

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego **Blincyto[®] (blinatumomab)** w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Institut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, styczeń 2019

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	4
Dane dotyczące opracowania analizy	6
1. Cel i metodyka	7
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Definicje	8
2.3. Etiologia i patogenezę	9
2.4. Rozpoznanie	10
2.5. Obraz kliniczny	13
2.6. Przebieg naturalny i rokowanie	14
2.7. Oporność oraz nawroty ostrej białaczki limfoblastycznej	15
2.7.1. Przyczyny niepowodzeń chemioterapii	15
2.7.1.1. Oporność na cytostatyki	16
2.7.2. Wznowy w ALL	18
2.7.2.1. Zasady klasyfikacji	19
2.7.2.2. Rozpoznanie nawrotu ALL	20
2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą	20
2.9. Jakość życia i aktywność zawodowa	26
2.10. Istniejąca praktyka leczenia ALL	27
2.10.1. Nowozdiagnozowana ALL	27
2.10.1.1. Wskazania do HSCT w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci	28
2.10.2. Oporność lub nawrót ALL	30
2.10.2.1. Schemat leczenia <i>IntReALL 2010</i> i wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych	30
2.10.2.2. Rola radioterapii w leczeniu wznowy	31
2.10.2.2.1. Wznowa szpikowa	31
2.10.2.2.2. Wznowa w OUN	31
2.10.2.2.3. Wznowa w jądrach	31
2.10.2.3. Monitorowanie leczenia — badania diagnostyczne	32
2.10.2.4. Zalecane postępowanie terapeutyczne w przypadku braku reakcji na leczenie protokołem <i>ALL Rez BFM 2002</i>	32
2.11. Przegląd wytycznych leczenia opornych na leczenie / nawrotowych przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji dzieci	33
2.12. Aktualna praktyka kliniczna leczenia wnioskowanej populacji w oparciu o opinie ekspertów	35
3. Interwencja	38
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	38
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania	39
3.1.1.1. Właściwości farmakodynamiczne	39
3.1.1.2. Mechanizm działania	39

3.1.1.3.	Wskazanie do stosowania	39
3.1.2.	Dawkowanie i sposób podania	39
3.1.2.1.	Dawkowanie.....	39
3.1.2.2.	Premedykacja.....	40
3.1.2.3.	Szczególne grupy pacjentów	40
3.1.2.4.	Sposób podawania	40
3.1.3.	Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania.....	41
3.1.3.1.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	43
3.1.1.	Przeciwwskazania	44
3.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu	44
4.	Komparatory	46
4.1.	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	46
4.2.	Charakterystyka wybranego komparatora	47
4.2.1.	Idarubicyna (na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Zavedos®) [54]	47
4.2.2.	Fludarabina (na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Fludarabine Teva®) [55].....	48
4.2.3.	Cytarabina (na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Cytarabina Kabi®) [56].....	50
5.	Efekty zdrowotne	52
6.	Rodzaj i jakość dowodów	54
7.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	55
8.	Załączniki	56
8.1.	Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (komparator).....	56
8.2.	Program lekowy dla Blincyto®	58
8.3.	Schemat leczenia Ida-FLA.....	60
9.	Piśmiennictwo	61
10.	Spis tabel.....	64

INDEKS SKRÓTÓW

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
Allo-HSCT	Allotransplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	Walijska agencja HTA (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BLIN	Blinatumomab
CADTH	Kanadyjska Agencja ds Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEC	Schemat klofarabina/etopozyd/cyklofosfamid (anf. <i>clofarabine/etoposide/cyclophosphamid</i>)
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisory Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
COG	<i>Children's Oncology Group</i>
CR	Całkowita remisja choroby (ang. <i>complete response</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrom</i>)
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DMA	Duńska Agencja Leków (ang. <i>Danish Medicines Agency</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska Agencja HTA (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HSCT	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (ang. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
i.v.	podanie dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
LBL	Chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>)
MHC	Główny układ zgodności tkankowej (ang. <i>major histocompatibility complex</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI	Narodowy Instytut Raka (ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja HTA (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)

OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Komitet doradczy (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBS	Program Świadczeń Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>)
Pre B-ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B (ang. <i>precursor B ALL</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Komitet doradczy ds. Leczenia (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
r/r ALL	Oporna/nawrotowa ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>refractory/relapsed ALL</i>)
SBU	Szwedzka Agencja HTA (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TCR	Receptor znajdujący się na limfocycie T (ang. <i>T cell receptor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.	ul. Domaniewska 50 02-672 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Styczeń 2019 r.	

AUTORZY – Instytut Arcana

Ioanna Gębarzewska	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
Aneta Gomułka Piłat	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola merytoryczna

EKSPERCI KLINICZNI

Miejsce pracy/stanowisko

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

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (ang. *scoping*) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto® w ramach Programu lekowego „**Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)** [2, Rozdział 8.2]. Substancją czynną wnioskowanego produktu jest blinatumomab, zaś wnioskowanym wskazaniem jest zastosowanie produktu leczniczego Blincyto® 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, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek szpiku. Wnioskowana terapia oparta jest na aktywacji endogennych limfocytów T, tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytym T a komórką nowotworową, uwolnieniu enzymów proteolitycznych niszczących zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku [1]. Blincyto® posiada status **leku sierociego** (numer decyzji EU/3/09/650) nadany mu decyzją Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) w dniu 24 lipca 2009 roku we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna [6]. Wnioskowana populacja stanowi heterogeniczną grupę chorych z bardzo złymi rokowaniami. Dostępne w Polsce opcje lecznicze dla tych pacjentów są ograniczone i oparte głównie na chemioterapii, której podanie, pomimo iż reindukuje remisję, niejednokrotnie prowadzi do wystąpienia znaczącej toksyczności (śmiertelności związanej z leczeniem) często opóźniając lub uniemożliwiając procedurę przeszczepienia. Wnioskowana populacja stanowi grupę chorych, u których mamy do czynienia z silną niezaspokojoną potrzebą medyczną (ang. *unmet need*).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, rodzaj włączanych badań).

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Populację docelową stanowią dzieci i młodzież od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek szpiku. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Blincyto® [1].

Analizując status rejestracyjny leku w Europie, należy zaznaczyć, iż pierwsze dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Blincyto® dotyczyło populacji dorosłych pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*. Kolejno dnia 23.08.2018 roku decyzją EMA nastąpiło rozszerzenie wskazania rejestracyjnego dla populacji pediatrycznej zdefiniowanej jako dzieci i młodzież od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek szpiku [1, 5].

2.2. Definicje

ICD-10: 91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) i chłoniaki limfoblastyczne (ang. *lymphoblastic lymphoma*, LBL) są określane, jako nowotwory z komórek prekursorowych limfocytów („nowotwory z progenitorów układu limfocytowego”). Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL)[6]. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową. Według klasyfikacji ICD-10 ALL określona jest kodem 91.0, a LBL kodem 83.5. Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: jeżeli w szpiku stwierdza się co najmniej 20% (zwykle kryterium tym jest 25%) nacieku limfoblastami, rozpoznaniem jest białaczka limfoblastyczna; jeżeli poniżej 20% rozpoznaniem jest chłoniak limfoblastyczny [6,18].

Zgodnie z klasyfikacją nowotworów z prekursorów limfocytów wg WHO 2008 [18] wyróżnia się:

- Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii T;
- Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii B bez innej specyfikacji;
- Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi;
 - Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1 (p190kd, p210kd);
 - Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(v;11q23); rearanżacje genu MLL;
 - Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(12;21)(p13;q22); TEL-AML 1 (ETV6-RUNX1);
 - Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z hyperdiploidią;
 - Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z hypodiploidią;
 - Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH;
 - Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)[18].

Podstawą tej klasyfikacji jest wyróżnienie podtypów nowotworów o zdefiniowanym ryzyku genetycznym.

Częstość występowania ALL z linii komórek B i komórek T zmienia się wraz z wiekiem [Tabela 1]. Istotne jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji (9;22), zwanej chromosomem *Philadelphia*, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph (-) [6].

Tabela 1. Częstość występowania poszczególnych rodzajów immunofenotypu białaczkowego w zależności od wieku [10]

Podgrupa	Częstość występowania [%] w zależności od wieku [lata]				
	1-9	10-14	15-19	20-39	40+
ALL B-prekursorowa	86	68	70	60	75
ALL T-komórkowa	6	22	19	20	8

2.3. Etiologia i patogeneza

Jako czynnik determinujący ALL/LBL sugeruje się predyspozycję genetyczną, jednak jej etiologia nie została do końca poznana. Dowodem na istnienie genetycznych czynników predysponujących do rozwoju tego nowotworu było wykazanie, że około 5% ALL jest związanych ze zdefiniowanymi zespołami genetycznymi, takimi jak zespół Downa, zespół Blooma, ataksje–teleangiektazje, zespół Nijmegen czy beta-talasemia. Patogenetyczną przyczyną rozwoju ALL są mutacje powstających we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej, czyli limfoblastów. Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja, co z czasem prowadzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. Miejscem dojrzewania limfocytów T jest grasica, która w związku z tym może być punktem wyjścia nowotworu. W początkowej fazie choroby często stwierdza się w tym przypadku zajęcie śródpiersia [6]. W przypadku linii limfocytów B miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie decyduje tu o obrazie klinicznym.

Zgodnie z paradygmatem „2 uderzeń” (ang. *two-hit*) Knudsona, aby doszło do rozwoju nowotworu, niezbędne są dwa genetyczne zdarzenia. Pierwsze zaburzenie następuje w komórkach rozrodczych, co powoduje pewną predyspozycję u rodzącego się dziecka. Przypadkowe drugie uderzenie w drugi, nieuszkodzony jeszcze allel tego samego genu i jego mutacja powoduje, że pacjent ma uszkodzone oba geny i w efekcie dochodzi do rozwoju nowotworu we wczesnym okresie życia. Defekt wywołany w okresie zarodkowym w jednym allelu może powodować predyspozycję do wystąpienia nowotworu, albo może doprowadzić do łatwiejszej utraty drugiego allela [12].

Jak podkreślają najnowsze badania, różnice w ALL u dorosłych i dzieci, mogą mieć złożone podłoże zależne od etiologii choroby. Przypuszcza się, że w dziecięcej ALL pierwsza mutacja zachodzi w bardziej dojrzałych limfoidalnych ukierunkowanych komórkach progenitorowych, podczas gdy w ALL u dorosłych pierwsza mutacja zachodzi w multipotencjalnej komórce macierzystej [10].

Leczenie za pomocą cytostatyków takich jak inhibitory topoizomerazy II: etopozyd i antracykliny może prowadzić do rozwoju białaczki wtórnej wywołanej terapią (ang. *therapy related ALL*), jednak dochodzi do tego stosunkowo rzadko. Wtedy ostra białaczka limfoblastyczna może rozwinąć się w około 1-3 lat od zastosowania cytostatyków, a rokowanie zwykle jest takie jak w białaczce pierwotnej [6].

Stopnie udokumentowania czynników ryzyka są następujące [12]:

- Ogólnie akceptowane
- Płeć męska;

- Wiek (2–5 lat);
- Dobry stan ekonomiczny;
- Rasa (biała i czarna);
- Ekspozycja na promieniowanie in utero;
- Lecznicze napromieniowanie;
- Zespoły genetyczne:
 - Zespół Downa;
 - Zespół Nijmegen
 - Zespół Blooma;
 - Zespół Schwachmana;
 - Neurofibromatoza typ I;
 - Ataxia telangiectasia;
- Podjrzane
- Wysoka masa urodzeniowa;
- Poronienia u matki w wywiadzie;
- Dowody ograniczone
- Palenie tytoniu przed ciążą;
- Ekspozycja rodziców na węglowodory;
- suplementacja witaminy K u noworodków;
- Spożywanie alkoholu przez matkę w czasie ciąży;
- Pole elektryczne i magnetyczne;
- Leczenie chloramfenikolem;
- Prawdopodobnie bez znaczenia
- Ultradźwięki
- Kontakt z radonem [12].

2.4. Rozpoznanie

Przedmiotowe badanie kliniczne obejmuje badanie pacjenta, uwzględniające w szczególności:

- Ocenę stanu ogólnego pacjenta z chorobą nowotworową (u dzieci do 12 roku życia wg skali Lansky'ego, u pacjentów od 12 roku życia wg skali WHO);
- Dane pomiarowe (ciepłota ciała, masa ciała, wzrost, powierzchnia ciała) ora ocenę wielkości obwodowych węzłów chłonnych, wątroby i śledziony;
- Badania laboratoryjne (wstępne badania diagnostyczne w tym morfologia krwi, badanie rozmazu krwi obwodowej, badanie rozmazu szpiku kostnego [przeprowadzone wyłącznie w specjalistycznym ośrodku onkologii i hematologii dziecięcej] obejmujące: ocenę cytomorfologiczną, badania cytochemiczne, określenie immunofenotypu; badanie cytogenetyczne, badania molekularne (zgodnie z obowiązującym stanem wiedzy);
- W przypadku tzw. pustego szpiku kostnego należy przeprowadzić trepanobiopsję z oceną histopatologiczną i immunohistochemiczną.

Diagnostyka choroby pozaszpikowej

W ramach ogólnej **diagnostyki** choroby pozaszpikowej wykonuje się;

- Badanie przedmiotowe obejmujące miejsca zajętych lub zmienionych węzłów chłonnych;
- Wielkość wątroby, śledziony oraz jąder;
- Punkcja łądźwiowa przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego i ocena płynu mózgowo-rdzeniowego;
- Badania układu krzepnięcia:
 - Testy koagulacyjne (INR, APTT, fibrynogen, antytrombina III);
 - W wybranych sytuacjach klinicznych: stężenia czynnika II, dimerów D, białka C, białka S oraz wrodzonej oporności na aktywowane białko C, czynnik V-Leiden.
 - W przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego lub sugerującego skazę krwotoczną czy zakrzepowa należy wykonać testy: poziom czynnika von Willebranda, lipoproteiny (a) i homocysteiny.
- Badania biochemiczne: stężenie mocznika, kreatyniny, sodu, potasu, wapnia, magnezu, fosforanów, bilirubiny, kwasu moczowego, glukozy i białka całkowitego oraz aktywność enzymów wątrobowych, GGTP, LDH, CK w surowicy, białko C-reaktywne.
 - Elektroforeza białek,
 - badanie ogólne moczu,
- Badanie ogólne moczu;
- Badania układu odpornościowego – stężenia: IgA, IgM;
- Typowanie antygenów HLA u chorego, jego rodziców i rodzeństwa zgodnie ze wskazaniami;
- Badania wirusologiczne:
 - Przeciwciała: anti-EBV, anti-CMV, anti-PVB19, anti-HBV, anti-HCV, anti-HIV;
 - Badania metodą PCR: CMV, HCV, EBV;
 - Antygen HBs
- Badania obrazowe
 - RTG klatki piersiowej w 2 rzutach, przednio-tylnym (A-P) oraz bocznym. Należy ocenić maksymalny poprzeczny wymiar guza i na poziomie Th5/Th6. W przypadku gdy są niejasne, wykonuje się tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej.
 - RTG lewej ręki – rzut grzbietowo-dłoniowy i ocena wieku kostnego;
 - RTC kręgosłupa łądźwiowego – boczne;
 - USG szyi, śródpiersia, brzucha i jąder;
 - MRI czaszki – jeśli badania nie można wykonać, wskazane jest TK czaszki.
- Badania specjalistyczne: EKG i echokardiografia, badanie neurologiczne i EEG, oftalmoskopia oraz spirometria.

Badania w trakcie leczenia

- Minimalna choroba resztkowa (MRD) oceniana za pomocą cytometrii przepływowej (co najmniej 8-kolorowej) i PCR w odpowiednich punktach czasowych
- Badanie szpiku w 15, 33 oraz 12 tygodniu leczenia;
- Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – zgodnie z zaleceniami;
- Przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia reindukującego i konsolidującego powinno się ocenić uzyskaną odpowiedź na zastosowane dotąd leczenia i wykładniki toksyczności narządowej wykonując:
 - Badanie przedmiotowe i podmiotowe;
 - Morfologie krwi obwodowej;
 - Biopsje aspiracyjna szpiku w punktach czasowo zależnych od protokołu leczenia – ocena cytologiczna, cytogenetyczna i cytofluorymetryczna szpiku (z centralną weryfikacją przez laboratorium referencyjne wyłonione przez konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej);

Punkcje łądźwiową – liczba komórek, stężenie białek, ocena mikroskopowa i ewentualnie cytofluorometryczna płynu mózgowo-rdzeniowego,
Badania biochemiczne;
EKL i echokardiografię [19].

Diagnostyka cytomorfologiczna

Dla rozpoznania ALL należy stwierdzić obecność nacieku limfoblastami szpiku. Rozpoznanie wymaga udokumentowania obecności rozrostu klonalnego, co można stwierdzić stosując metody oparte o badania fenotypu lub cytogenetyczne [18].

Badanie immunofenotypu metodą cytometrii przepływowej komórek krwi lub szpiku

Ma znaczenie rozstrzygające dla różnicowania z innymi białaczkami i stanowi podstawę określenia podtypu immunofenotypowego, który jest niezbędny do określenia wyboru leczenia, rokowania oraz identyfikacji aberracji służących monitorowaniu choroby resztkowej (MRD) w trakcie leczenia. W praktyce do rozpoznania wymagana jest obecność w cytoplazmie lub błonie komórkowej co najmniej 2 antygenów specyficznych liniowo [8]. Pomimo mnogości podtypów, praktyczne znaczenie mają jedynie 3 podtypy ALL: z prekursorów linii B-komórkowej, z dojrzałych komórek B oraz T-komórkowa ALL [18].

Badania cytogenetyczne i molekularne

U większości chorych (50-70%) występują zmiany liczby chromosomów i/lub zmiany strukturalne (translokacje, inwersje i delecje). Nieprawidłowy kariogram stwierdza się u chorych z ALL zarówno z linii B jak i T. Badania cytogenetyczne i molekularne służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph(+). **ALL z translokacją między chromosomami 9 i 22, czyli z chromosomem Ph stanowi ok. 25% przypadków, jest częstsza u osób starszych (<50%). U chorych z chromosomem Ph obecny jest onkogen BCR-ABL1, badanie w kierunku obecności tego transkryptu wykonywane jest rutynowo, gdyż warunkuje to dalsze postępowanie.** Wykrycie transkryptu BCR-ABL oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego (TCR, T-cell receptor) pozwalają na monitorowanie MRD. Powtarzające się zmiany cytogenetyczne i molekularne stały się podstawą do klasyfikacji WHO, która zawiera postaci białaczek z nazwą odpowiadającą zmianie cytogenetycznej. Inne zaburzenia cytogenetyczne mogą występować indywidualnie i stanowić czynniki rokownicze. Szczegółowe oznaczenia translokacji (badania onkogenów) wykrywane są metodami biologii molekularnej (PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy, ang. *polymerase chain reaction*) [6,8,10,18].

Ocena ekspresji/ obecności antygeny CD19 występującej na komórkach limfocytów typu B dokonywana jest w oparciu o badanie immunofenotypu metoda cytometrii przepływowej.

Podstawa rozpoznania wstępnego ostrej białaczki limfoblastycznej i/lub chłoniaka limfoblastycznego jest wykazanie $\geq 20\%$ limfoblastów białaczkowych we krwi lub w szpiku, a wyjątkowo wykonuje się również badanie węzła chłonnego. Celem ustalenia dokładnego rozpoznania konieczne jest określenie immunofenotypu (jest to możliwe w ciągu kilku godzin) oraz przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych (możliwe w ciągu kilku dni) [8].

Rozpoznanie aberracji chromosomowych w białaczkach u dzieci ma znaczenie zarówno diagnostyczne, jak i rokownicze. W ostrej białaczce limfoblastycznej wynik badania cytogenetycznego jest ważnym elementem stratyfikacji do odpowiednich grup ryzyka. Hiperdiploidalność powyżej 50 chromosomów w komórce blastycznej występuje u 20–25% przypadków z ALL B-prekursorową (pre-B-ALL), rzadko natomiast w białaczce T-komórkowej (T-ALL). Również trisomie dotyczące chromosomu 4, 10, 17, 18 są korzystnym czynnikiem rokowniczym występującym u około 25% dzieci, ale u mniej niż 5% dorosłych z ALL. Hypodiploidalność (liczba chromosomów poniżej 45 w komórce blastycznej) jest zazwyczaj związana z niekorzystnym rokowaniem [12].

W ostrej białaczce limfoblastycznej szczególne znaczenie mają translokacje chromosomowe. Najczęściej występującą u dzieci z ALL jest translokacja t(12;21) (p13;q22). Dochodzi do rearanżacji genów TEL i AML1. Stwierdza się ją u ok. 25% dzieci z białaczką B-prekursorową i większość z tych dzieci jest stratyfikowana do grup o korzystnym rokowaniu, wykazujących wskaźnik przeżycia wolnego od nawrotu powyżej 90%. Translokacja t(1;19) (q23;p13) powodująca powstanie genu fuzyjnego E2A-PBX1 również występuje w białaczce pre-B-komórkowej i pacjenci ci zazwyczaj wymagają bardziej intensywnej chemioterapii w celu uzyskania dobrych wskaźników przeżycia. U ok. 3–5% dzieci z ALL stwierdza się obecność chromosomu *Philadelphia* w wyniku translokacji t(9;22) i rearanżacji genów ABL-BCR. Postać ta cechuje się niekorzystnymi właściwościami cytogenetycznymi [12].

2.5. Obraz kliniczny

Ostra białaczka limfoblastyczna rozwija się bardzo szybko i nieleczona doprowadza do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni. Obraz kliniczny wykazuje związek z immunofenotypem, zmianami genetycznymi i molekularnymi oraz wiekiem. Najczęstsze dolegliwości, które stwierdza się u pacjentów zwykle 2-6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania to:

- ogólne osłabienie;
- brak łaknienia;
- błądliwość skóry,
- utrata masy ciała; gorączka i cechy infekcji utrzymującej się pomimo leczenia;
- bóle kości lub utykanie bez wcześniejszego obrazu;
- bóle brzucha;
- skaza krwotoczna;
- krwawienia;
- powiększenie wątroby i śledziony;
- powiększenie węzłów chłonnych;
- objawy wyparcia prawidłowych elementów w morfologii krwi [19].

W zaawansowanych przypadkach obraz kliniczny może być zdominowany przez powikłania infekcyjne (z sepsą włącznie), krwotoczne, neurologiczne.

Upośledzenie prawidłowej hematopojezy prowadzi do objawów wynikających z:

- niedokrwistości - manifestuje się osłabieniem, zmniejszoną tolerancją wysiłku, zaburzeniem koncentracji, dusznością, błądliwością powłok skórnych, przyspieszonym rytmem serca, bólami zastawkowymi,
- małopłytkowości - objawia się krwawieniem z dziąseł i nosa, wybroczynami na skórze; rzadziej krwawieniem z dziąseł, nosa, przewodu pokarmowego, dróg moczowych lub dróg rodnych,
- neutropenii - występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła.

Najczęstszym powodem podejrzenia ALL/LBL są nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej:

- pancytopenia;
- hiperleukocytoza z obecnością komórek blastycznych w rozmazie;
- łączna liczba leukocytów może mieścić się w granicach normy lub być obniżona (postać aleukemiczna);
- zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LHD) we krwi.

W badaniu cytologicznym szpiku stwierdza się zwiększony odsetek komórek blastycznych. W przypadku nowotworów z linii limfocytów T postaci pierwotnie pozaszpikowe (LBL) występują częściej i przejawiają się zazwyczaj zajęciem śródpiersia, nierzadko z obecnością płynu w jamie opłucnej [6]. U około 5% dzieci w czasie ustalania rozpoznania stwierdza się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez proces nowotworowy [11].

2.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Faza początkowa choroby charakteryzuje się możliwością występowania tylko nieprawidłowości w badaniach krwi natomiast w okresie zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne, czasem związane z lokalizacją nacieków w ośrodkowym układzie nerwowym, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do zgonu w ciągu kilku tygodni [8]. W czasie leczenia istotne jest określenie wyjściowego rokowania pacjentów. Znaczenie kategorii ryzyka może ulegać zmianie w miarę postępu leczenia. Nie ma dostatecznych danych dla określenia ryzyka w niedawno wydzielonych postaciach genetycznych. Uważa się, że negatywny wpływ na przebieg ma obecność t(4; 11) (MLL-AF4), t(1; 19), niska hipodiploidia (<44 chromosomów) i zmiany złożone kariotypu ≥ 5 [8].

Wyróżnia się następujące kategorie ryzyka [10]:

- standardowe: wiek <35 lat; leukocytoza <100 000/ μ l w ALL z linii T oraz T-LBL; immunofenotyp – w ALL/LBL z linii T postać korowa (DC1a+), pre-T (CD7, CD34); uzyskanie CR (remisja całkowita, ang. *complete remission*) w ciągu <4 tygodni;
- pośrednie – pozostałe postacie wymienione w kategorii powyżej i poniżej;
- bardzo duże – kariotyp t(9; 22) [Ph+, bcr/abl+].

Rokowanie w grupie chorych z oporną na leczenie lub nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej

Pomimo dobrych wyników terapii u dzieci z ALL *de novo*, efekty terapii nawrotowej postaci ALL są niezadowolające. Nawroty po 1. linii leczenia rozpoznaje się u około 10-15% pacjentów. Czynniki prognostyczne, które mają znaczenie dla dalszego rokowania chorego to czas trwania fazy remisji i lokalizacja wznowy. Szczególnie złym rokowaniem charakteryzuje się wczesna wznowa szpikowa (którą określa się gdy nawrót wystąpił do 18 miesięcy od diagnozy), w przypadku wczesnej wznowy u około 50% pacjentów nie uzyskuje się odpowiedzi po zastosowaniu protokołu leczenia ratunkowego (ang. *salvage therapy*) lub pacjenci doświadczają kolejnej wznowy [40]. **Dane literaturowe wskazują, iż w populacji wnioskowanej rokowania są szczególnie dramatyczne - 3 letnie przeżycie całkowite nie przekracza 10% [40].**

Wynik obserwacji *Reismuller i wsp* wskazują, iż wśród 74 pacjentów z drugim oraz trzecim nawrotem choroby, którym podano leczenie ratunkowe całkowitej remisji nie udało się uzyskać odpowiednio u 59% oraz 67% chorych. W przypadku, gdy jednak udaje się uzyskać całkowitą remisję choroby, bardzo szybko następuje jej wznowa. W grupie pacjentów z drugim nawrotem choroby, u 68% chorych czas trwania CR2 nie przekroczył 1,5 roku. 10 letni wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń niekorzystnych (ang. *event free survival*, EFS), wynosił dla tych dwóch grup odpowiednio 9% oraz 6%. W grupie 30 pacjentów, u których osiągnięto remisję, u 18 (60%) odnotowano kolejną wznowę. Analizując przeżycie całkowite grupy 74 pacjentów z drugą wznową choroby, ostatecznie 67 (91%) pacjentów zmarło [31].

Analiza retrospektywna autorstwa *von Stackelberg 2011* prezentująca wyniki leczenia oraz prognozy dla 93 chorych dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których po zastosowaniu terapii ratunkowej (ang. *salvage therapy*) nie uzyskano remisji, poddanych leczeniu, której celem było wyleczenie (grupa C *curative intention*, tj. uzyskanie drugiej remisji choroby), wskazuje, iż w wyniku połączenia działania chemioterapii i kolejnego przeprowadzenia przeszczepienia u 31% chorych udało się uzyskać całkowitą remisję choroby (CR2). Wskaźnik

CCR wynosił jedynie 4%. Analiza przyczyn zgonu wykazała, iż głównym powodem zgonu chorych była choroba podstawowa, powodująca zgon 75% chorych oraz komplikacje z niej wynikające, które stanowiły przyczynę zgonu u 20% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego (definiowana jako czas od zakończenia leczenia wznowy choroby do zgonu) w tej grupie wyniosła 121 dni, natomiast w grupie leczonej jedynie paliatywnie zaledwie 89 dni. Prawdopodobieństwo przeżycia ogółem było najwyższe w grupie chorych poddanych przeszczepieniu komórek szpiku kostnego ($p = 0,001$). [32].

Dane z polskich ośrodków zajmujących się leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci wskazują, iż nawrót choroby dotyczy około 20-30% przypadków dzieci z ALL. W analizowanej grupie dzieci leczonych w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym w Olsztynie w latach 1991–2007, leczenie pierwszego rzutu zakończyło się niepowodzeniem w 21,2% przypadków. Dominowały wznowy bardzo wczesne ($n=11$), w dalszej kolejności wznowy wczesne ($n=3$) i późne ($n=1$). Wystąpienie bardzo wczesnej wznowy (do 6 mies. od zakończenia pierwszej terapii) związane jest z najbardziej niekorzystnym rokowaniem. W przypadku wystąpienia wznowy wdrażano leczenie zgodne z rekomendowanymi przez Polską Grupę Pediatryczną ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków protokołami leczenia. Po zastosowaniu leczenia w 8 przypadkach uzyskano CR2, jednakże tylko u 3 pacjentów remisja była trwała i utrzymywała się do czasu zakończenia obserwacji. **W pozostałych przypadkach po 4–25 mies. od uzyskania drugiej remisji rozpoznawano kolejną wznowę. Wśród pacjentów, u których nie uzyskano remisji, w 5 (38,5%) przypadkach stwierdzano oporność na chemioterapię (postęp choroby, brak CR2), 1 dziecko zmarło z powodu powikłań toksycznych w trakcie realizacji 1. bloku chemioterapii. Ostatecznie spośród 15 obserwowanych dzieci 11 z nich (73,3%) zmarło. Wśród pozostałych 4 dzieci, u 2 utrzymywała się CR2 do momentu zakończenia obserwacji, a u kolejnych 2 obserwację ucięto w dniu skierowania pacjenta do ośrodków transplantacyjnych po około 6 mies. intensywnego leczenia wznowy.** Jeden z chłopców (bez CR2), poddany allogenicznej transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych, zmarł po zabiegu wskutek powikłań [35].

2.7. Oporność oraz nawroty ostrej białaczki limfoblastycznej

2.7.1. Przyczyny niepowodzeń chemioterapii

Niepowodzenia w chemioterapii zależą głównie od trzech czynników:

- obniżenia efektywnej ilości leku, który dociera do komórki nowotworowej, tj. oporności farmakokinetycznej,
- niewrażliwości komórek nowotworowych na lek, który do nich dociera, tj. oporności komórkowej,
- zwiększonego potencjału wzrostowego rezydualnych komórek nowotworowych, tj. choroby resztkowej.

W ostrej białaczce limfoblastycznej wykazano związek tych trzech czynników z wynikami leczenia. Innymi przyczynami niepowodzeń w leczeniu choroby rozrostowej mogą być również: brak optymalnej terapii, modyfikacje w programie leczenia, nadmierne objawy niepożądane powodujące opóźnienia lub zmniejszanie dawek leków, oporność kinetyczna nowotworu (obecność komórek w fazie spoczynkowej G0), poliklonalność nowotworu. Skuteczność chemioterapii jest więc wypadkową jakości i farmakokinetyki stosowanego leku, wrażliwości komórek nowotworowych oraz podatności pacjenta i umiejętności zespołu leczącego [36]. Oporność w ALL jest definiowana jako brak osiągnięcia przez pacjenta całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) po terapii indukcyjnej. Tacy pacjenci wciąż mają komórki ALL w szpiku kostnym po leczeniu [45].

2.7.1.1. Oporność na cytostatyki

Jednym z głównych ograniczeń skuteczności chemioterapii jest zjawisko oporności na leki (ang. *drug resistance*). Istnieje wiele mechanizmów oporności, a często występuje nakładanie się różnych zjawisk. Wyróżnia się mechanizmy komórkowe i biochemiczne (np. upośledzone gromadzenie leków w komórkach, ograniczenie ich aktywacji wewnątrzkomórkowej lub zwiększenie dezaktywacji, nasilenie procesów naprawy uszkodzeń wywołanych przez leki). Istnieje również grupa mechanizmów anatomicznych (np. istnienie naturalnych barier w ustroju, np. krew-mózg, krew-jądra) [36].

Oporność komórkowa może być: zewnętrzna lub wewnętrzna, selektywna (prosta, wybiórcza) lub wielolekowa, pierwotna (wrodzona) lub wtórna (nabyta), czynna lub bierna. Oporność zewnętrzna (ang. *extrinsic resistance*) odpowiada niezdolności leku do wnikięcia do komórki nowotworowej; to zjawisko występuje, gdy np. biodostępność leku w postaci doustnej różni się między pacjentami (np. merkaptopuryna). Oporność wewnętrzna (ang. *intrinsic resistance*) zależy od właściwości komórki nowotworowej. Może być selektywna lub wielolekowa. Oporność selektywna dotyczy jednego leku lub jednego mechanizmu dla jednego leku. Najczęściej jest to związane z ekspresją swoistego enzymu, np. wzrost aktywności reduktazy dihydrofolianowej (DHFR), jako mechanizm wybiórczej oporności na metotreksat. Oporność wielolekowa (ang. *multidrug resistance*) oznacza jednoczesną oporność na kilka grup leków. Oporność taka rozwija się najczęściej wskutek działania białek należących do nadrodziny ABC (*ATP binding cassette*), które usuwają lek z komórki, np. PGP (permeability glycoprotein), kodowana przez gen MDR1 (multidrug resistance gene), MRP 1-6 (multidrug resistance-related protein), BCRP (breast cancer resistance protein). Rzadziej taka oporność powstaje wskutek działania białek nienależących do ABC, np. LRP/MVP (ang. *lung-resistance related protein/major vault protein*). Oporność pierwotna (wrodzona) obejmuje nieindukowane lekami mechanizmy funkcjonujące w różnych komórkach, również zdrowych. Ten rodzaj oporności często występuje u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą rozrostową. Oporność wtórna (nabyta) rozwija się w komórkach pod wpływem działania chemioterapii lub radioterapii. Oporność komórkowa czynna jest związana ze wzrostem aktywności pewnych białek, np. DHFR, natomiast oporność bierna oznacza obniżenie aktywności enzymu docelowego np. topoizomerazy II. Aktualną klasyfikację mechanizmów oporności na cytostatyki przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Klasyfikacja mechanizmów oporności na cytostatyki [36]

Przed dotarciem leku do celu działania	W miejscu docelowym lub poza nim
Zaburzenia farmakologiczne	Zmiany w miejscu docelowym leku
Upośledzony metabolizm leku	Podwyższone lub obniżone stężenie lub aktywność celu (target)
Utrudnione dotarcie leku do komórki nowotworowej	Zmiana funkcji celu
Zaburzenia transportu wewnątrzkomórkowego	Naprawa DNA
Obniżony pobór leku przez komórkę	Zwiększona naprawa DNA
Zwiększone usuwanie leku z komórki	Brak rozpoznania zmian w DNA
Metabolizm komórkowy	Apoptoza i cykl komórkowy:
Obniżona aktywacja leku wewnątrz komórki	Zmiany w funkcji struktur komórkowych
Zwiększony katabolizm leku wewnątrz komórki	Zmiany w regulacji apoptozy

Dotychczasowe badania dzieci z białaczkami wykazały, że wartość powszechnie znanych czynników ryzyka można wytłumaczyć opornością i wrażliwością komórek nowotworowych na pewne grupy cytostatyków. Oporność na leki cytostaticzne jest związana z wiekiem pacjentów z ALL: dzieci w wieku poniżej 18 miesięcy, a także dzieci powyżej 10 lat wykazywały większą oporność na cytostatyki niż pacjenci w wieku 2–10 lat. Obecność korzystnych immunofenotypów ALL, tj. common/pre-B, wiązała się z lepszą wrażliwością na cytostatyki niż fenotypów pre- pre-B lub T-komórkowych. Wśród pacjentów z białaczką typu pre-B, dzieci w wieku poniżej 18 miesięcy miały limfoblasty bardziej odporne na daunorubicynę, mitoksantron i tenipozyd, natomiast dzieci w wieku powyżej 10 lat miały limfoblasty bardziej odporne na prednizolon i merkaptopurynę. Dzieci ze wznową ALL miały limfoblasty bardziej odporne na glikokortykoidy, L-asparaginazę, antracykliny i tiopuryny niż dzieci z ALL *de novo*. Największą oporność stwierdzano dla prednizolonu (357-krotnie) i deksametazonu (ponad 24-krotnie). Limfoblasty pochodzące od pacjentów ze wznową ALL wykazywały stosunkowo dobrą wrażliwość na alkaloidy *vinca*, arabinozyd cytozyny, ifosfamid i epipodofilotoksyny [36].

Na lekooporność komórek nowotworowych mogą mieć wpływ określone właściwości genetyczne komórki nowotworowej, pierwotne lub wyselekcjonowane podczas rozwoju nowotworu. Zalicza się do nich ekspresję onkogenów, które aktywują przeżycie komórek (np. BCL-2, MYC, RAS), mutacje genów supresorowych nowotworzenia (np. gen TP53, kodujący białko p53), specyficzne zmiany cytogenetyczne powodujące powstanie fuzji i rearanżacji genowych; BCR-ABL, MLL, TEL-AML1, PML-RAR α , AML1-ETO, CBF β -MYH11) oraz poliklonalność i heterogenność komórek nowotworowych. Anomalie cytogenetyczne komórek nowotworowych są uznanym niezależnym czynnikiem rokowniczym w ostrych białaczkach. U dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną translokacja t(9;22)(q34;q11) i rearanżacje 11q23/MLL są związane ze złym rokowaniem, natomiast hiperdiploidia ≥ 50 chromosomów i translokacja t(12;21)(p13;q22) wiążą się z dobrym rokowaniem.

Tabela 3. Rokownicze znaczenie zmian cytogenetycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej [36]

Rokowanie	Zmiana cytogenetyczna
Korzystne	hiperdiploidia ≥ 50 chromosomów, t(12;21)
Niekorzystne	t(9;22), t(4;11) i inne anomalie 11q23, hipodiploidia
Pośrednie	pozostałe

Tabela 4. Częstość występowania zmian cytogenetycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej z prekursorowych komórek B u dzieci [36]

Podgrupy cytogenetyczne	Transkrypt fuzyjny	Częstość występowania (%)
Prawidłowy kariotyp	-	22
Hipodiploidia ≤ 45 chromosomów	-	1
Hiperdiploidia ≥ 50 chromosomów	-	25
t(12;21)	TEL-AML1	22
t(8;14), t(8;22), t(2;8)	MYC	2
t(1;19)	E2A-PBX1	5
t(9;22)	BCR-ABL	3
t(4;11), t(11;19), t(9;11)	rearanżacje MLL	8

2.7.2. Wznowy w ALL

Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej świadczy o lekooporności komórek nowotworowych. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 20–30 dzieci. Rozpoznanie to jest obarczone jednoznacznie złym rokowaniem [8,21, 22]. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć:

- w jamie szpikowej (wznowa szpikowa). Wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej.
- w narządach pozaszpikowych — ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jądrach (wznowa pozaszpikowa). Stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków [34].
- komórki nowotworowe pojawią się zarówno w szpiku, jak i poza nim (wznowa mieszana).

Tabela 5. Rozpoznanie i określenie miejsca wznowy [34]

Wynik badania szpiku kostnego		< 5% blastów	5–25% blastów	> 25% blastów
Wznowa pozaszpikowa	Nie	Bez wznowy	Wymagająca kontroli	Isolowana wznowa szpikowa
	Tak	Isolowana wznowa pozaszpikowa	Mieszana wznowa szpikowa	

Tabela 6. Podział pierwszego nawrotu ALL u dzieci w zależności od czasu wystąpienia [34]

Czas wznowy	Po pierwszej diagnozie	Po zakończeniu pierwszego leczenia
Późna	-	≥ 6 miesięcy
Wczesna	≥ 18 miesięcy	< 6 miesięcy
Bardzo wczesna	< 18 miesięcy	< 6 miesięcy

Do konwencjonalnych czynników ryzyka wznowy zalicza się dużą wyjściową leukocytozę ($>30 \times 10^9/l$ dla B-ALL, $>100 \times 10^9/l$ dla T-ALL), wiek >35 lat, niekorzystny podtyp immunologiczny (inny niż common/pre-B, korowy T), długi czas do uzyskania CR oraz niekorzystne zmiany cytogenetyczne takie jak t(9,22) czy t(4,11). Współcześnie coraz większą wagę przypisuje się ocenie odpowiedzi na leczenie indukujące i konsolidujące na poziomie minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease; MRD*). Uważa się, że szybka redukcja MRD, a optymalnie jej ujemny status, wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem. Obecnie uważa się, że w przypadku stwierdzenia choroby resztkowej na poziomie MRD $>0,1\%$ wśród komórek szpiku po leczeniu indukującym albo $>0,01\%$ w trakcie lub po zakończeniu leczenia konsolidującego ryzyko nawrotu jest bardzo duże. [22].

2.7.2.1. Zasady klasyfikacji

Pacjentów z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikuje się do jednej z czterech grup ryzyka w zależności od:

- lokalizacji wznowy (szpikowa, pozaszpikowa, mieszana);
- czasu wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu (bardzo wczesna, wczesna, późna);
- w zależności od czasu wystąpienia wznowy, lokalizacji, immunofenotypu oraz obecności rearanżacji bcr/abl, pacjentów kwalifikuje się do grup ryzyka S1–S4 [34].

Tabela 7. Określenie grup leczniczych S1–S4

Czas wznowy	Lokalizacja wznowy					
	Immunofenotyp non T			Immunofenotyp pre-B		
	Pozaszpikowa izolowana	Szpikowa mieszana	Szpikowa izolowana	Pozaszpikowa izolowana	Szpikowa mieszana	Szpikowa izolowana
Bardzo wczesna	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Wczesna	S2	S2	S3	S2	S4	S4
Późna	S1	S2	S2	S1	S4	S4

W ramach grupy S2 stosuje się również stratyfikację pacjentów w zależności od wykrycia choroby resztkowej (MRD) po drugim cyklu chemioterapii (F2) w dniu 28. Pacjentów, u których wykryto chorobę resztkową (odsetek komórek nowotworowych $> 0,1\%$), kwalifikuje się do allotransplantacji komórek hematopoetycznych. W przypadku braku możliwości pomiaru choroby resztkowej można zastosować uproszczoną stratyfikację, której podstawą jest liczba komórek białaczkowych we krwi obwodowej oraz badanie rearanżacji genów bcr/abl. W przypadku bardzo wczesnej lub wczesnej izolowanej wznowy w obrębie OUN (grupa S2D) stosuje się dokładniejszą stratyfikację pacjentów do grup wysokiego (H) lub standardowego (S) ryzyka niepowodzenia leczenia. Stratyfikacja ta pozwala na identyfikację dzieci z izolowaną wznową w OUN, u których konieczne jest przeprowadzenie autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych [34].

Wyniki leczenia ściśle wiążą się z cechami nawrotu kwalifikującymi pacjenta do określonej grupy rokowniczej. W małej grupie o najlepszym rokowaniu (S1) są one dobre — 3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosi 0,9; dużo gorsze wyniki uzyskuje się w pozostałych grupach rokowniczych. Istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem transplantacji alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*; alloHSCT), którą wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii (CTH) [22,34].

2.7.2.2. Rozpoznanie nawrotu ALL

W celu rozpoznania i określenia typu nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci należy wykonać badania, takie jak:

- morfologia krwi obwodowej z rozmazem manualnym;
- biopsja aspiracyjna szpiku kostnego z:
 - cytomorfologią,
 - cytochemią,
 - immunofenotypizacją z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych i cytometru przepływowego, z użyciem panelu przeciwciał odpowiednich dla różnicowania fenotypu T i nie-T oraz linii mieloidalnej,
 - koniecznym oznaczaniem wewnątrz cytoplazmatycznej lokalizacji CD3 oraz mieloperozydazy (MPO, *myeloperoxidase*),
 - badaniem genetycznym: cytogenetyka i/lub badanie molekularne wykrywające obecność translokacji t(9;22) oraz t(4;11),
 - identyfikacją specyficznych markerów do monitorowania MRD (cytometria przepływowa i/lub RT-PCR);
- nakłucie lędźwiowe z oceną rozmazu płynu mózgowo-rdzeniowego. W przypadku obecności objawów neurologicznych bez pleocytozy białaczkowej w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) konieczne jest wykonanie badań obrazowych, takich jak rezonans magnetyczny (MR) czy tomografia komputerowa (KT);
- badanie USG jąder i badanie przedmiotowe — w przypadku podejrzenia nacieków jądra konieczne są pobranie materiału i badanie histopatologiczne oraz immunofenotypizacja (zwłaszcza w przypadku izolowanej wznowy). Jeżeli jedno z jąder klinicznie wydaje się wolne od procesu nowotworowego, należy zawsze wykonać biopsję takiego jądra w celu wykluczenia subklinicznej obecności komórek nowotworowych;
- podejrzenie innej pozaszpikowej lokalizacji wznowy należy zawsze zweryfikować histopatologicznie. Przed wdrożeniem leczenia u chorego z pierwszym nawrotem ALL należy zweryfikować wydolność narządową pacjenta. U chorych z rozpoznaną wznową ALL zakwalifikowanych do grup S2, S3 i S4 powinno się niezwłocznie wykonać badania HLA, obejmujące pacjenta i członków jego rodziny, w celu identyfikacji potencjalnego rodzinnego dawcy komórek krwiotwórczych [34].

2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zapadalność

Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B jest chorobą rzadką [13]. Zapadalność na ALL w populacji polskiej wynosi około 400 rocznie, w tym chorych w wieku poniżej 18 r.ż. około 250 rocznie.

Dwie trzecie pacjentów z ALL to dzieci. Białaczki u dzieci stanowią około 8% ogółu wszystkich białaczek w każdym wieku.

Częstość występowania ostrej białaczki limfoblastycznej zmienia się wraz z wiekiem. Najwyższa częstość występuje u dzieci w wieku 2–5 lat (6,2/100 tysięcy dzieci/rok), następnie w wieku 5–9 lat (2,7/100 tysięcy/rok), 10–14 lat (1,6/100 tysięcy/rok) (1–5). Wśród nastolatków ALL obejmuje około 6% wszystkich nowotworów tego wieku. U dorosłych częstość zachorowań jest niższa niż w populacji pediatrycznej i wynosi od 0,4/100 tysięcy/rok u osób w wieku 30–40 lat do 2,4/100 tysięcy/rok u osób powyżej 75 lat.

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego i najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 25–30% wszystkich nowotworów u pacjentów do 18 roku życia i dotyka około 75% dzieci z rozpoznaniem białaczki [9,10].

Standaryzowany współczynnik zachorowalności dla krajów europejskich wynosi około 44/1 mln dzieci. W długofalowych obserwacjach na przestrzeni lat nie stwierdzono zmian w częstości jej występowania [12]. ALL obejmuje około 85% ostrych białaczek u dzieci i około 20% ostrych białaczek u dorosłych [6].

Tabela 8. Współczynniki zapadalności na ALL w podziale na grupy wiekowe – wg. Styczyński 2006 [7]

Grupa wiekowa [lata]	Zapadalność
2 - 5	6,2/100 tysięcy dzieci/rok
5 - 9	2,7/100 tysięcy/rok
10-14	1,6/100 tysięcy/rok

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [14], białaczka limfatyczna (ICD-91) jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci¹. W okresie 2009-2015 liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną u dzieci (wiek 0-19) wyniosła 1224, a współczynnik zachorowalności wynosił 2,51. U dorosłych (>20 lat) liczba zachorowań wyniosła 9454, a współczynnik zapadalności 5,20. W tabelach poniżej zaprezentowano całkowitą liczbę zachorowań w latach 2010-2015 oraz w podziale na płeć i grupy wiekowe.

Tabela 9. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne (ICD-91) w Polsce w latach 2010-2015, w populacji chłopców [14]

Przedział wiekowy [lata]	0-4	5-9	10-14	15-19
2015	33	32	15	20
2014	44	46	9	11
2013	53	30	14	15
2012	60	31	14	18
2011	51	23	17	21
2010	56	33	20	23

¹ Z powodu braku szczegółowych danych w rejestrze dla ALL poniżej przytoczono dane dla białaczki limfatycznej.

Tabela 10. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne (ICD-91) w Polsce w latach 2010-2015, w populacji dziewczynek [14]

Przedział wiekowy [lata]	0-4	5-9	10-14	15-19
2015	51	42	11	11
2014	33	18	8	11
2013	38	35	10	10
2012	36	27	7	12
2011	38	23	11	11
2010	37	22	10	12

Śmiertelność

W ostatniej dekadzie nastąpił ogromny postęp w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Obecnie wskaźniki przeżycia 10 letniego od momentu rozpoznania choroby w grupie dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną sięgają nawet 88% [15]. W danych dostępnych w Krajowym Rejestrze Nowotworów w roku 2015 odnotowano włącznie 28 przypadków zgonów na białaczkę limfatyczną w populacji dzieci do 19 roku życia. Dokładne dane liczbowe przedstawiające liczbę zgonów na białaczkę limfatyczną w latach 2010-2015, w podziale na grupy wiekowe i płeć znajdują się w tabelach poniżej [14].

Tabela 11. Liczba zgonów na białaczki limfatyczne (ICD-91) w Polsce w latach 2010-2015, w populacji chłopców [14]

Przedział wiekowy [lata]	0-4	5-9	10-14	15-19
2015	3	2	4	8
2014	4	5	4	7
2013	5	3	8	11
2012	6	3	10	7
2011	5	3	7	7
2010	5	2	10	7

Tabela 12. Liczba zgonów na białaczki limfatyczne (ICD-91) w Polsce w latach 2010-2015, w populacji dziewczynek [14]

Przedział wiekowy [lata]	0-4	5-9	10-14	15-19
2015	4	5	1	1
2014	3	1	2	1
2013	3	3	1	6
2012	2	4	2	5
2011	1	5	2	4
2010	4	5	4	4

Chorobowość

Brak jest polskich publikacji przedstawiających dane dotyczące chorobowości wśród dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.

2.9. Jakość życia i aktywność zawodowa

Pojęcie jakości życia obejmuje wiele obszarów życia człowieka. Jakość życia człowieka jest związana ze sposobem, w jaki funkcjonuje on w środowisku naturalnym i społecznym. Sama choroba nowotworowa, stanowi ogromne obciążenie psychiczne, które prowadzi do gorszej jakości życia. Obok obciążenia psychicznego na obniżenie jakości życia u dzieci i młodzieży wpływają występujące liczne dolegliwości somatyczne. Ostra białaczka limfoblastyczna wiąże się przede wszystkim z uciążliwym i bolesnym leczeniem. Metody terapeutyczne stosowane w onkologii są agresywne, budzą powszechny lęk z powodu sposobu ich wykonania, działań niepożądanych i przewidywanych skutków. Radioterapia i chemioterapia stosowana w ALL wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi (nudności, biegunki, wymioty, zawroty głowy, wysoka gorączka, wypadanie włosów). Radioterapia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest także przyczyną problemów psychologicznych i zaburzeń neurologicznych dzieci leczonych z powodu ALL [41, 43].

Choroba niekorzystnie wpływa na obraz siebie, swojej przyszłości i na samoocenę. Jest powodem poczucia zagrożenia i obawy o przyszłość. Powyższe zjawiska mają ogromny wpływ na procesy poznawcze, co przekłada się na upośledzenie zdolności do kształcenia się.

Do najczęstszych objawów lęku należą nadpobudliwość psychoruchowa bądź zahamowanie. Inne symptomy lęku to zaburzenia mowy i objawy psychosomatyczne, takie jak: zaburzenia łaknienia, moczenie nocne, bóle głowy, kłopoty ze snem.

Badanie *Mess i wsp.* objęło 31 dzieci zamieszkujących tereny województwa dolnośląskiego i opolskiego, u których w latach 1975–1995 rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną. W pracy zastosowano inwentarz STAIC, który służy do pomiaru lęku u dzieci w wieku 9–12 lat, a do badania nasilenia lęku u dzieci starszych — inwentarz STAI (ang. *State Trait Anxiety Inventory*). W badanej grupie dzieci stwierdzono występowanie licznych dolegliwości somatycznych będących ubocznym efektem terapii przeciwbiałaczkowej. U jednego na czterech ankietowanych pacjentów stwierdzono wysoki poziom lęku. Wiele z dzieci sygnalizowało również problemy emocjonalne. Mniej więcej połowa badanych skarżyła się na problemy z koncentracją uwagi zarówno w domu, jak i w szkole. W domu większość badanych stwierdziła u siebie stan obniżonej aktywności. Ponadto często występowało uczucie przygnębienia i agresja w stosunku do członków rodziny. Wielu badanych skarżyło się na lęk przed szkołą i odczuwało strach przed brakiem akceptacji w grupie rówieśniczej. Analiza sugeruje, że źródłem negatywnych emocji u osób leczonych mogą być problemy somatyczne pojawiające po leczeniu. Liczba powikłań po leczeniu zgłaszanych przez dzieci koreluje pozytywnie z poziomem nasilenia negatywnych emocji w różnych sytuacjach społecznych. Można też zauważyć bliskie istotności statystycznej trendy do występowania niskiej samooceny i wysokiego poziomu lęku u leczonych osób, u których po terapii stwierdzono dużą liczbę powikłań [43].

W publikacji *Cepuch i wsp.* badaniem ankietowym objęto 30 pacjentów w wieku 14–21 lat, hospitalizowanych w przebiegu białaczki i chłoniaków. Użyto kwestionariusza do oceny jakości życia (WHOQOL-BREF) oraz skali samooceny lęku Zunga. U 80% badanej młodzieży nie stwierdzono zaburzeń lękowych. Wyniki przeprowadzonego wskazują, że ogólna jakość życia jest oceniana przez młodzież stosunkowo wysoko, natomiast zadowolenie ze zdrowia dużo niżej. Najwyżej ocenianą dziedziną jakości życia są relacje społeczne. Młodociani najgorzej ocenili jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego. Zadowolenie z ogólnej jakości życia oraz ze zdrowia jest wyższe (średnia wartość oceny) u młodzieży w okresie remisji. Badani w okresie leczenia niżej ocenili jakość życia w dziedzinie relacje społeczne w porównaniu z pacjentami w okresie remisji. Połowa osób (50%) odpowiedziała, że ból fizyczny ogranicza ich stosunkowo mocno, a 30% ankietowanych, że ogranicza ich bardzo mocno, w realizowaniu tego, na co mieliby ochotę. Leczenie wpływa zdaniem 70% respondentów dość mocno, a wg 10% respondentów bardzo mocno na prowadzenie normalnego, codziennego życia [42]. Intensywność procesów fizjologicznych, psychologicznych i duchowych przebiegających w wieku dziecięcym i młodzieżowym,

w zetknięciu z chorobą nowotworową, stawia dziecko, stojące na progu psychospołecznej dojrzałości, w pozycji osoby szczególnie narażonej na zaburzenia natury emocjonalnej czy osobowościowej. Najczęściej rozpoznawane są trudności z koncentracją uwagi, uczucie zmęczenia i wyczerpania, przygnębienie i agresja wobec innych członków rodziny. Występuje też lęk przed szkołą i brakiem akceptacji w grupie rówieśniczej. Stwierdzono, że zarówno poziom lęku, jak i nasilenie negatywnych emocji rosną wraz z liczbą somatycznych powikłań po leczeniu. Powikłania poleczeniu mają także negatywny wpływ na wyniki w nauce i aktywność fizyczną dzieci. Wydaje się, że choroba i leczenie mogą upośledzić zdolność do kształcenia się. Przebieg leczenia wpływał na stan psychiczny dzieci z chorobą nowotworową. Najwyraźniej pokazuje to tendencja do zaniżania samooceny [42, 43].

2.10. Istniejąca praktyka leczenia ALL

Leczenie białaczek prowadzone jest w ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem tego typu nowotworów i obejmuje ono: chemioterapię, immunoterapię, radioterapię, przeszczepienie szpiku kostnego oraz leczenie wspomagające. Zespół biorący udział w procesie diagnostyczno-terapeutycznym składa się z onkologa i hematologa dziecięcego, diagnosty laboratoryjnego, radiologa, immunologa, radioterapeuty, anestezjologa, rehabilitanta, dietetyka psychologa i innych specjalistów w razie potrzeby [19].

2.10.1. Nowozdiagnozowana ALL

Postępowanie w leczeniu ALL ma charakter radykalny, a jego głównym celem jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby) [9]. Osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) definiowane jest jako zanik wszystkich szpikowych i pozaszpikowych ognisk choroby i przywrócenie normalnej hematopoezy. Remisję hematologiczną uważa się za krótkoterminowy cel leczenia ALL, a celem długoterminowym jest udokumentowana długotrwała odpowiedź całkowita (ang. *continuous complete remission*, CCR) [45].

Planując terapię w ostrej białaczce limfoblastycznej u każdego chorego przed rozpoczęciem leczenia należy:

- ustalić podtyp ALL/LBL wg klasyfikacji WHO 2008. W związku z tym oprócz fenotypizacji limfoblastów zawsze należy wykonać badanie kariogramu, a w białaczkach B-komórkowych dodatkowo wykonać badanie BCR-ABL (w przypadku dodatniego wyniku wykonać badanie ilościowe) oraz t(4;11) MLL-AF4;
- określić standardowe czynniki prognostyczne. Choć obecnie w dobie monitorowania MRD, klasyczne czynniki prognostyczne tracą na znaczeniu. Znaczenie dla wyboru leczenia mają postacie BCR-ABL dodatnie, które w kategoriach prognostycznych określane są jako kryterium bardzo wysokiego ryzyka;
- oznaczyć fenotyp limfoblastów dla celów monitorowania MRD. Bardzo ważny element przy diagnozie, gdyż od jakości tego badania może zależeć dalsza stratyfikacja leczenia. W ostatnich opracowaniach ocena MRD w trakcie leczenia okazała się być najważniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym [10, 22].

Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii. Obejmują kilka stałych faz:

- indukcji (4-6 tygodni) – celem jest uzyskanie całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10^{-3} ; może poprzedzać ją faza przedleczenia z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza;
- konsolidacji z postępowaniem zapobiegającym rozwojowi białaczki OUN (6-12 tygodni) – jej celem jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD; faza ta obejmuje również postępowanie zapobiegające rozwojowi białaczki w OUN oraz reindukcji;

- fazę podtrzymującą remisję (do 3 lat), która może być skojarzona z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT); faza ta obejmuje również profilaktykę zmian w OUN [9, 10].

W Polsce ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) u dzieci > 1 r.ż. leczy się w oparciu o protokół ALL IC-BFM 2009, który obejmuje 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki w obrębie OUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję. Każdy pacjent przechodzi wszystkie 5 etapów, jednak przebieg i czas leczenia w zakresie danego etapu zależy od grupy ryzyka, do której chory zostanie zakwalifikowany. Stratyfikacja do grup ryzyka następuje w pierwszej fazie leczenia.

- Grupa standardowego ryzyka (SR) (muszą być spełnione wszystkie kryteria)
 - PB 8. dzień: < 1000 blastów/ μ l;
 - wiek $\geq 1 - < 6$ lat;
 - wstępna WBC < 20 000/ μ l;
 - jeśli dostępna FC MRD < 0,1% lub szpik M1/M2 (odpowiednio <5% / $\geq 5\%$ i <25% blastów w rozmazie szpiku) w 15. dniu;
 - szpik nie M2/M3 (odpowiednio $\geq 5\%$ i <25% / > 25% blastów w rozmazie szpiku) w 33. dniu.
- Grupa wysokiego ryzyka (HR) (musi być spełnione przynajmniej jedno kryterium)
 - IR oraz jeśli dostępna FC MRD > 10% lub szpik M3 (>25% blastów w rozmazie szpiku kostnego) - w 15. dniu;
 - SR jeśli dostępna FC MRD > 10%;
 - PB w 8. dniu: $\geq 1,000$ blastów/ μ l;
 - Szpik M2 lub M3 (odpowiednio $\geq 5\%$ i <25% lub 25% blastów w rozmazie szpiku) w 33. dniu;
 - Translokacja t(9;22) [BCR/ABL] lub t(4;11) [MLL/AF4];
 - Hipodiploidalność < 44;
- Grupa pośredniego ryzyka (MR), na którą składają się pozostali pacjenci, którzy nie spełniają kryteriów stratyfikacji do grupy standardowego (SR) i wysokiego ryzyka (HR).

2.10.1.1. Wskazania do HSCT w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych z 2014 roku dotyczącymi wskazań do transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w przypadku pacjentów z nowo rozpoznaną postacią ALL allo-HSCT wykonuje się u dzieci w CR1 z grupy wysokiego ryzyka (ang. *high risk*; HR), u których spopstrzega się wykładniki najwyższego ryzyka, oraz u dzieci, u których pomimo zastosowanej chemioterapii doszło do wznowy białaczki. Czynnikiem, od którego w największym stopniu zależy trwałość remisji ALL po allo- -HSCT, jest istniejący przed zabiegiem poziom choroby resztkowej. Auto-HSCT nie jest obecnie rekomendowana u dzieci z ALL.

Aktualne wskazania do alloHSCT u dzieci z HR-ALL w pierwszej pełnej remisji ALL według programu ALL-IC BFM 2009, AIOEP-BFM-2009 oraz EsPhALL V. 01/12/2009 przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych i typ dawcy u dzieci i młodzieży w I remisji ostrej białaczki limfoblastycznej z grupy wysokiego ryzyka według programu ALL-IC BFM 2009 AIEOP-BFM 2009 oraz EsPhALL [47]

Wskazania	MSD	MD	MMD	
Brak remisji w 33. dniu leczenia indukującego	-	+	+	+
Niezależnie od odpowiedzi na wstępną kortykosteroidoterapię	t(4; 11) lub MLL-AF4	+	+	-
	hipodiploidia < 44 chromosomów	+	+	-
PPR	t(9; 22) lub BCR-ABL	+	+	+
	T-ALL	+	+	-
	pro B-ALL + WBC > 100 000/ml	+	-	-
PGR	t(9; 22) lub BCR-ABL	+	-	-
HR	szpik M3 w 15. dniu indukcji	+	-	-

MSD – rodzeństwo zgodne w HLA; MD – dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony zgodny w 10/10 alleli w loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub z niezgodnością alleliczną w jednym z ww. loci za wyjątkiem niezgodności w locus DRB1; MMD – dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony częściowo niezgodny w HLA; PGR – dobra odpowiedź na prednizon; PPR – zła odpowiedź na prednizon; WBC – liczba krwinek białych w krwi obwodowej w chwili rozpoznania

W zależności od konstelacji spostrzeganych wykładników wysokiego ryzyka wznowy dawcą allogenicznych komórek krwiotwórczych dla dziecka z pełną remisją z grupy wysokiego ryzyka może być nie tylko rodzeństwo zgodne w zakresie antygenów układu HLA (ang. *matched sibling donor*; MSD), ale także dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony zgodny w 10/10 alleli w loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub z jedną niezgodnością alleliczną w jednym z ww. loci za wyjątkiem niezgodności w locus DRB1 (ang. *matched donor*; MD) oraz dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony częściowo niezgodny w HLA (ang. *mismatched donor*; MMD). Należy jednak podkreślić, że obecnie u dzieci z ALL najbardziej obiektywnym, a tym samym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest poziom MRD oznaczany na podstawie detekcji rearanżacji genów Ig/TCR ilościową metodą PCR w czasie rzeczywistym (RQ-PCR) w 15 oraz 33. dniu i 12. tygodniu terapii, tj. na zakończenie leczenia indukującego remisję i bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia konsolidującego. Stąd, jeśli dostępne są wyniki oznaczeń MRD metodą RQ-PCR, to nawet w przypadku występowania innych ważnych czynników niekorzystnego rokowania (w tym braku pełnej remisji w 33. dobie leczenia indukującego) wskazania do transplantacji i dopuszczalny typ dawcy macierzystych komórek krwiotwórczych ustalane są w kontekście poziomu MRD [47].

2.10.2. Oporność lub nawrót ALL

2.10.2.1. Schemat leczenia *IntReALL 2010* i wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych

Pierwotna oporność lub nawrót ALL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego (ang. *salvage therapy*), które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby [9]. Obecnie w Polsce dzieci ze wznową ALL leczone są według programu *IntReALL 2010*, który w zależności od czasu wystąpienia wznowy, immunofenotypu limfoblastów oraz lokalizacji wznowy wyróżnia dwie grupy ryzyka, tj. grupę ryzyka standardowego (SR) i grupę ryzyka wysokiego (HR). U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Należy pamiętać, że transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii (CTH) [34].

Tabela 15. Kwalifikacja do grup rokowniczych dzieci i młodzieży ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej leczonej według programu *IntReALL 2010* [47]

Rodzaj wznowy	Czas od rozpoznania choroby	Czas od zakończenia leczenia	
Późna		>6 miesięcy	
Wczesna	>18 miesięcy	<6 miesięcy	
Bardzo wczesna	<18 miesięcy	<6 miesięcy	
Immunogenotyp z komórek innych niż komórki T			
Lokalizacja	Pozaszpikowa		Szpikowa
Czas	Izolowana	Mieszana	Izolowana
Bardzo wczesna	HR	HR	HR
Wczesna	SR	SR	HR
Późna	SR	SR	SR

HR – grupa wysokiego ryzyka (ang. *high risk*), SR – grupa standardowego ryzyka (ang. *standard risk*)

W grupie SR stosowana jest terapia wg ramienia SR-A (w oparciu o stosowany wcześniej protokół ALL-Rez BFM 2002) lub SR-B (w oparciu o protokół ALLR3). W grupie SR u pacjentów z późną mieszaną wznową i niskim poziomem MRD (w 28. dniu <0,1% dla ramienia SRA lub w 35. dniu <0,01% dla ramienia SRB) oraz u pacjentów z izolowaną późną wznową pozaszpikową stosuje się leczenie podtrzymujące remisję, natomiast u wszystkich pozostałych dzieci należy w okresie 14.–17. tygodnia leczenia przeprowadzić allo-HSCT. Jeżeli u pacjenta z grupy SR z późną izolowaną lub kombinowaną wznową szpikową nie ma możliwości oceny poziomu MRD po leczeniu indukującym remisję, to dawcą komórek krwiotwórczych może być – w odpowiedniej kolejności – wyłącznie MSD lub tzw. dawca zgodny (ang. *matched donor*; MD), tj. dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony zgodny w 10/10 alleli w loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub z niezgodnością alleliczną w jednym z ww. loci za wyjątkiem niezgodności w locus DRB1.

W grupie HR wszyscy pacjenci, którzy osiągną remisję hematologiczną, najlepiej z poziomem MRD <0,1%, powinni być poddani allo-HSCT w 14. tygodniu leczenia po 4 cyklach chemioterapii (cykl indukcji remisji plus 3 cykle konsolidujące), a dawcą HSC może być, w odpowiedniej kolejności, nie tylko MSD lub MD, ale także MMD. Natomiast jeśli w 11. tygodniu leczenia poziom MRD wynosi $\geq 0,1\%$, to należy podjąć leczenie w ramach badań

klinicznych II fazy lub indywidualną terapię zarekomendowaną przez koordynatora krajowego ds. leczenia wznowy ALL u dzieci [47].

Tabela 16. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z ALL w \geq CR2 wg programu IntReALL 2010 [47]

HSCT	SR								HR
	Późna izolowana lub mieszana wznowa szpikowa			Wczesna mieszana wznowa szpikowa			Izolowana wznowa pozaszpikowa		
	MRD GR	MRD PR	MRD ND	MRD GR	MRD PR	MRD ND	Późna	Wczesna	
MD	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
MMD	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak

MSD – rodzeństwo zgodne w HLA; MD – dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony zgodny w 10/10 alleli w loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub z niezgodnością alleliczną w jednym z ww. loci za wyjątkiem niezgodności w locus DRB1; MMD – dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony częściowo niezgodny w HLA.

MRD GR – dobra odpowiedź na leczenie indukujące remisję na poziomie MRD (w ramieniu A – $MRD \leq 10^{-3}$; w ramieniu B – $\leq 10^{-4}$); MRD PR – zła odpowiedź na leczenie indukujące remisję na poziomie MRD (w ramieniu A – $MRD \geq 10^{-3}$; w ramieniu B – $\geq 10^{-4}$); MRD ND – brak wyniku MRD.

2.10.2.2. Rola radioterapii w leczeniu wznowy

2.10.2.2.1. Wznowa szpikowa

U dzieci ze wznową szpikową dokonuje się naświetleń mózgu i trzech górnych segmentów szyjnych, stosując dawkę 12 Gy. Jeśli poprzednia dawka wynosiła więcej niż 24 Gy (u dzieci < 2 lat 18 Gy), powinno się rozważyć wzmocnienie leczenia dokończeniowego zamiast RTH. Jeżeli od poprzedniego naświetlania w ramach terapii pierwszej linii minęło mniej niż 24 miesiące, to przyjmuje się, że poprzednie obciążenie wynosiło 18 Gy (u dzieci < 2 lat 15 Gy) [34].

2.10.2.2.2. Wznowa w OUN

U pacjentów ze wznową w OUN dokonuje się naświetleń czaszki i trzech górnych segmentów szyjnych z zastosowaniem dawki 18 Gy; dopuszcza się przeprowadzenie naświetlań czaszkowo-rdzeniowych. Jeżeli poprzednie obciążenie wynosiło ponad 18 Gy (u dzieci < 2 lat powyżej 15 Gy), należy zredukować dawkę do 15 Gy. Przy przerwie wynoszącej mniej niż 24 miesiące w jednej serii naświetlań powinno się już przy poprzednim obciążeniu większym niż 15 Gy (u dzieci < 2 lat większym niż 12 Gy) zredukować dawkę do 15 Gy [34].

2.10.2.2.3. Wznowa w jądrach

W przypadku klinicznego jednostronnego zajęcia w ramach orchidektomii należy wykonać biopsję drugiego jądra. Jeżeli w biopsji nie dowiedzie się obecności wznowy, należy zastosować naświetlenie dawką 15 Gy. Po tej dawce naświetlania możliwe jest spontaniczne wejście w okres dojrzewania z wystarczającą resztkową funkcją hormonalną jądra. Jeżeli w badaniu histologicznym wynik jest pozytywny lub jeśli wynik biopsji jest niejednoznaczny, powinno się naświetlić klinicznie nietknięte jądro dawką 18 Gy. Jeżeli klinicznie zajęte jądro nie zostanie usunięte, należy naświetlić je dawką 24 Gy. Po takiej dawce należy się liczyć z atrofią naświetlonego jądra i brakiem jego funkcji hormonalnej. W przypadku stwierdzenia w badaniu ultrasonograficznym naciekania jądra bez jego powiększenia wynik należy potwierdzić za pomocą biopsji. Po uzyskaniu wyniku biopsji takie jądro uznaje się za nietknięte klinicznie. Jednak w przypadku obustronnego zajęcia jąder (jest to zły czynnik rokowniczy) zaleca się dokonanie orchidektomii obustronnej z protezowaniem [34].

2.10.2.3. Monitorowanie leczenia — badania diagnostyczne

Leczenie powikłań

Występujące powikłania narządowe i infekcyjne wymagają intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych. Wykonywanie badań związane jest z możliwymi powikłaniami po zastosowanym leczeniu przeciwnowotworowym oraz innymi zgodnie z aktualnym stanem zdrowia, w szczególności: morfologia krwi z rozmazem i płytkami krwi, badanie ogólne moczu, posiewy mikrobiologiczne, badania biochemiczne krwi, stężenie CRP, stężenie prokalcytoniny, proteinogram, jonogram, koagulogram, badania obrazowe. Leczenie powikłań zwłaszcza w III oraz IV stopniu nasilenia powinno być prowadzone w specjalistycznym ośrodku onkologii dziecięcej. Dopuszczalne jest leczenie powikłań o lekkim przebiegu (I oraz II stopień nasilenia wg WHO lub CTCAE) na oddziałach pediatrycznych, pod warunkiem że leczenie jest prowadzone pod kontrolą i zgodnie ze wskazówkami specjalisty w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej. Leczenie wspomagane prowadzone jest według standardów postępowania leczenia wspomagającego w chorobach nowotworowych [18].

Kontrola skuteczności leczenia

W każdym typie białaczki monitorowany jest proces leczenia poprzez wykonywanie badania morfologii krwi, szpiku i płynu mózgowo-rdzeniowego w odpowiednich punktach czasowych i w zależności od wskazań medycznych [18]. W każdym przypadku wystąpienia klinicznych objawów progresji czy wznowy choroby konieczne jest wykonanie dodatkowych badań diagnostycznych. Przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii rutynowo wykonywane są: morfologia z rozmazem i płytkami krwi, badanie aktywności enzymów wątrobowych, badanie ogólne moczu, badanie stężenia mocznika i kreatyniny, inne badania w zależności od stanu pacjenta.

W trakcie radioterapii wykonywane jest rutynowo morfologia z rozmazem i płytkami krwi [18].

2.10.2.4. Zalecane postępowanie terapeutyczne w przypadku braku reakcji na leczenie protokołem ALL Rez BFM 2002²

Polskie zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opublikowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) w 2011 roku rekomendują, aby w przypadku braku odpowiedzi na leczenie (brak pełnej remisji na początku 5. Bloku (2. Blok R2)) protokołem ALL Rez BFM 2002 podjąć próbę zastosowania terapii ratunkowej, stosując protokół klofarabina/etopozyd/cyklofosfamid (CEC). W niektórych przypadkach możliwe jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, takich jak rytuksymab u pacjentów z ekspresją CD20 czy Mylotarg® skierowany przeciwko antygenowi CD33. W przypadku nawrotu po transplantacji szpiku kostnego proponuje się chemioterapię skojarzoną z infuzją limfocytów dawcy [34].

Tabela 17. Schemat protokołu klofarabina/etopozyd/cyklofosfamid (CEC) [34]

Lek	Dawkowanie	Sposób podania	Tydzień 1	Indywidualne dawkowanie
Klofarabina	40 mg/m ²	wlew 2 godz.i.v.		mg CLO
Etopozyd	150 mg/m ²	wlew 2 godz.i.v.	Od dnia 1 do 5	mg VP-16
Cyklofosfamid	400 mg/m ²	wlew 1 godz.i.v.		mg CYC

i.v.- podanie dożylnie; dawkowanie zależne od wieku; pacjenci z chorobami OUN otrzymują dodatkowe iniekcje dokonałowo w 6. dniu 1. tygodnia

² Warto zaznaczyć, iż prezentowane wytyczne kliniczne są aktualne (biorąc pod uwagę stan wiedzy) na rok 2011, w ciągu ostatnich siedmiu lat nastąpił duży postęp w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, co oznacza, iż praktyka kliniczna leczenia dzieci z licznymi wznowami/opornością na leczenie mogła ulec istotnej zmianie, o czym świadczy np. fakt, że obecnie schematem rekomendowanym w leczeniu pierwszej wznowy ALL jest protokół *IntReALL 2010* a nie jak wskazano *ALL Rez BFM 2002*

2.11. Przegląd wytycznych leczenia opornych na leczenie / nawrotowych przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji dzieci

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych określających standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w oparciu o zasady *Evidence Based Medicine* zidentyfikowano łącznie dwa dokumenty opisujące zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu opornej na leczenie/nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej – amerykańskie wytyczne *NCCN 2018*, przedstawiające zalecenia dla populacji ogółem oraz wytyczne międzynarodowe *NCI 2018* opisujące standardy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.

Autorzy pracy poglądowej *Cooper i wsp. 2015* [40] dotyczącej opisu metod postępowania terapeutycznego u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiły co najmniej dwie wznowy choroby podkreślają, iż **brak jest obecnie jednego, rekomendowanego postępowania terapeutycznego, popartego dowodami naukowymi w populacji z drugą lub kolejną wznową ALL u dzieci, podkreślając jednocześnie, iż duże nadzieje pokłada się w będących w fazie badań klinicznych przeciwciałach swoistych (blinatumomab, moksetumomab, bortezomib)**, z których obecnie jedynie blinatumomab dysponuje wynikami badań klinicznych potwierdzającymi jego wysoką skuteczność w leczeniu tej grupy chorych.

Analiza informacji zawartych w zidentyfikowanych wytycznych wskazuje, iż brak jest obecnie jednego zalecanego standardu postępowania w tej grupie chorych. Warto jednak podkreślić, iż zidentyfikowane wytyczne, choć odnoszą się do populacji chorych ogółem (bez rozróżnienia na wiek) wskazują, iż leczeniem rekomendowanym jest podanie **blinatumomabu**, jako terapii I wyboru. Ponadto dostępne są również inne alternatywne opcje takie jak: inotuzumab, inhibitory TKI (w przypadku białaczki z obecnością chromosomu *Philadelphia*, (Ph+)), terapia CAR-T, bortezomib oraz tradycyjna chemioterapia oparta na: kłofarabinie oraz fludarabinie.

Wytyczne *NCCN z 2018* roku [49] wskazują na szereg możliwych do zastosowania terapii, wskazując, iż przeszczep szpiku kostnego (alloHSCT) stanowi **jedyną potencjalnie leczniczą opcję terapeutyczną pozwalającą na wyleczenie**, pozostałe przytoczone postępowania pełnią funkcję terapii pomostowej do alloHSCT. Poniżej przedstawiono jedynie rekomendacje dla chorych, z brakiem chromosomu *Philadelphia* (Ph-), jako populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym dla produktu leczniczego Blincyto®.

W zależności od szybkości obserwowanej wznowy choroby, w populacji pacjentów z B-komórkową ALL, bez obecności chromosomu *Philadelphia* zaleca się:

- w przypadku późnej wznowy (powyżej 36 miesięcy) zaleca się powtórzenie leczenia poprzez zastosowanie ostatniego skutecznego schematu chemioterapii;
- w przypadku wczesnej wznowy wytyczne NCCN rekomendują:
 - uczestnictwo pacjenta w badaniu klinicznym;
 - **blinatumomab** (wytyczne precyzują, że Blincyto® powinno być zastosowane, w jako leczenie pierwszego wyboru (jako leczenie nadrzędne) w stosunku do tradycyjnej chemioterapii. Autorzy wytycznych uzasadniając swoją rekomendację powołują się na dowody naukowe dla blinatumomabu wskazujące, iż jest to jedyne dostępne leczenie cechujące się istotnie lepszą skutecznością w odniesieniu do całkowitego przeżycia (kategoria 1 rekomendacji);
 - inotuzumab ozogamycyny (kategoria 1 rekomendacji);
 - terapia genowa **CAR-T**, która zarezerwowana jest dla pacjentów w wieku < 26 lat w przypadku postaci opornej na leczenie lub gdy wystąpiły 2 lub więcej nawrotów.
 - ponadto, można rozważyć chemioterapię opartą na związkach fludarabiny lub kłofarabiny (schematy hyperCVAD, MOpAD, VSLI – tj. schematy w Polsce niestosowane lub stosowane jedynie w populacji dorosłych);
- w przypadku nawrotu po przeszczepie - ponowny przeszczep alloHSCT [49].

Wytyczne *National Cancer Institute* z 2018 [48] roku poświęcone standardom postępowania dla populacji dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, w części dotyczą populacji dzieci, u których wystąpiła druga lub kolejna wznowa w obrębie szpiku kostnego wskazują, iż rokowania dla tej grupy są złe. Rekomendowanym podejściem dla pacjentów, którzy uzyskali CR2 jest kwalifikacja do przeszczepienia szpiku kostnego (HSCT), gdyż jedynie ta metoda leczenia pozwala na uzyskanie długookresowego EFS (wyleczenie). Długoterminowe przeżycie dla chorych, którzy doświadczyli co najmniej drugiej wznowy choroby szacuje się na poziomie nie wyższym niż 10-20%. Istnieją badania naukowe potwierdzające, iż podanie bortezomibu w połączeniu z standardową chemioterapią w badaniach klinicznych pozwoliło na osiągnięciu całkowitej remisji na poziomie 70-80% [wiarygodność dowodów naukowych: 3iiiA-3iiiDIV] co w konsekwencji, u pacjentów których u uzyskano CR i przeprowadzono przeszczepienie komórek szpiku kostnego (HSCT) skutkowało wyleczeniem 20-35% chorych [wiarygodność dowodów naukowych: 3iiA];

W populacji chorych z oporną na leczenie ALL dostępne leczenie opiera się głównie na immunoterapii:

1. Blinatumomabem - jedynie w przypadku stwierdzenia B-ALL
2. Inotuzumabem w ramach badania klinicznego (obecnie zarejestrowane wskazanie dotyczy jedynie populacji dorosłych)
3. Terapii CAR-T.

Tabela 18. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu opornej/nawrotowej białaczki limfoblastycznej

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci 2018 [19]	<ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku wystąpienia wznowy lub progresji choroby stosowane jest leczenie w miejscu leczenia pierwszej linii, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami; ○ W leczeniu II lub III linii stosowane jest leczenie przeciwnowotworowe dostosowane indywidualnie do stanu zdrowia pacjenta zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej; ○ W przypadku nowych niezarejestrowanych terapii niezbędna jest opinia konsylium powołanego przez Konsultanta Krajowego; ○ Autorzy podali, iż w leczeniu przeciwnowotworowym białaczek u dzieci wykorzystuje się m.in. blinatumomab
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 [49]	<p>Przeszczepienie szpiku kostnego (HSCT) stanowi jedyną potencjalnie leczniczą opcję w przypadku opornej/nawrotowej ALL. Wykazano, iż w przypadku pacjentów z wczesną wznową szpikową i czynnikami wysokiego ryzyka przeprowadzenia alloHSCT podczas drugiej remisji wpływa na poprawę wyników w zakresie przeżywalności.</p> <p style="text-align: center;">Późna wznowa choroby</p> <p>W przypadku późnego nawrotu, który nastąpił powyżej 36 miesięcy od pierwszej diagnozy zaleca się ponowną indukcję remisji poprzez zastosowanie poprzedniego skutecznego schematu chemioterapii,</p> <p style="text-align: center;">Wczesna/b. wczesna wznowa choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Blinatumomab w przypadku opornej/nawrotowej postaci pre-B ALL. Blinatumomab wykazuje statystycznie lepszą skuteczność w odniesieniu do całkowitego przeżycia, w związku z czym otrzymał najwyższą kategorię rekomendacji w powyższej populacji (kategoria 1 rekomendacji). Przekłada się to na uznanie blinatumomabu jako terapii nadrzędnej w stosunku do chemioterapii. W przypadku kwalifikacji pacjenta do leczenia chemioterapią lub blinatumomabem, blinatumomab stanowić powinien nadrzędnie rekomendowane postępowanie. ○ Inotuzumab ozogamycyny (w przypadku B-ALL, kategoria 1 rekomendacji) ○ Terapia CAR-T, która jest zarezerwowana dla pacjentów w wieku <26 lat w przypadku ALL opornej na leczenie lub gdy wystąpiły 2 lub więcej nawrotów. ○ Pozostałe dostępne metody leczenia: ○ Chemioterapia oparta na klofarabinie: zarejestrowana w monoterapii dla populacji pediatrycznej, jednakże obciążona wysokim ryzykiem wystąpienia

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
National Cancer Institute 2018 (NCI) [48]	<p>działań niepożądanych, takich jak niewydolność wątroby, epizody gorączkowe, w tym zakażenia stopnia 3. lub 4. i gorączka neutropeniczna;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ kombinacja klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd (CEC) wykazuje wyższą skuteczność niż klofarabina w monoterapii, przy czym działania niepożądane (ciężka mielosupresja, epizody gorączkowe, ciężkie zakażenia w tym sepsa lub wstrząs septyczny, zapalenie błon śluzowych, toksyczność wątroby, ryzyko zgonu w związku z chorobą zarostową żył) stanowią poważne ograniczenie tej terapii; ○ Chemioterapia oparta na fludarabinie: IDA-FLAG (fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, idarubicyna), FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron). ○ Schematy chemioterapii oparte na cytarabinie: wysokie dawki cytarabiny; idarubicyny, metotreksatu; ○ Nelarabina (w przypadku T-ALL); ○ Hiper CVAD (stosowany w Polsce jedynie w populacji dorosłych) ○ Ponowny HSCT w przypadku nawrotu po pierwszym HSCT. <p><u>W przypadku drugiej lub kolejnej wznowy w obrębie szpiku kostnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ właściwym postępowaniem jest kwalifikacja pacjentów, którzy osiągnęli CR2 do przeszczepienia komórek szpiku kostnego; ○ długoterminowe przeżycie dla chorych, którzy doświadczyli drugiej wznowy choroby szacuje się na poziomie nie wyższym niż 10-20%; ○ bortezomib w połączeniu z standardową chemioterapią w badaniach klinicznych pozwolił na osiągnięcie całkowitej remisji na poziomie 70-80% [wiarygodność dowodów naukowych: 3iiiA-3iiiDiv], co w konsekwencji, u pacjentów, u których uzyskano CR i wykonano przeszczepienie komórek szpiku kostnego (HSCT) skutkowało wyleczeniem 20-35% chorych [wiarygodność dowodów naukowych: 3iiA]; ○ obecnie trwają badania dotyczące skuteczności podawania blinatumomabu w leczeniu nawrotowej postaci B-ALL (po pierwszym nawrocie choroby). <p><u>W przypadku opornej na leczenie postaci choroby dostępna jest immunoterapia z zastosowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ blinatumomabu, w badaniach klinicznych zastosowanie blinatumomabu w populacji z nawrotową/oporną na leczenie B-ALL pozwoliło na osiągnięcie całkowitej remisji choroby u 39% chorych; ○ inotuzumabu, który w badaniach dla dorosłych z oporną na leczenie/nawrotową ALL pozwolił na osiągnięcie CR na poziomie 80%. Inotuzumab nie został szeroko przebadany w populacji dzieci z B-ALL, a tym samym nie posiada zarejestrowanego wskazania do stosowania w tej grupie chorych; ○ CAR-T będącej terapią genową, polegającą na modyfikacji właściwości limfocytów, w taki sposób, aby umożliwić rozpoznanie niewłaściwych komórek białaczkowych.

2.12. Aktualna praktyka kliniczna leczenia wnioskowanej populacji w oparciu o opinie ekspertów

Analiza polskich i zagranicznych wytycznych leczenia wnioskowanej populacji, wskazała jednoznacznie, iż brak jest obecnie jednego, rekomendowanego postępowania terapeutycznego (ang. *standard of care*), opartego na założeniach zasady *Evidence Based Medicine* w tej grupie chorych. Brak jednolitego (ustandaryzowanego) wzorca postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych jeszcze bardziej uwypukla fakt, iż jest to grupa pacjentów, u których występują duża niezaspokojona potrzeba medyczna, gdyż dotychczasowe leczenie tradycyjnie (chemioterapia) nie pozwala na uzyskanie zadowalających wyników leczenia (wydłużenia przeżycia całkowitego), a dostęp do nowoczesnych terapii jest utrudniony (niefinansowany przez płatnika publicznego).

Z analizy polskich zaleceń postępowania terapeutycznego *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* z 2011 roku, wynika, iż w tej grupie chorych, w przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie reindukujące protokołem *ALL Rez BFM* można zastosować schemat CEC. Jednakże należy pamiętać, iż wytyczne te odzwierciedlają stan wiedzy na rok 2011, a w świetle szybkiego postępu medycyny i szukania nowych skutecznych leków w tej szczególnej grupie o wysokim wskaźniku braku zaspokojenia potrzeby medycznej zalecenia te wydają się być nieaktualne. W wytycznych, szczególnie w sytuacji klinicznej gdzie mamy do czynienia ze bardzo wczesną wznową choroby lub w przypadku oporności na leczenie standardem postępowania wydaje się być produkt leczniczy Blincyto®.



3. INTERWENCJA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Blincyto® przez Europejską Agencję Leków (EMA) [1].

Tabela 20. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Blincyto®(blinatumomab) [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Blincyto®
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji.
Skład jakościowy i ilościowy	Jedna fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań końcowe stężenie blinatumomabu wynosi 12,5 mikrograma/ml. Blinatumomab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA. Substancje pomocnicze: <u>Proszek</u> Kwas cytrynowy jednowodny (E330) Trehaloza dwuwodna Lizyny chlorowodorek Polisorbat 80 Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH) <u>Roztwór stabilizujący</u> Kwas cytrynowy jednowodny (E330) Lizyny chlorowodorek Polisorbat 80 Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH) Woda do wstrzykiwań Jedna fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu.
Wygląd produktu leczniczego	Proszek barwy białej lub białawej
Rodzaj i zawartość opakowania	Opakowanie produktu Blincyto® zawiera 1 fiolkę proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiolkę roztworu stabilizującego. Opakowanie produktu Blincyto® zawiera 1 fiolkę proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiolkę roztworu stabilizującego: 38,5 mikrograma blinatumomabu w postaci proszku w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej) i uszczelnieniem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip off” oraz 10 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej) i uszczelnieniem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip off”.
Podmiot odpowiedzialny	Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1047/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23 listopada 2015
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	Sierpień 2018
Szczególne warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy
Status leku sierocznego (TAK/NIE)	Tak
Status refundacyjny w Polsce	Nierefundowany

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

3.1.1.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XC19.

3.1.1.2. Mechanizm działania

Blinatumomab jest bispecyficznym przeciwciałem angażującym 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 limfocytu T (ang. T cell receptor, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie jest zależne od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe, natomiast zachowuje poliklonalną charakterystykę i jest niezależne 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+ [1].

3.1.1.3. Wskazanie do stosowania

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 antygeny CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych [1].

3.1.2. Dawkowanie i sposób podania

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

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, można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem Blincyto® w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka [1].

3.1.2.1. Dawkowanie

Zalecana dobową dawką 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.) [1].

Tabela 21. Schemat dawkowania blinatumomabu zgodnie z CHPL [1]

Masa ciała pacjenta	Cykl I			Kolejne cykle	
	Dni 1-7	Dni 8-28	Dni 29-42	Dni 1-28	Dni 29-42
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	9 μg /dobę	28 μg /dobę	14 dniowa przerwa w leczeniu	28 μg /dobę	14 dniowa przerwa w leczeniu
Poniżej 45 kg (dawka oparta na powierzchni ciała)	5 μg / m^2 /dobę*	15 μg / m^2 /dobę**	14 dniowa przerwa w leczeniu	15 μg / m^2 /dobę**	14 dniowa przerwa w leczeniu

* nie przekraczać 9 μg /dobę; ** nie przekraczać 28 μg /dobę

3.1.2.2. Premedykacja

Dorosłym pacjentom podaje się dożylnie deksametazon w dawce 20 mg 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem Blincyto®.

Dzieciom i młodzieży podaje się doustnie lub dożylnie deksametazon w dawce wynoszącej 10 mg/ m^2 pc. (nie więcej niż 20 mg) od 6 do 12 godzin przed rozpoczęciem cyklu leczenia produktem Blincyto® (cykl 1., dzień 1.). Następnie należy podać doustnie lub dożylnie deksametazon w dawce 5 mg/ m^2 pc. w ciągu 30 minut od rozpoczęcia cyklu leczenia produktem Blincyto® (cykl 1., dzień 1.) [1].

3.1.2.3. Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), patrz punkt 5.1 CHPL dla Blincyto® [1]. Doświadczenia związane zastosowaniem 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 (patrz punkt 5.2 CHPL dla Blincyto® [1]). 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 (patrz punkt 5.2 CHPL dla Blincyto® [1]). Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Blincyto® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [1].

3.1.2.4. Sposób podawania

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.

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 [1].

3.1.3. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano zaburzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do zaburzeń neurologicznych 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. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Większość zaburzeń ustąpiła i rzadko prowadziła do zaprzestania leczenia produktem Blincyto®. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie. 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 zaburzeń neurologicznych (takich jak drżenie, zawroty głowy, stan splątania, encefalopatia i ataksja). Wśród tych pacjentów mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia neurologicznego zawierała się w pierwszym cyklu leczenia. 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 tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto® (patrz punkt 4.2 CHPL dla Blincyto® [1]). 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 dorosłych 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 tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto® (patrz punkt 4.2 CHPL dla Blincyto® [1]).

Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków zespołu uwalniania cytokin (stopień ≥ 4 .) u pacjentów otrzymujących BLINCYTO (patrz punkt 4.8 CHPL dla Blincyto® [1]).

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogą być przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zespołu uwalniania cytokin, zalicza się: gorączkę, osłabienie, ból głowy, niedociśnienie, zwiększenie 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 włóściczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS) (np. niedociśnienie, hipalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi) (patrz punkt 4.8 CHPL dla Blincyto® [1]). U pacjentów z zespołem przesiąkania włóściczek należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Reakcje na infuzję mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.8 [1]). 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, zalecaną w punkcie 4.2 CHPL dla Blincyto® [1]. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto® (patrz punkt 4.2 CHPL dla Blincyto® [1]).

Zespół rozpadu guza

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków (stopień ≥ 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 przeciwdnawych (takich jak allopuryinol lub rasburykaza), 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 pierwszej infuzji. 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 tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto® (patrz punkt 4.2 CHPL dla Blincyto® [1]).

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 przerwania ani zaprzestania leczenia (patrz punkt 4.8 CHPL dla Blincyto® [1]).

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 tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto® (patrz punkt 4.2 CHPL dla Blincyto® [1]).

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki, zagrażające życiu lub 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 tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto® (patrz punkt 4.2 CHPL dla Blincyto® [1]).

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa 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 wieloogniskowej 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 mózgowo rdzeniowego [1].

3.1.3.1. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania blinatumomabu u kobiet w ciąży. Blinatumomab nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia blinatumomabem i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4 CHPL dla Blincyto® [1]).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy blinatumomab lub jego metabolity wydzielane są do mleka kobiecego. Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne produktu, nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. W konsekwencji, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia blinatumomabem i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących oceny wpływu stosowania blinatumomabu na płodność [1].

3.1.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią [1].

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – blinatumomab (produkt leczniczy Blincyto®) we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z prekursorowych komórek B bez chromosomu *Philadelphia* u dzieci i młodzieży, u których wystąpiła oporność, nawrót po przeszczepie lub wystąpił u nich drugi i kolejny nawrót choroby, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej jak i nazwę handlową produktu leczniczego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.01.2019 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), CADTH/pCODR (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), HAS (*Haute Autorité de Santé*), IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*).

Zidentyfikowano jeden dokument przedstawiający stanowisko Komitetu Oceniającego Zasadność Finansowania Terapii Onkologicznych (pCODR Expert Review Committee (pERC) dla produktu leczniczego Blincyto® z dnia 23 sierpnia 2017 roku, w populacji pacjentów pediatrycznych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, bez obecności chromosomu *Philadelphia* [51]. W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono żadnych informacji na ten temat.

Rekomendacja *pan Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Expert Review Committee (pERC)* [51]³

pERC rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Blincyto®, pod warunkiem poprawy wyników analizy CEA do poziomu akceptowalnego przez pERC. Leczenie blinatumomabem powinno być wdrożone jedynie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym oraz u chorych, u których brak jest widocznych cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Jeden cykl leczenia blinatumomabem wynosi 4 tygodnie, z następującą przerwą wynoszącą 2 tygodnie. U chorych, u których po dwóch pełnych cyklach leczenia blinatumomabem wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, dopuszcza się możliwość podania trzech dodatkowych cykli leczenia, tak, aby łączna liczba cykli nie przekraczała pięciu.

³ Jednostka ta jest częścią CADTH i została powołana jako niezależny organ oceniający efektywność kliniczną oraz kosztową leków onkologicznych w celu wypracowania rekomendacji których celem jest pomoc jednostkom terytorialnym oraz prowincjom w podjęciu decyzji dotyczących refundacji danego produktu leczniczego

Pomimo istniejących ograniczeń w zakresie niepewności dotyczącej efektywności klinicznej blinatumomabu (brak badań RCT), Rada biorąc pod uwagę istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną dla tej niewielkiej liczebnie populacji pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego Blincyto® w populacji dzieci i młodzieży życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek szpiku [51].

4. KOMPARATORY

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka kliniczna, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych określających standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w oparciu o zasady *Evidence Based Medicine* zidentyfikowano łącznie dwa dokumenty opisujące zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu opornej/nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej – amerykańskie wytyczne *NCCN 2018* [49], przedstawiające zalecenia terapeutyczne dla populacji ogółem oraz wytyczne *NCI 2018* [48], koncentrujące się na opisie standardów postępowania w populacji dzieci. Z analizy dostępnych wytycznych wynika, iż brak jest obecnie jednego, rekomendowanego postępowania terapeutycznego, popartego dowodami naukowymi w populacji z drugą lub kolejną wznową ALL u dzieci. Wytyczne wskazują, iż w tej grupie chorych nadal brakuje skutecznego leczenia, pozwalającego na uzyskanie długoletniego przeżycia całkowitego (OS). Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, iż w tej szczególnej populacji przeszczepienie szpiku kostnego (HSCT) stanowi jedyną opcję terapeutyczną pozwalającą na wyleczenie. Wytyczne wskazują na wysoką potrzebę wprowadzenia nowych terapii w tej szczególnej grupie chorych, z niecierpliwością oczekując wprowadzenia na rynek farmaceutyczny leczenia celowanego tj. blinatumomabu.



4.2. Charakterystyka wybranego komparatora

Wskazany przez ekspertów komparatora tj. schemat Ida-FLA ($\pm G$) jest schematem podstępowania powszechnie stosowanym najczęściej w leczeniu chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloblastic leukemia*) oraz u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną. Schemat Ida-FLA ($\pm G$) składa się z podania następujących leków idarubicyna, fludarabina oraz cytarabina, stanowiących leki cytotoksyczne wykazujące działanie antybiałaczkowe oraz stosowanego w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej czynnika stymulującego wzrost kolonii neutrofilii (GCS-F), niemającego właściwego działania przeciwbiałaczkowego, stosowanego w celu ochrony chorego przez typowymi dla ww cytostatyków działaniami niepożądanymi. Potwierdza to zarejestrowane wskazanie do leczenia dla GCS-F, mówiące, iż są one stosowane w celu skrócenia czasu trwania neutropenii oraz zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej [53]. Biorąc pod uwagę powyższe uznano, iż schematy te nie różnią się w zakresie skuteczności.

Poniżej przedstawiono charakterystyki wszystkich trzech substancji czynnych składających się na schemat Id-FLA. Nie odnaleziono danych literaturowych pozwalających na określenie dawkowania, częstości podania, długości i liczby cykli dla tego schematu w wnioskowanej populacji chorych, poproszono zatem ekspertów zajmujących się leczeniem tej grupy chorych o przedstawienie pełnej charakterystyki leczenia schematem Ida-FLA. Informacje te znajdują się w załączniku 8.2 do niniejszej analizy.

4.2.1. Idarubicyna (na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Zavedos®) [54]

Tabela 22. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Zavedos [54]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Zavedos®
Nazwa substancji czynnej	Chlorowodorek idarubicyny
Postać farmaceutyczna	Czerwonopomarańczowy proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Mechanizm działania	Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych
Wskazanie do stosowania	<p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL), określana również jako ostra białaczka szpikowa, (AML). Idarubicyny chlorowodorek wywołuje remisje zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u pacjentów z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię; ✓ Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) — jako lek drugiego rzutu. <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ostra białaczka szpikowa (AML) — w połączeniu z cytarabiną jako lek pierwszego rzutu w celu uzyskania indukcji remisji. ✓ Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) — jako lek drugiego rzutu.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci: zalecana dawka wynosi 10 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni w monoterapii.</p> <p>Powyższe zalecenia mają charakter ogólny. W celu określenia dokładnych dawek należy zapoznać się z poszczególnymi protokołami. Konieczne jest jednak dostosowanie zalecanego dawkowania do zaburzeń hematologicznych u danego pacjenta, a w przypadku leczenia skojarzonego – do</p>

Dane	Informacje
	dawk pozostałych leków cytotoksycznych. Na ogół dawkę oblicza się na podstawie całkowitej powierzchni ciała pacjenta
Sposób podawania	Zavedos® w postaci rozcieńczonego roztworu z proszku, można podawać wyłącznie dożylnie. Wlew należy wykonywać w ciągu 5 do 10 minut przez wprowadzone wcześniej cewniki do dożylnego wlewu, przez które przepływa roztwór 0,9% chlorku sodu lub 5% dekstrozy. Bezpośrednie szybkie wstrzyknięcie produktu nie jest zalecane, ze względu na ryzyko wynacznienia.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężka niewydolność wątroby, ciężka niewydolność nerek, ciężka kardiomiopatia, ciężka niewydolność mięśnia sercowego, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, ciężkie zaburzeniami rytmu serca, utrzymująca się supresją szpiku kostnego, wcześniejsze leczenie maksymalną kumulacyjną dawką idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami lub antracenodionami, karmienia piersią.
Działania niepożądane	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Bardzo często: zakażenia Zakażenia krwi i układu chłonnego: Bardzo często: małopłytkowość, ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość Zaburzenia endokrynologiczne: Bardzo często: jadłowstręt Zaburzenia serca: Często: zastoinowa niewydolność serca, bradykardia, tachykardia zatokowa, tachyarytmia, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, kardiomiopatia Zaburzenia naczyniowe: Często: krwotoki, miejscowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Zaburzenia żołądka i jelit: Bardzo często: nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) żołądka, biegunka, ból brzucha lub uczucie pieczenia Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Bardzo często; łysienie Często: wysypka, świąd, nadwrażliwość podrażnionej skóry
Kod ATC	L01D B06, Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, antracykliny
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
Numer i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Zavedos®, proszek do sporządzania roztworu 5 mg: R/2361 Zavedos® proszek do sporządzania roztworu 10 mg; R/2362 14.07.1993 oraz 04.10.2013 14254, 12.12.2007
Status refundacyjny	Refundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: 91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) – katalog chemioterapii [52]

4.2.2. Fludarabina (na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Fludarabine Teva®) [55]

Tabela 23. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Fludarabine Teva® [55]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Fludarabine Teva®

Dane	Informacje
Nazwa substancji czynnej	Fludarabiny fosforan
Postać farmaceutyczna	Przejrysty, bezbarwny lub lekko brązowawo-żółty roztwór wolny od zanieczyszczeń.
Mechanizm działania	Fosforan fludarabiny ulega szybkiej defosforylacji do 2F-ara-A, który jest wychwytywany przez komórki, a następnie w ich wnętrzu fosforylowany przez kinazę deoksycytydynową do czynnego trifosforanu 2F-ara-ATP. Wykazano, że metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę α/δ i ϵ , primazę DNA i ligazę DNA, hamując w ten sposób syntezę DNA. Ponadto dochodzi do częściowego hamowania polimerazy II RNA, co pociąga za sobą zmniejszenie syntezy białka
Wskazanie do stosowania	✓ Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (CLL, ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukaemia</i>) u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	Zaleca się podawanie fludarabiny tylko dożylnie. Zalecana dawka wynosi 25 mg fosforanu fludarabiny/m ² p.c., podawana dożylnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni w odstępach co 28-dni.
Sposób podawania	Wymaganą dawkę (wyliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta) nabiera się do strzykawki i rozcieńcza do jednorazowego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Zamiennie, wymaganą dawkę można rozcieńczyć w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i podać w infuzji przez około 30 minut.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, zaburzenia czynności nerek z kliresem kreatyniny <30 ml/min, niewyrównana niedokrwistość hemolityczna, ciąża i karmienie piersią.
Działania niepożądane	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Bardzo często: zakażenia/zakażenia oportunistyczne (w tym reaktywacja wirusa uśpionego, np. postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, półpasiec, wirus Epstein-Barr), zapalenie płuc Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): Często: zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (głównie związana z wcześniejszym, jednoczesnym lub późniejszym leczeniem środkami alkilującymi, inhibitorami topoizomerazy lub naświetlaniami Zakażenia krwi i układu chłonnego: Bardzo często: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość Zaburzenia żołądka i jelit: Bardzo często: nudności, wymioty, biegunka Często: zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: wysypka
Kod ATC	Preparaty przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01B B05
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
Numer i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14254, 12.12.2007
Status refundacyjny	Refundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: 91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) – katalog chemioterapii [52]

4.2.3. Cytarabina (na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Cytarabina Kabi®) [56]

Tabela 24. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Cytarabina Kabi® [56]

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Cytarabina Kabi®
Nazwa substancji czynnej	Cytarabina
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji. Roztwór jest klarowny i bezbarwny.
Mechanizm działania	Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksytydyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5 cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewna rola w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinazytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych.
Wskazanie do stosowania	✓ U dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji ostrych białaczek
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p>W indukcji remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:</p> <p>i) Szybkie wstrzyknięcie – zazwyczaj dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi 2 mg/kg m.c./dobę. Należy codziennie sprawdzać liczbę komórek krwi. W przypadku braku działania przeciw białaczkowego oraz widocznej toksyczności, dawkę należy zwiększyć do 4 mg/kg/dobę i utrzymywać, aż do uzyskania reakcji na leczenie, bądź pojawienia się oczywistej toksyczności.</p> <p>ii) Dawka 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę może być podawana w infuzji trwającej do 24 godzin. Po 10dniach dobową dawkę początkową może być zwiększona do 2 mg/kg m.c. z zastrzeżeniem toksyczności. Leczenie z zastosowaniem powyższej dawki można kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności.</p> <p>b) Leczenie okresowe:</p> <p>W indukcji remisji w leczeniu okresowym stosowano następujące schematy leczenia:</p> <p>1) i) Dawkę 3-5 mg/kg m.c./dobe podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni. Po 2-9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl leczenia. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności.</p>
Sposób podawania	Cytarabine Kabi może być podawana dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań) jak i podskórnie. Wstrzyknięcie podskórne jest na ogół dobrze tolerowane i może być zalecane do stosowania w terapii podtrzymującej.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na cytarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłśliwej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego) i jeśli lekarz nie stwierdzi, że taki sposób leczenia stanowi najbardziej optymistyczna alternatywę dla pacjenta, zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego
Działania niepożądane	<p>Zakażenia krwi i układu chłonnego: Często: niedokrwistość, megaloblastoza, leukopenia, trombocytopenia</p> <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Często: brak łaknienia, hiperurykemia</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego: Często: podczas stosowania dużych dawek – działania na mózg lub mózdzek z obniżeniem świadomości, dyzartria, oczopląsem</p> <p>Zaburzenia oka: Często: przemijające krwotoczne zapalenia spojówek (światłowstręt, parzący ból, zaburzenia widzenia, nasilone łzawienie), zapalenie rogówki</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit:</p>

Dane	Informacje
	<p>Często: dysfagia, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, stany zapalne lub owrzodzenia jamy ustnej i(lub) odbytu</p> <p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Często: przemijające działania na wątrobę ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych</p> <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: przemijające działania niepożądane na skórę takie jak rumień, pęcherzowe zapalenie skóry, pokrzywka, zapalenie naczyń, łysienie</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Często: zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie moczu</p>
Kod ATC	Antymetabolity, analogi pirymidyn. Kod ATC: L01B C01
Podmiot odpowiedzialny	Fresenius Kabi Oncology Plc. Lion Court, Farnham Road, Bordon Hampshire, GU35 0NF, Wielka Brytania
Numer i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20750, 14.11.2012 r.
Status refundacyjny	Refundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: 91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) – katalog chemioterapii [52]

5. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi AOTMiT [3], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

[REDACTED]

Przy czym jej definiowaniu nie bierze się pod uwagę normalizacji parametrów morfologii krwi, gdyż nie wpływa ona na kwalifikację chorego do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych. Obecnie coraz większą wagę przypisuje się ocenie odpowiedzi na leczenie na poziomie molekularnym MRD. Ocena występowania MRD, wykonana metodą cytometrii przepływowej (czułość ok. 10^{-3}), a optymalnie ilościową metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (czułość 10^{-4}), powinna stanowić standard postępowania terapeutycznego szczególnie w tej grupie chorych. Brak obecności choroby resztkowej jest niezwykle istotny biorąc pod uwagę, iż leczenie blinatumomabem jest leczeniem pomostowym. Ostatnie doniesienia naukowe wskazują, iż obecność choroby resztkowej (MRD) przed allo-HSCT stanowi niekorzystny czynnik ryzyka nawrotu i zgonu. Autorzy pracy *Lovisa 2018* [57] w ramach analizy retrospektywnej zbadali wpływ obecności MRD na wyniki odległe po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych szpiku kostnego (HSCT) u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Wykazano, iż jakakolwiek pozostałość choroby resztkowej (MRD $<1 \times 10^{-3}$ lub $\geq 1 \times 10^{-3}$) miała negatywny wpływ na uzyskiwane wyniki leczenia. Szczególnie bardzo silny wpływ choroby resztkowej obserwowano u chorych z drugą i kolejną remisją choroby [57].

Przeżycie całkowite (OS) uznawane jest, jako fundamentalny punkt końcowy mający szczególne znaczenie kliniczne w przypadku oceny terapii stosowanych w opornej lub nawrotowej postaci chorób onkologicznych. Osiągnięcie wysokich wskaźników całkowitej remisji, z jednoczesnym występowaniem odpowiedzi molekularnej MRD, umożliwia przeprowadzenie allo-HSCT, pozwalając na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego chorych i wyleczenie pacjentów.

Terapia blinatumomabem w przeciwieństwie do chemioterapii pozwala na uzyskanie wysokich wskaźników odpowiedzi molekularnej MRD, dzięki czemu możliwe jest osiągnięcie głębokiej remisji choroby, minimalizując ryzyko wznowy i zgonu. Należy, zatem oczekiwać, istotnie dłuższego przeżycia/wyleczenia chorych leczonych blinatumomabem w porównaniu z tradycyjną chemioterapią.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA[3], zaplanowane jest włączenie badań pierwotnych o najwyższej dostępnej wiarygodności.

Produkt leczniczy Blincyto® ma status leku sierocego, dlatego też z uwagi na niewielką liczebnie grupę chorych, u których brak jest obecnie jednego standardu postępowania terapeutycznego, przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego będzie znacząco utrudnione. Biorąc, pod uwagę powyższe, kryteria włączenia do przeglądu systematycznego uwzględnić będą randomizowane próby kliniczne, a w przypadku ich braku najbardziej wiarygodne dostępne badania kliniczne.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy skuteczności i bezpieczeństwa będą podlegały również:

- publikacje niespełniające kryterium włączenia np. w zakresie metodyki badania (analizy retrospektywne);
- dane z charakterystyki produktu leczniczego Blincyto®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL oraz Uppsala Monitoring Center;
- dane z Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie Leku Blincyto® (PSUR).

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Blincyto® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dzieci i młodzież od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B (BCP) bez chromosomu <i>Philadelphia</i> *, z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczym
Interwencja	Blinatumomab (BLIN) dawkowanie, sposób podania zgodnie z CHPL/PL dla Blincyto®***
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Schemat Ida-FLA (idarubicyna, fludarabina oraz cytarabina);*** • Brak komparatora;
Wyniki	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS); <ul style="list-style-type: none"> • Remisja choroby (w tym CR, PR); • Odpowiedź molekularna MRD; <p>Przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego;</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE prowadzące do zgonu; • Przerwanie udziału w badaniu/ leczeniu; • Ciężkie oraz poważne działania niepożądane; • Poszczególne zdarzenia niepożądane
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotne badania z randomizacją (RCT); • Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną (nRCT); • Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacja w języku polskim lub angielskim; • Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji oraz w formie streszczenia/ posteru konferencyjnego

*) dla ramienia blinatumomabu dopuszczono możliwość włączenia badań klinicznych, w przypadku gdy zdecydowana większość chorych pozbawiona była genu BCR-ABL i lub chromosomu Ph, w przypadku badań dla komparatora, dopuszczono możliwość złączenia kryteriów włączenia w zakresie statusu chromosomu *Philadelphia*, jedynie w przypadku gdy nie raportowano tych informacji mając na uwadze dane epidemiologiczne wskazujące, że częstość występowania genu BCR-ABL1 w populacji BCP-ALL dotyczy jedynie 2-4% przypadków; **) w programie lekowym założono podanie maksymalnie dwóch cykli terapii blinatumomabem w celu indukcji remisji; ***) ze względu na fakt, że Ida-FLA nie jest schematem powszechnie stosowanym w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci nie dookreślono dawkowania, sposobu i częstotliwości podawania jak również ilości cykli leczenia tym schematem, ponadto, w przypadku brak badań oceniających efektywność Ida-FLA dopuszczono możliwość włączenia badań dla schematu pokrewnego tj. Ida-FLAG, uzasadnienie takiego postępowania przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (komparator)

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r.

Tabela 26. Aktualny status finansowania substancji czynnych (idarubicyna, fludarabina, cytarabina) – schemat Ida-FLA [52]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fioł.po 5 ml		1022.0,	410,40	416,09	416,09	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0
			Idarubicinum						
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fioł.po 10 ml		1022.0,	739,47	776,44	776,44	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0
			Idarubicinum						
Chlorowodorek idarubicyny	Fludarabine Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fioł.po 2 ml	1017.1,	135,00	141,75	141,75	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0
			Fludarabinum inj						
Fludarabine Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do	1 fioł.po 2 ml		1017.1,	135,00	141,75	141,75	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0
			Fludarabinum inj						

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml								
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0
Cytarabina	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z proszkiem	1011.1, Cytarabinum	83,16	87,32	87,32	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z pros. + 1 amp.z rozp	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	1011.1, Cytarabinum	41,77	43,86	43,86	C.91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	bezpłatny	0

9. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Blincyto®. Materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
[Redacted]
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
4. 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 <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> [dostęp: 08.12.2018]
5. Decyzja Wykonawcza Komisji z dnia 23.08.2018 r. w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego decyzją C(2018)3953(final) dla "Blincyto-Blinatumomab" sierociego produktu leczniczego stosowanego u ludzi, Komisja europejska, Bruksela, dn. 23.08.2018 r. C(2018) 5706 (final)
6. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu309650>
7. Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. Krzakowski M, Warzocha K. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Tom 2, str. 813-822. Gdańsk 2013. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_książka_2_NUC_ostre_bialaczki.pdf
8. Hołowiecki J. Białaczki ostre. Gajewski P (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
9. Hołowiecki J Giebel S. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne: Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Tom 2, s. 640-652. Gdańsk 2012
10. Styczyński J, Gil L. Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. Acta Haematologica Polonica, 2006, 37, 2, str. 185-201
11. Kowalczyk J, Ostra białaczka limfoblastyczna: Krzakowski M red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica 2011
12. Kowalczyk JR, Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
13. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista_chor-b_rzadkich_w_porz-dku_alfabetycznym.pdf
14. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: styczeń 2019 r.]
15. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in 5- and 10-year survival after diagnosis with childhood hematologic malignancies in the United States, 1990-2004. J Natl Cancer Inst. 2008 Sep 17;100(18):1301-9.
[Redacted]
18. Krawczyk-Kuliś M, Kyrz-Krzemień S. Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Acta Haematologica Polonica 2010, 41, nr 3, str. 395-402
19. Kowalczyk J., Balwierz W., Szczepański T., Matysiak M, Młynarski W i wsp. Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci, Przegląd Pediatryczny II 2018 r vol. 47 no.2: 6-13.
20. Piątkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, Znaczenie badania minimalnej choroby resztkowej w nowoczesnym leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 2, 103–107.
21. Mały E, Przyborska M, Derwich K, Zmiany cytogenetyczne a pozostałe czynniki prognostyczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną – badanie jednośrodkowe, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, nr 3, str. 507–512

22. Giebel, S. (2015). Ostra białaczka limfoblastyczna—leczenie postaci nawrotowych i opornych. *Acta Haematologica Polonica*, 46(2), 118-120.
23. D. Hoelzer, R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, J. M. Ribera and C. Buske, *Acute Lymphoblastic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v69-v82*
24. Conter, V., Rizzari, C., Sala, A., Chiesa, R., Citterio, M. & Biondi, A. 2004. Acute lymphoblastic leukemia. *Orphanet Encyclopedia*, 14, 1-13.
25. Hunger, S. P., Lu, X., Devidas, M., Camitta, B. M., Gaynon, P. S., Winick, N. J., Reaman, G. H. & Carroll, W. L. 2012. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 1663-1669.
26. Schrappe, M., Reiter, A., Ludwig, W. D., Harbott, J., Zimmermann, M., Hiddemann, W., Niemeier, C., Henze, G., Feldges, A., Zintl, F., Kornhuber, B., Ritter, J., Welte, K., Gadner, H., Riehm, H. & St, G.-A.-S. A.-B. 2000. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood*, 95, 3310-3322.
27. Nguyen, K., Devidas, M., Cheng, S. C., La, M., Raetz, E. A., Carroll, W. L., Winick, N. J., Hunger, S. P., Gaynon, P. S., Loh, M. L. & Children's Oncology, G. 2008. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*, 22, 2142-50.
28. Balduzzi, A., Valsecchi, M. G., Uderzo, C., De Lorenzo, P., Klingebiel, T., Peters, C., Sary, J., Felice, M. S., Magyarosy, E. & Conter, V. 2005. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *The Lancet*, 366, 635-642.
29. Peters, C., Schrappe, M., Von Stackelberg, A., Schrauder, A., Bader, P., Ebell, W., Lang, P., Sykora, K.-W., Schrum, J. & Kremens, B. 2015. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors—The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 1265-1274.
30. Ko, R. H., Ji, L., Barnette, P., Bostrom, B., Hutchinson, R., Raetz, E., Seibel, N. L., Twist, C. J., Eckroth, E., Spoto, R., Gaynon, P. S. & Loh, M. L. 2010. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*, 28, 648-54
31. Reismüller et al., 2013. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol*.
32. von Stackelberg A, Völzke E, Kühl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G, Henze G, Tallen G; ALL-REZ BFM Study Group. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):90-7.
33. Mcneer, J. L., Bleyer, A., Conter, V. & Stock, W. 2017. Acute lymphoblastic leukemia. *Cancer in Adolescents and Young Adults*. Springer.
34. Krzakowski red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PTOK 2011, rozdział Górczyńska E, Chybicka A, Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. *Via Medica, Gdańsk*, 295-356.
35. Badowska W, 2008. Analiza nawrotów u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. *Współczesna Onkologia*, vol. 12;9 (410-414).
36. Styczyński, J., & Haus, O. (2006). Cytogenetyka i oporność in vitro na cytostatyki w ostrych białaczkach u dzieci i dorosłych Cytogenetics and in vitro drug resistance of acute leukemia in children and adults. *Postępy Hig Med Dosw.(online)*, 60, 527-537.
37. Leukemia and lymphoma society. 2018. <http://www.lls.org/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia/treatment/relapsed-and-refractory> [dostęp: grudzień 2018]
38. Katz, A. J., Chia, V. M., Schoonen, W. M., & Kelsh, M. A. (2015). Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes & Control*, 26(11), 1627-1642.
39. Jatzak-Gaca A, Styczyński J, Kołtan A, Dębski R, Pogorzała M, Wysocki M. Analiza czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci leczonych w regionie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010. *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVI, nr 9, 2013.
40. Cooper SL, Brown PA (2015) Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 62 (1): 61-73.

41. Wieczerek K, Krzyżanowski D. Wybrane aspekty psychologiczne jakości życia dzieci chorych na nowotwory krwi. *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne*.2011, 1, 2, 129–134.
42. Cepuch G, Dębska G, Borczuch E. Lęk i jakość życia młodzieży z białaczką i chłoniakami – doniesienie wstępne. *Psychoonkologia* 2010, 2: 48–54
43. Mess E, Wójcik D, Niedzielska E, Szmyd K, Doroszko A, Tokarczyk A. 2005. Ocena jakości życia dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. *Onkologia Polska*, 8 (3), 162-165.
44. Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, Carroll WL, Breitfeld PP, Forman SJ, Larson RA, Lee SJ, Murphy SB, O'Brien S, Radich J, Scher NS, Smith FO, Stone RM, Tallman MS, End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1810-6
45. Krzakowski R red., *Onkologia Kliniczna*, wydanie II rozszerzone, tom II, Brogis, Warszawa 2006
46. Dupuis, L., Lu, X., Mitchell, H., Sung, L., Devidas, M., Mattano, L., Carroll, W., Winick, N., Hunger, S., Maloney, K. and Kadan-Lottick, N. (2016). Anxiety, pain, and nausea during the treatment of standard-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective, longitudinal study from the Children's Oncology Group. *Cancer*, 122(7), pp.1116-1125.
47. Wachowiak, J., Balwierz, W., Chybicka, A., Drabko, K., Gorkczyńska, E., Goździk, J., ... & Styczyński, J. (2014). Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży–rekomendacje Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych–2014. *Acta Haematologica Polonica*, 45(4), 301-312.
48. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version was originally published by the National Cancer Institute." November 2018 <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq> [dostęp: styczeń 2019 r]
49. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 1.2018https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf[dostęp: grudzień 2018]
50. [REDACTED]
51. pERC Expert Review Committee - Final Recommendation for Blincyto® https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_rec.pdf
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.
53. Charakterystyka Produktu Leczniczego Filgrastim HEXAL https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160630135395/anx_135395_pl.pdf
54. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zavedos (idarubicyna): <http://chpl.com.pl/#detail=2986978!7575> [dostęp: grudzień 2018]
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludarabine Teva: http://chpl.com.pl/data_files/2011-09-02_fludarabine_teva_con_spc_var_11_clean.pdf [dostęp: grudzień 2018]
56. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cytarabina Kabi (cytarabina): <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=28978-c> [dostęp: grudzień 2018]
57. Lovisa F, Zecca M, Rossi B, Campeggio M, Magrin E, Giarin E, Buldini B, Songia S, Cazzaniga G, Mina T, Acquafredda G, Quarello P, Locatelli F, Fagioli F, Basso G. Pre- and post-transplant minimal residual disease predicts relapse occurrence in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2018 Mar;180(5):680-693.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Częstość występowania poszczególnych rodzajów immunofenotypu białaczkowego w zależności od wieku [10]....	9
Tabela 2. Klasyfikacja mechanizmów oporności na cytostatyki [36]	17
Tabela 3. Rokownicze znaczenie zmian cytogenetycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej [36].....	18
Tabela 4. Częstość występowania zmian cytogenetycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej z prekursorowych komórek B u dzieci [36]	18
Tabela 5. Rozpoznanie i określenie miejsca wznowy [34]	18
Tabela 6. Podział pierwszego nawrotu ALL u dzieci w zależności od czasu wystąpienia [34].....	19
Tabela 7. Określenie grup leczniczych S1–S4	19
Tabela 8. Współczynniki zapadalności na ALL w podziale na grupy wiekowe – wg. Styczyński 2006 [7]	21
Tabela 9. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne (ICD-91) w Polsce w latach 2010-2015, w populacji chłopców [14]	21
Tabela 10. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne (ICD-91) w Polsce w latach 2010-2015, w populacji dziewczynek [14]	22
Tabela 11. Liczba zgonów na białaczki limfatyczne (ICD-91) w Polsce w latach 2010-2015, w populacji chłopców [14]	22
Tabela 12. Liczba zgonów na białaczki limfatyczne (ICD-91) w Polsce w latach 2010-2015, w populacji dziewczynek [14]	23
Tabela 13. Liczebność populacji dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z BCP-ALL Ph- i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym allo-HSCT	24
Tabela 14. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych i typ dawcy u dzieci i młodzieży w I remisji ostrej białaczki limfoblastycznej z grupy wysokiego ryzyka według programu ALL-IC BFM 2009 AIEOP-BFM 2009 oraz EsPhALL [47]	29
Tabela 15. Kwalifikacja do grup rokowniczych dzieci i młodzieży ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej leczonej według programu IntReALL 2010 [47]	30
Tabela 16. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z ALL w $\geq CR2$ wg programu IntReALL 2010 [47]	31
Tabela 17. Schemat protokołu kłofarabina/etopozyd/cyklofosfamid (CEC) [34]	32
Tabela 18. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu opornej/nawrotowej białaczki limfoblastycznej	34
Tabela 19. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w celu określenia standardu postępowania w leczeniu opornej/nawrotowej B-ALL w Polsce [50]	37
Tabela 20. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Blincyto®(blinatumomab) [1]	38
Tabela 21. Schemat dawkowania blinatumomabu zgodnie z CHPL [1]	40
Tabela 22. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Zavedos [54]	47
Tabela 23. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Fludarabine Teva® [55]	48
Tabela 24. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Cytarabina Kabi® [56]	50
Tabela 25. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	55
Tabela 26. Aktualny status finansowania substancji czynnych (idarubicyna, fludarabina, cytarabina) – schemat Ida-FLA [52]	56
Tabela 27. Program lekowy „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)” [2]	58
Tabela 28. Aktualny schemat leczenia Ida-FLA – opinia ekspertów	60