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1017.1, Fludarabinum inj	135,00	141,75	141,75	C.25.	bezpłatny	0
<i>Fludarabiniphosphas</i>	FludarabineActavis, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1017.1, Fludarabinum inj	135,00	141,75	141,75	C.25.	bezpłatny	0
<i>Fludarabiniphosphas</i>	FludarabineTeva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1017.1, Fludarabinum inj	291,60	306,18	141,75	C.25.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny	0

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	79,92	83,92	83,92	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	CytarabineKabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	151,24	158,80	158,80	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	CytarabineKabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	39,96	41,96	41,96	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	CytarabineKabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	CytarabineKabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	8,85	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1011.1, Cytarabinum	6318,00	6633,90	6633,90	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	DepoCyte, zawiesina do	1011.2, Cytarabinum depo-	168,48	176,90	176,90	C.15.	bezpłatny	0

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań, 50 mg	cyte						
<i>Mitoxantrone</i> [^]	MitoxantronAccord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1141.0, Mitoxantrone	216,00	226,80	226,80	<1>C.77.a; <2>C.77.b.	bezpłatny	0
<i>Mitoxantrone</i> [^]	MitoxantronAccord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1141.0, Mitoxantrone	118,80	124,74	113,40	<1>C.77.a; <2>C.77.b.	bezpłatny	0
<i>Mitoxantrone</i> [^]	Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1141.0, Mitoxantrone	324,00	340,20	226,80	C.77.a; C.77.b.	bezpłatny	0
Schemat Hyper-CVAD								
<i>Cyclophosphamide</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamide</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamide</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0
<i>Vincristine sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1041.0, Vincristinum	25,38	26,65	26,65	C.61.	bezpłatny	0
<i>Vincristine sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny	0

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do wstrzykiwań, 1 mg/ml							
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	C.61.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanumpegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	C.22.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1014.1, Doxorubicinum	1836,00	1927,80	1927,80	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządza-	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny	0

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	nia roztworu do infuzji, 50 mg							
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinmedac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinmedac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinmedac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinmedac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	22,96	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinmedac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	11,48	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny	0

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	nia roztworu do infuzji, 2 mg/ml							
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	16,20	17,01	17,01	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzenia koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzenia koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	1014.2, Doxorubicinum liposomanumnonpegylatum	120,96	127,01	127,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Trexan, tabl., 10 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,04	67,96	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Trexan, tabl., 2,5 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,00	16,99	C.41.	bezpłatny	0

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Schemat R-Hiper-CVAD								
<i>Rituximabum</i>	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	<5>C.51.	bezpłatny	0
<i>Rituximabum</i>	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	<5>C.51.	bezpłatny	0

[^] mitoksantron jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ (NFZ 2017).

Tabela 58. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu R/R ALL w ramach katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (MZ 26/10/2018).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; <2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; <3>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	ryczałt	3,20

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	72,36	75,98	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
<i>Dexamethasonum</i>	Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg	6,37	6,69	9,20	7,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	4,84
<i>Dexamethasonum</i>	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	254,88	267,62	286,81	286,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	28,44
<i>Dexamethasonum</i>	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	50,98	53,53	63,37	60,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	8,61
<i>Dexamethasonum</i>	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	502,20	527,31	553,19	553,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż okre-	ryczałt	11,38

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
							ślone w ChPL		
<i>Dexamethasonum</i>	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	101,95	107,05	120,90	120,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja	ryczałt	10,18
<i>Dexamethasonum</i>	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	17,06	17,91	22,09	15,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja	ryczałt	7,11
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	8,09	8,49	11,47	9,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	24,12
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	8,09	8,49	11,47	9,66	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,79
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	16,18	16,99	21,80	19,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	7,14
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	16,18	16,99	21,80	19,33	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,81
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5	8,09	8,49	11,47	9,66	We wszystkich zarejestrowanych	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach	ryczałt	13,14

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	mg					wskazaniach na dzień wydania decyzji	innych niż określone w ChPL		
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	8,09	8,49	11,47	9,66	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,47

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Podział białaczki limfatycznej wg klasyfikacji ICD-10 (<i>ICD-10 2008</i>).....	16
Tabela 2. Parametry odpowiedzi na leczenie na podstawie MRD (<i>Hoalzer 2015</i>).....	18
Tabela 3. Antygeny linii komórkowych mające znaczenie w diagnostyce ostrych białaczek (<i>Hołowiecki 2018</i>).....	21
Tabela 4. Immunologiczna klasyfikacja ALL/LBL (<i>Giebel 2013</i>).....	21
Tabela 5. Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny zaawansowania choroby oraz stanu klinicznego chorych na ALL/LBL (<i>Giebel 2013</i>).....	22
Tabela 6. Czynniki niekorzystnego rokowania w ALL (<i>Hołowiecki 2018</i>).....	25
Tabela 7. Rokowanie ALL u dorosłych w zależności od obecności mutacji chromosomowych (<i>Bassan 2004</i>).....	25
Tabela 8. Skala sprawności wg ECOG (<i>Krzakowski 2018</i>).....	26
Tabela 9. Obraz kliniczny pacjentów z ALL (<i>Giebel 2013, ELN 2006</i>).....	28
Tabela 10. Zachorowalność i umieralność na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2015 (<i>KRN 2018</i>).....	29
Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C 91.0 w latach 2012-2016 w Polsce (<i>Iclusig 2016 AWA</i>).....	30
Tabela 12. Średni, całkowity koszt terapii dorosłego pacjenta z R/R ALL Ph(-) w Belgii (<i>Maertens 2017</i>).....	31
Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 (<i>ZUS 2018</i>).....	31
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 C91 (<i>ZUS 2018</i>).....	32
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane białaczką limfatyczną (<i>ZUS 2018</i>).....	33
Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C91 (<i>ZUS 2018</i>).....	34
Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach jednorodnych grup pacjentów z tytułu intensywnego leczenia ostrych białaczek > 17 r.ż. (S01) (<i>NFZ 2017</i>).....	35
Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (S22) (<i>NFZ 2017</i>).....	36
Tabela 19. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) (<i>NFZ 2017</i>).....	36
Tabela 20. Zestawienie etapów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (<i>Hołowiecki 2018</i>).....	41
Tabela 21. Schematy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (<i>Faderl 2010</i>).....	44
Tabela 22. Terapie celowane w ALL (<i>Dinner 2014</i>).....	45
Tabela 23. Faza przedleczenia ALL Ph(-) <55 r.ż. (<i>PALG ALL7 2018</i>).....	50
Tabela 24. Faza indukcji I ALL Ph(-) <55 r.ż. (<i>PALG ALL7 2018</i>).....	51
Tabela 25. Faza indukcji II FLAM ALL Ph(-) <55 r.ż. (<i>PALG ALL7 2018</i>).....	51
Tabela 26. Faza indukcji II (opcja) miniFLAM ALL Ph(-) < 55 r.ż. (<i>PALG ALL7 2018</i>).....	52
Tabela 27. Konsolidacja I ALL Ph(-) < 55 r.ż. (<i>PALG ALL7 2018</i>).....	54
Tabela 28. Konsolidacja II ALL Ph(-) < 55 r.ż. (<i>PALG ALL7 2018</i>).....	54

Tabela 29. Konsolidacja III ALL Ph(-) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	55
Tabela 30. Leczenie podtrzymujące ALL Ph(-) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	56
Tabela 31. Przedleczenie ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	58
Tabela 32. Indukcja ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	58
Tabela 33. Indukcja II ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	59
Tabela 34. Konsolidacja I ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	59
Tabela 35. Konsolidacja II + III ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	60
Tabela 36. Leczenie podtrzymujące ALL Ph(-) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	60
Tabela 37. Reindukcja w nawrocie ALL Ph(-) (PALG ALL7 2018).	62
Tabela 38. Przedleczenie ALL Ph(+) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	63
Tabela 39. Indukcja ALL Ph(+) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	63
Tabela 40. Konsolidacja I ALL Ph(+) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	64
Tabela 41. Konsolidacja II ALL Ph(+) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	64
Tabela 42. Przedleczenie ALL Ph(+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	67
Tabela 43. Indukcja ALL Ph(+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	67
Tabela 44. Konsolidacja I, III, V ALL Ph(+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	67
Tabela 45. Konsolidacja II, IV, VI ALL Ph(+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	68
Tabela 46. Leczenie podtrzymujące ALL Ph(+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).	68
Tabela 47. Schematy leczenia R/R ALL wg protokołu PALG-ALL7 wraz z preparatami refundowanymi w warunkach polskich (PALG ALL7 2018, MZ 26/10/2018).	70
Tabela 48. Leczenie nawrotowej lub odpornej na leczenie ALL (NCCN 2018).	73
Tabela 49. Protokoły DFCI dotyczące leczenia nowozdiagnozowanych pacjentów z ALL w zależności od wieku (UHN 2015).	76
Tabela 50. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ALL po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub nawrocie choroby.	79
Tabela 51. Opis ocenianej interwencji - Besponsa (inotuzumab ozogamycyny).	86
Tabela 52. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Besponsa.	96
Tabela 53. Zestawienie refundowanych schematów terapeutycznych R/R ALL w Polsce z leczeniem zastosowanym w badaniu INO-VATE 2016 wraz z odsetkiem pacjentów, u których wdrożono poszczególne podejścia terapeutyczne (MZ 26/10/2018, Kantarjian 2016).	102
Tabela 54. Schemat PICOS.	111
Tabela 55. Opis refundowanych komparatorów dla ocenianej interwencji.	124
Tabela 56. Opis dodatkowego komparatora - Blincyto (blinatumomab).	134

..... Błąd! Nie

zdefiniowano zakładki.

Tabela 58. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu R/R ALL w ramach katalogu C „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (MZ 26/10/2018)..... 147

Tabela 59. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu R/R ALL w ramach katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (MZ 26/10/2018). 153

Spis Wykresów

Wykres 1. PALG ALL7 Ph(-) <55rż (PALG ALL7 2018).....	57
Wykres 2. PALG ALL7 Ph(-) >55rż (PALG ALL7 2018).....	61
Wykres 3. PALG ALL7 Ph(-) nawrót choroby (PALG ALL7 2018).....	63
Wykres 4. PALG ALL7 Ph(+) < 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).....	66
Wykres 5. PALG ALL7 Ph(+) > 55 r.ż. (PALG ALL7 2018).....	69
Wykres 6. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) poniżej 55 roku życia według protokołu PALG-ALL6 (Giebel 2013).	116
Wykres 7. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph (-) powyżej 55 roku życia według protokołu PALG ALL6 (Giebel 2013).	118
Wykres 8. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) poniżej 55 roku życia według protokołu PALG ALL6 (Giebel 2013).	120
Wykres 9. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55 roku życia według protokołu PALG ALL6 (Giebel 2013).	122

Piśmiennictwo

- AHS 2016** Alberts Health Services. Clinical Practice Guidelines Lyhe-005 Version 1. Acute Lymphoblastic Leukemia. Effective Date: July, 2016.
- AOTMiT 10/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 10/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Iclusig (ponatynib).
- AOTMiT 121/2016** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, z ang. Health Technology Assessment), wersja 3.0 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp on line pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
- AOTMiT 3/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 3/2018 z dnia 8 lutego 2018 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu ostro białaczka limfoblastyczna Ph-, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- AOTMiT 379/2017** Opinia Rady Przejrzystości nr 379/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostro białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0).
- AOTMiT 38/2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 38/2016 z dnia 6 lipca 2016 r, Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Iclusig (ponatynib), tabl. Powł., 5 mg, 60 tabl. Iclusig (ponatynib), tabl. Powł., 45 mg, 30 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0).
- AOTMiT 56/2016** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib kod EAN: 7640159433613, w ramach programu lekowego: Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0).
- AOTMiT 57/2016** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib kod EAN: 7640159433613, w ramach programu lekowego: Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0).
- AOTMiT 7/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opini nr 7/2017 z dnia 29 listopada 2017r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab).
- AOTMiT 72/2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 72/2016 z dnia 29 listopada 2016 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab).
- ASCO 2017** American Society of Clinical Oncology. Leukemia – Acute Lymphocytic – ALL: Treatment Options. Approved by the Cancer.Net. Edittorial Board 05/2017
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options>

Data ostatniego dostępu: 25.10.2018

- AWA Blincyto 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)” Analiza weryfikacyjna. 17 listopad 2016.
- AWA Sprycel 2014** Wniosek o objęcie refundacją leku Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego "Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0)". Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-24/2014. Data ukończenia: wrzesień 2014 r.
- AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group. Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®). Dostęp on-line pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1775>
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- Barlev 2016** Barlev A, Lin VW, Song X. Burden of hospitalization in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin* 2016 Jul;32(7): 1209-12
- Bassan 2004** Bassan R, Gatta G, Tondini C, et al. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 50 (2004) 223-261.
- Bassan 2011** Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. Volume 29, number 5, February 10, 2011.
- Biocodex 2012** Biocodex. Diacomit product monograph. Date of preparation: 19 December 2012.
Dostępne online pod adresem:
http://www.diacomit.eu/docs/SmPC/Monograph_Canada_French_And_English.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 grudnia 2015 r.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Brigo 2015** Brigo F, Igwe SC. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10:CD010483
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
- CADTH 2015** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. Clinical Review Report: Stiripentol (Diacomit) (capsule and powder for suspension, 250 mg and 500 mg). Dostępne on-line pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0360_diacomit_cl_report.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- CADTH 2018** Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation. Inotuzumab Ozogamicin. July 6, 2018
Data ostatniego dostępu: 25.09.2018
- CHMP 2017** Committee for Medicinal Products for Human Use. Besponsa Inotuzumab ozogamicin. 21 April 2017 EMA/CHMP/245560/2017
- ChPL Adriblastin PFS 2018** Charakterystyka produktu leczniczego Adriblastin PFS. Dostęp on-line pod adresem:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9242>
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- ChPL Alexan 2013** Charakterystyka produktu leczniczego Alexan 50 mg/ml. Dostęp on-line pod adresem:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=377>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamicyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

	Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Alexan 2013a	Charakterystyka produktu leczniczego Alexan 20mg/ml. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=375 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Besponsa 2018	Charakterystyka Produktu Leczniczego Besponsa 05/12/2017 Besponsa - EMEA/H/C/004119 -N/0002 z dnia 01.02.2018 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Blincyto 2018	Charakterystyka produktu leczniczego Blincyto. 23/08/2018 Blincyto - EMEA/H/C/003731 - II/0018 z dnia 15.10.2018 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018r.
ChPL Caelyx 2018	Charakterystyka produktu leczniczego Caelyx 22/05/2018 Caelyx -EMEA/H/C/000089 - IB/0084 z dnia 15.06.2018 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Cytarabine Kabi 2013	Charakterystyka produktu leczniczego Cytarabine Kabi. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28978 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Cytosar 2013	Charakterystyka produktu leczniczego Cytosar. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1650 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL DepoCyte 2017	Charakterystyka produktu leczniczego DepoCyte EMEA/H/C/000317 z dnia 21.06.2011. Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL DepoCyte 2018	Charakterystyka produktu leczniczego DepoCyte. 26/06/2017 DepoCyte - EMEA/H/C/000317 -N/0059 z dnia 07.08.2017r. Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Dexamethasone Krka 2017	Charakterystyka produktu leczniczego Dexamethasone Krka. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33405 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Dexamethasone Krka Krka 2017a	Charakterystyka produktu leczniczego Dexamethasone Krka. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33407 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Doxorubicin Accord 2016	Charakterystyka produktu leczniczego Doxorubicin Accord. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24330 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Doxorubicin Ebewe 2013	Charakterystyka produktu leczniczego Doxorubicin Ebewe. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8795 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Doxorubicin Medac 2013	Charakterystyka produktu leczniczego Doxorubicin Medac. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24516 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Endoxan 2016	Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2215 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018

ChPL Endoxan 2016a	Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2217 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Endoxan 2016b	Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2214 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Fludara Oral 2008	Charakterystyka produktu leczniczego Fludara Oral. Dostęp on line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14539 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Fludarabine Accord 2017	Charakterystyka produktu leczniczego Fludarabine Accord. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33699 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Fludarabine Actavis 2015	Charakterystyka produktu leczniczego Fludarabine Actavis. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32854 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Fludarabine Teva 2016	Charakterystyka produktu leczniczego Fludarabine Teva. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18218 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL MabThera 2018	Charakterystyka produktu leczniczego MabThera 16/03/2018 MabThera - EMEA/H/C/000165 -T/0148 z dnia 24.05.2018. Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Methotrexat Ebewe 2012	Charakterystyka produktu leczniczego Methotrexat Ebewe. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4321 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Methotrexat Ebewe 2018	Charakterystyka produktu leczniczego Methotrexat Ebewe. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9044 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Mitoxantron Accord 2016	Charakterystyka produktu leczniczego Mitoxantron Accord. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33696 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Mitoxantron Ebewe 2012	Charakterystyka produktu leczniczego Mitoxantron Ebewe. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28828 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Myocet 2018	Charakterystyka produktu leczniczego Moyocet 27/01/2015 Myocet - EMEA/H/C/000297 -T/0054 z dnia 13.03.2015 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Pabi Dexmathasone 2015	Charakterystyka produktu leczniczego Pabi-Dexamethasone. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1835 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Trexan 2012	Charakterystyka produktu leczniczego Trexan. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21605 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Trexan 2018	Charakterystyka produktu leczniczego Trexan. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results

	Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Vincristin Richter 2017	Charakterystyka produktu leczniczego Vincristin Richter. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7057 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
ChPL Vincristine Teva 2015	Charakterystyka produktu leczniczego Vincristine Teva. Dostęp on-line pod adresem: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20096 Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
COMP 2013	Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Inotuzumab ozogamicin for the treatment of B-cell acute lymphoblastic Leukaemia. 18 June 2013 EMA/COMP/268991/2013
Cortes 2013	Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Houry HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Muller MC, Gambacorti-Passerini C, Wong S, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes T, Goldman JM, Shah NP, Kantarjian H. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. <i>N Engl J Med</i> 2013; 369(19):1783-1796
Couban 2014	Couban S, Savoie L, Mourad YA, et al. Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus. <i>Curr Oncol</i> , Vol. 21, pp. e265-309
DeAngelo 2017	DeAngelo DJ, Stock W, Stein AS et al. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase ½ study. <i>Blood Advances</i> 27 JUNE 2017 x VOLUME 1, NUMBER 15
Dinner 2014	Dinner S, Lee D, Liedtke M. Current therapy and novel agents for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia & Lymphoma</i> , August 2014; 55(8): 1715–1724
Dombret 2016	Dombret H, Thomas X, Chevallier P, et al. Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review. <i>J Med Econ</i> . 2016 Nov; 19(11) 1034-1039 Epub. 2016 Jun 3.
Dz.U. 2017 poz. 1938	Dz.U. 2017 poz. 1938. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 15 września 2017 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.
ELN 2006	European Leukemia Net. European Working Group for adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Informacja dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Europejska Sieć Białaczkowa. Zespół roboczy 6, Ostra Białaczka Limfoblastyczna (styczeń 2006)
EMA 2012	European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man. 13 December 2012. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1
EMA 2016	European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 1 April 2016 EMA/CHMP/292464/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
EMA 2017	European Medicines Agency. Besponsa. Dostęp on-line pod adresem : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004119/human_med_002109.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Data ostatniego dostępu: 03.07.2018

- ESMO 2016** Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (supplement 5): v69-v82, 2016
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- Faderl 2010** Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2010;116:1165–76.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007 Clinical/Medical
- FDA 2014** Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information Blincyto® (blinatumomab) for intention for intravenous use, 2014.
- FDA 2017** Food and Drug Administration. Besponsa.
Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&appno=761040>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2018
- Fielding 2007** Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, Durrant IJ, Luger SM, Marks DI, Franklin IM, McMillan AK, Tallman MS, Rowe JM, Goldstone AH. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109(3):944-950.
- Fielding 2014** Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, Lazarus H, Luger SM, Marks DI, McMillan AK, Moorman AV, Patel B, Paietta E, Tallman MS, Goldstone AH. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):843-50.
- Frey 2015** Frey NV, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, May 12, 2015, Volume 126, Number 5
- George 2016** George B, Kantarjian H, Jabbour E, et al. Role of inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Immunotherapy* 2016, Feb; 8(2): 135-43.
- Giebel 2013** Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne I chłoniaki limfoblastyczne. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013*, str. 814-822
- Gokbuget 2012** Gokbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(10):2032-2041
- Goldstone 2008** Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111:1827-1833
- Guenova 2013** Guenova M, Balatzenko G. *Leukemia*. May 2013, Croatia. INTECH.
- Hamid 2013** Hamid GA. Acute Leukemia Clinical Presentation. Chapter 3. p76-100. W: Guenova M, Balatzenko G. *Leukemia*. InTech 2013

- HAS 2018** Haute Autorite de Sane. Besponsa (inotuzumab ozogamicine). Favrier 2018.
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hoelzer 2015** Hoelzer D. Personalized medicine in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015; 100(7)
- Hołowiecki 2018** Hołowiecki J. Ostra białaczka limfoblastyczna. W: *Interna Szczeklika 2018. Medycyna Praktyczna*. S. 1762-1769.
- HOVON 2017** Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. CONCEPT RICHTLIJN ALL bij volwassenen. Behandeling van volwassenen met precursor B- of T- ALL en B- of T- lymfoblastair lymfoom (LBL). 13.05.2017.
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- Iclusig 2016 AWA** Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją I ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Iclusig (ponatynib) w ramach programu lekowego "Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosome Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0)" Analiza Weryfikacyjna. Nr: OT.4351.14.2016. 24 czerwca 2016.
- IQWiG 2017** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Inotuzumab Ozogamicin(rezidiwiierte oder refraktäre CD22-positive B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) –Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V.11.10.2017
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- Jabbour 2015** Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, et al. New Insights into the Pathophysiology and Therapy of Adults Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2015;121:2517-28
- JSH 2017** Japanese Society of Hematology. Takeuchi J, Kusumoto S, Akiyama H, et al. JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues – leukemia: 3. Acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL). *International Journal of Hematology*, Volume 106, Number 6, Dec 2017, pages 732-747.
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018r.
- Kantarjian 2004** Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-Term Follow-Up Results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone (Hyper-CVAD), a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Cancer* 2004;101: 2788–801.
- Kantarjian 2016** Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375:740-753
- Kantarjian 2016** Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375:740-753
- Kantarjian 2018** Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ. Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Randomized Controlled Trial of Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard Therapy for Relapsed-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 2018 May 15;124(10):2151-2160.
- Kaul 2015** Kaul S, Korgenski EK, Ying J, et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Medicine* 2016; 5(2):221–229
- Khan 2016** Khan I, Morris S, Pashayan N, et al. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung carcinoma. *Health Qual Life Outcomes*. 2016; 14: 60.
- KRN 2018** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/>
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018

- Krzakowski 2018** Krzakowski M, Herman K, Maciejewski B, i wsp. Leczenie nowotworów. W: Interna Szczeklika 2018. Medycyna Praktyczna s. 2309
- Liew 2013** Liew E, Thyagu S, Atenafu EG, et al. Quality of life following completion of treatment for adult acute lymphoblastic leukemia with a pediatric-based protocol. *Leukemia Research* 37 (2013) 1632-1635
- Liu-Dumlao 2012** Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA. Et al. Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Treatment Options. *Curr Oncol Rep* 2012 14:387-394
- Maertens 2017** Maertens J, Graux C, Breems D, et al. Retrospective chart review of hospitalizations and costs associated with the treatment of adults with Philadelphia-negative B-cell relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in Belgium. *Acta Clin Belg.* 2017 Dec;72(6):429-433
- McNeer 2017** McNeer JL, Bleyer A. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;e26989.
- MD ACC 2016** Md Anderson Cancer Center. Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma (ALL)-Adults. 2016
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mdanderson.org/documents/for-physicians/algorithms/cancer-treatment/ca-treatment-all-adult-web-algorithm.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/10/2018** Obwieszczenie Ministra zdrowia z dnia 26 października 2018r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- NCCN 2018** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2018 – March 12, 2018.
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- NCI 2018** National Cancer Institute. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment – Health Professional Version. Dostęp on-line pod adresem: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq#link/_136_toc
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- NCPE 2018** National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland. Inotuzumab ozogamicin (Besponsa). Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/inotuzumab-ozogamicin-besponsa/>
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- NFZ 2017** Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów) Dostęp on-line pod adresem: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 29.05.2018
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia. Technology appraisal guidance. 19 September 2018.
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- Orphanet 2017** Orphanet Report Series Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms. June 2017.

- Ottmann 2007** Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, Rege-Cambrin G, Radich J, Hochhaus A, Apanovitch AM, Gollerkeri A, Coutre S. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2309-15.
- PALG ALL7 2018** Polish Adult Leukemia Group. PALG ALL7. Gliwice, 03.07.2018r.
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- Piccaluga 2011** Piccaluga PP, Arpinati M, Candoni A, Laterza C, Paolini S, Gazzola A, Sabattini E, Visani G, Pileri SA. Surface antigens analysis reveals significant expression of candidate targets for immunotherapy in adult acute lymphoid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011 Feb;52(2):325-7.
- Ronson 2016** Ronson A, Tvito A, Rowe JM. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Curr Oncol Rep* (2016) Jun; 18(6):39
- Rose-Inman 2014** Rose-Inman H, Juehl D. Acute Leukemia. *Emerg Med Clin N Am* 32 (2014) 579–596
- Rowe 2005** Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106:3760-3767
- Sarma 2015** Sarma A, Hazarika M, Das D, et al. Expression of aberrant CD markers in acute leukemia: A study of 100 cases with immunophenotyping by multiparameter flowcytometry. *Cancer Biomarkers* 15 (2015) 501–505
- Seferyńska 2014** Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) *Hematologia* 2014, tom 5, nr 2, 162-172.
- Shah 2015** Shah NN, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, et al. Characterization of CD22 Expression in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 June ; 62(6): 964–969
- Short 2017** Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E et al. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? *Best Practice & Research Clinical Haematology* (2017) Sep;30(3) 193-200.
- Silva Michels 2013** Silva Michels FA, Rosario Dias de Oliveira Latore M, Socorro Maciel M. Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-BR23, quality of life questionnaires specific for breast cancer. *Rev. bras. epidemiol.* vol.16 no.2 São Paulo June 2013
- SMC 2018** Scottish Medicines Consortium. Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa)
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/inotuzumab-ozogamicin-besponsa-fullsubmission/>
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- Thota 2017** Thota S, Advani A. Inotuzumab ozogamicin in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2017;98:425–434
- Topp 2018** Topp MS, Zimmerman Z, Cannelli P, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood* 2018, Jun 28; 131(26): 2906-2914.
- Tvito 2017** Tvito A, Rowe JM. Inotuzumab ozogamicin for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Dec; 17(12) 1557-1564
- UHN 2015** Schuh A. University Health Network Princess Margaret Cancer Centre. Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelines. Leukemia. Acute Lymphoblastic Leukemia. October 2015.

- Vallacha 2018** Vallacha A, Haider G, Raja W, et al. Remission Rate of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adolescents and Young Adults (AYA). Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2018, Vol. 28 (2): 118-121.
- Van der Plas 2015** Van der Plas E, Nieman BJ, Butcher DT, et al. Neurocognitive Late Effects of Chemotherapy in Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on Methotrexate. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 24:1, Winter 2015
- Wieduwit 2017** Wieduwit M. How should we treat older adults with Ph (+) adult ALL and what novel approaches are being investigated? Best Pract Res Clin Haematol. 2017 Sep;30(3):201-211
- Xing 2018** Xing C, Liang B, Wu J, et al. Prognostic significance of leukopenia during the induction phase in adult B cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Management and Research 2018;10 625-635.
- Yilmaz 2015** Yilmaz M, Richard S, Jabbour E. The clinical potential of inotuzumab ozogamicin in relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia. Ther Adv Hematol 2015, Vol. 6(5) 253-261.
- Zhou 2012** Zhou Y, You J, Young KH, et al. Advances in the molecular pathobiology of B-lymphoblastic leukemia. Human Pathology 2012 43, 1347-1362
- ZUS 2018** Opracowanie na podstawie danych dostępnych na Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych
Dostępne on-line pod adresem : <http://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018