

Analiza problemu decyzyjnego dla
produktu leczniczego
Blincyto[®] (blinatumomab)
w leczeniu dorosłych chorych na
ostrą białaczkę limfoblastyczną
z komórek prekursorowych
limfocytów B bez obecności genu
BCR-ABL i/lub chromosomu
Philadelphia i z ekspresją antygenu
CD19, w pierwszej lub drugiej
całkowitej remisji ze stwierdzoną
minimalną chorobą resztkową
(ang. *minimal residual disease*,
MRD) większą lub równą 0,1%

Institut Arcana
ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, lipiec 2019 r.

© Copyright by Institut Arcana Sp. z o.o



SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów	5
Analiza problemu decyzyjnego – cel, kryteria, schemat PICOS.....	7
1. Problem zdrowotny.....	8
1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	8
1.2. Etiologia i patogeneza	8
1.3. Rozpoznanie	9
1.3.1. Badania ukierunkowane na ustalenie rozpoznania ALL.....	9
1.3.2. Ocena zaawansowania choroby	11
1.3.3. Ocena stanu klinicznego przed rozpoczęciem terapii.....	11
1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie.....	11
1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	21
[REDAKTURA]	21
1.6. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby medyczne	23
1.7. Aktualne postępowanie medyczne	23
1.7.1. Leczenie	23
[REDAKTURA]	23
[REDAKTURA]	23
1.7.3. Zagraniczne wytyczne leczenia ALL ze szczególnym uwzględnieniem postępowania w minimalnej chorobie resztkowej.....	27
2. Interwencja	30
2.1. Informacje o ocenianej interwencji.....	31
2.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania	31
2.1.2. Właściwości farmakodynamiczne.....	31
2.1.3. Mechanizm działania	31
2.1.4. Wskazania do stosowania.....	32
2.1.5. Dawkowanie i sposób podania	32
2.1.6. Szczególne grupy pacjentów	35
2.1.7. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania.....	36
2.1.8. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	39
2.1.9. Przeciwwskazania	40

2.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	40
3. Komparator	42
3.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	42
4. Efekty zdrowotne	44
5. Rodzaj i jakość dowodów	45
Podsumowanie APD – schemat PICO(S)	46
6. Piśmiennictwo	47
7. Spis tabel	51
8. Załączniki	52
.....	52

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.	Ul. Puławska 145 02-715 Warszawa
---------------	----------------------------------	-------------------------------------

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	Lipiec 2019 r.
--------------------------	----------------

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

EKSPERCI KLINICZNI

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AHS	Alberta Provincial Hematology
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
allo-HSCT	llogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AWMSG	Walijska Agencja HTA (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BLINA	Blinatumomab
CADTH/pCODR	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowia (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CR	Całkowita remisja choroby (ang. <i>complete response</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EBMT	Grupa Robocza Ostrej Białaczki Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Krwi i Szpiku
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>Event free survival</i>)
EGIL	Klasyfikacja immunologiczna ALL (ang. <i>European Group for Immunological Classification of Leukemia</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ES	Metoda pustych pól (ang. <i>Empty Spaces</i>) do monitorowania MRD
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
HAS	Francuski odpowiednik AOTMiT, dokonujący oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych na terapię Francji fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HR	Grupa ryzyka wysokiego (ang. <i>high risk</i>)
HRQL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (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	Niemiecki odpowiednik AOTMiT, Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (ang. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LFS	Długotrwałe przeżycie wolne od choroby (ang. <i>leukemia-free survival</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MRD+	Podgrupa pacjentów, u których stwierdzono chorobę resztkową
MRD-	Podgrupa pacjentów, u których nie stwierdzono choroby resztkowej
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych wydająca wytyczne leczenia na terenie Stanów Zjednoczonych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI	Narodowy Instytut Raka, wydający rekomendacje dot. leczenia w Stanach Zjednoczonych (ang. <i>National Cancer Institute</i>)

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%

NICE	Brytyjski odpowiednik AOTMiT, Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
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>)
PLRG	Polska Grupa Badawcza Chłoniaków
Pre B-ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B (ang. <i>precursor B ALL</i>)
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii działający na terenie Australii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Q	Metoda kwadrans do monitorowania MRD
RFS	Przeżycie wolne od nawrotów (ang. <i>relapse-free survival</i>)
RI	Wskaźnik wznowy choroby (ang. <i>relapse index</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SEER	program <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SR	Grupa ryzyka standardowego (ang. <i>standard risk</i>)
TBI	Napromieniania całego ciała (ang. <i>total body irradiation</i>)
UE	Unia Europejska
USG	Ultrasonografia

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – CEL, KRYTERIA, SCHEMAT PICOS

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 dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową” [2]. Substancją czynną wnioskowanego produktu jest blinatumomab, zaś wnioskowanym wskazaniem: leczenie dorosłych chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) większą lub równą 0,1%.

Blincyto® posiada status leku sierocego, stosowanego w chorobach rzadkich, (numer decyzji EU/3/09/650; EMEA/OD/029/09) nadany decyzją Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) w dniu 24 lipca 2009 roku, we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej [6]. Dnia 18 stycznia 2019 roku zatwierdzone zostało wskazanie „monoterapia w leczeniu osób dorosłych z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%”, które zawiera się we wskazaniu „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej” [63]. Europejska Agencja ds. Leków EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Blincyto® przewyższają ryzyko i zaleciła jego dopuszczenie do stosowania na terenie Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu.

Blincyto® jest pierwszym na świecie lekiem dopuszczonym do stosowania we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) większą lub równą 0,1%.

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy **Blincyto® (blinatumomab)**, dla którego zostaną opracowane analizy HTA, miałby być finansowany w ramach Programu Lekowego, w populacji pacjentów dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Blincyto®, lek ten jest wskazany do stosowania w monoterapii osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) większą lub równą 0,1% [1].

W kryteriach włączenia, w projekcie Programu Lekowego, wskazano, że populację docelową stanowią dorośli z ALL, bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia*. Należy zaznaczyć, że test na obecność BCR-ABL jest przeprowadzany, aby wykluczyć obecność ALL z obecnością chromosomu *Philadelphia*.

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).

1. PROBLEM ZDROWOTNY

1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego

Białaczka to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego, w której stwierdza się komórki nowotworowe we krwi i w szpiku. To choroba niejednorodna. Wyróżnia się wiele postaci morfologicznych, immunologicznych i genetycznych. W zależności od tego, która linia hematopoety ulega rozrostowi, dzieli się je na białaczki szpikowe i limfocytowe. Cechą charakterystyczną wszystkich białaczek jest proliferacja komórek, które nie dojrzewają („zamrożenie” na odpowiednim etapie dojrzewania). Białaczka to złośliwa, postępująca choroba spowodowana niekontrolowanym namnażaniem niedojrzałych lub nieprawidłowych komórek krwi przez szpik kostny oraz inne narządy krwiotwórcze. Rozróżnia się białaczki ostre lub przewlekłe [7, 8]. W normalnych warunkach, prawidłowe limfocyty wytwarzane są w szpiku kostnym w sposób podlegający ścisłej kontroli. U chorego na ostrą białaczkę limfoblastyczną (C91.0 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD 10) dochodzi do produkcji dużej liczby nieprawidłowych, niedojrzałych limfocytów, określanych mianem limfoblastów. Niedojrzałe komórki nie są zdolne spełniać swoich funkcji. Z drugiej strony, szybko powiększający się naciek limfoblastów w szpiku kostnym uniemożliwia efektywną produkcję innych ważnych komórek krwi, w tym krwinek czerwonych czy innych rodzajów białych krwinek (min. neutrofilii) i płytek krwi [10]. Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) określane są mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi. W przypadku linii limfocytów B miejscem dojrzewania jest szpik kostny [9]. Do klasyfikacji białaczek limfoblastycznych stosuje się klasyfikację immunofenotypową *European Group for Immunological Classification of Leukemia* (EGIL), wyróżniającą w ramach obu linii różne stadia różnicowania oraz klasyfikację WHO, opartą na cechach genetyczno-molekularnych. Wyróżnia się ALL z linii limfocytów B i limfocytów T, a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych. Wyróżnia się podtyp ALL Ph (+) z obecnością translokacji (9;22), zwanej chromosomem *Philadelphia*, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy zaś określane są jako ALL Ph (-) [9, 11].

Wśród osób dorosłych za większość przypadków wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej odpowiedzialne są limfocyty B (75-85%). Do powierzchniowych antygenów różnicowania wykorzystywanych w diagnostyce białaczek u ludzi, w odniesieniu do limfocytów B należą antygeny CD19, CD20, CD22, CD24 i CD79a. ALL z komórek B klasyfikuje się ze względu na stopień dojrzałości limfocytów. W związku z tym wyróżnia się ostrą białaczkę limfoblastyczną pochodzącą od niedojrzałych komórek prekursorowych B oraz dojrzałych limfocytów B. U osób dorosłych najczęściej występują ALL wywodzące się z komórek B-prekursorowych (90-95%) [8, 13, 14].

1.2. Etiologia i patogeneza

Limfoblasty występują w szpiku osób zdrowych, jednak ich liczba nie przekracza 5%. W prawidłowym szpiku ulegają one przekształceniu w dojrzałe komórki układu odpornościowego zwane limfocytami. W przypadku ALL w limfoblastach dochodzi do zmian genetycznych (mutacji), które sprawiają, że komórki te nie mogą dojrzeć, lecz namnażają się nadmiernie i gromadzą się w szpiku oraz w innych narządach. Mutacje dotyczą genów, tj. fragmentów chromosomów, w których zakodowane są informacje dotyczące funkcjonowania komórek organizmu. Za pomocą skomplikowanych metod laboratoryjnych, w niektórych przypadkach udaje się wykryć geny, które uległy mutacji. Wiedza ta jest wykorzystywana przy określaniu podtypów ALL oraz przy planowaniu leczenia [20].

Przyczyny, które prowadzą do powstania mutacji u konkretnych pacjentów pozostają najczęściej nieznane. Tylko w nielicznych przypadkach udaje się ustalić obecność czynników, co do których wiadomo, że mogą powodować mutacje prowadzące do rozwoju ALL [20].

Uważa się, że powstanie ALL jest wynikiem działania różnych czynników genetycznych i środowiskowych [10].

Czynniki genetyczne to różnego rodzaju zmiany w materiale genetycznym młodych form limfocytów, które powodują ich zaburzenia rozwojowe i zwiększoną łatwość do proliferacji. Są to rearanżacje genów, translokacje genów i ich mutacje. Ponadto w pewnej grupie wrodzonych chorób genetycznych istnieje zwiększona częstość wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej, m.in. zespół Downa, zespół Blooma, nerwiakowłókniakowatość [10].

Czynniki środowiskowe to działanie dużych lub powtarzających się dawek promieniowania jonizującego, związki chemiczne (związki fosforoorganiczne, farby, rozpuszczalniki) [10].

1.3. Rozpoznanie

Zwykle dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek B-prekursorowych, bez chromosomu Philadelphia, rozpoznaje się między 36. a 39. rokiem życia. U większości chorych do rozpoznania dochodzi w czasie pierwszych kilku tygodni od momentu wystąpienia objawów. Ze względu na agresywny przebieg choroby, rozpoznanie wiąże się z koniecznością podjęcia natychmiastowego leczenia [8, 13, 54, 55].

1.3.1. Badania ukierunkowane na ustalenie rozpoznania ALL

Tak jak w przypadku wszystkich innych chorób, pierwszym etapem rozpoznania ALL jest przeprowadzenie wywiadu z pacjentem oraz badanie lekarskie, ukierunkowane na przedstawione powyżej objawy. Ostateczne rozpoznanie ALL wymaga przeprowadzenia szeregu dodatkowych badań. Podejrzanie ostrej białaczki limfoblastycznej opiera się na danych z wywiadu, badania lekarskiego. Należą do nich: badanie morfologii krwi z rozmazem, biopsja aspiracyjna szpiku (zwana mielogramem) i punkcja łądźwiowa [10, 20].

Podstawą wstępnego rozpoznania ALL jest zazwyczaj cytomorfologiczne badanie krwi oraz szpiku, a następnie badania immunofenotypowe i genetyczno-molekularne, przy czym szczególne znaczenie mają:

- dokładne badanie immunofenotypu komórek białaczki i obecności chromosomu Ph (BCR/ABL),
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną, immunofenotypową i genetyczno-molekularną,
- określenie przynależności do grup ryzyka przy rozpoznaniu i ponownie po indukcji oraz po konsolidacji na podstawie badania minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD) [11].

Morfologia krwi obwodowej

Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej są najczęstszym powodem podejrzenia ALL. Potwierdzenie diagnozy uzyskujemy poprzez wykonanie mielogramu i stwierdzenie nacieku szpiku. Diagnostycznie istotne jest wykazanie powyżej 20%, a wg niektórych powyżej 25% nacieku komórkami nowotworowymi. W przypadkach ALL z linii B mogą występować postaci aleukemiczne z mniejszym niż 20% odsetkiem limfoblastów w szpiku. Wówczas rozpoznanie ALL opiera się na potwierdzeniu klonalnego charakteru rozrostu, co można udokumentować za pomocą badania immunofenotypowego z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Badanie cytometryczne umożliwia ponadto określenie podtypu immunologicznego choroby oraz identyfikację aberrantnych fenotypów służących do monitorowania stanu minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD) w toku leczenia. Wynik badania fenotypowego pozwala na postawienie rozpoznania ALL,

różnicowanie linii B od T (T/NK), różnicowanie ALL z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukemia*, AML), przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL), z innymi schorzeniami rozrostowymi układu krwiotwórczego, a także z postaciami białaczkowymi chłoniaków. W standardach diagnostyki immunofenotypowej, określono tzw. panele antygenów przydatnych w diagnostyce białaczek. Dla rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej B komórkowej zalecane jest wykonanie oznaczeń antygenów: CD19, CD 79a, CD 22 cytoplazmatyczny i błonowy, CD10, CD22, CD24, CD 34, Pax-5, TdT. W przypadkach ALL możliwa jest koekspresja antygenów występujących w ostrej białaczce szpikowej, CD13 i CD33. Natomiast stwierdzenie obecności mieloperoksydazy w komórkach blastycznych wyklucza rozpoznanie ALL [9, 10, 19].

Określenie podtypu immunologicznego stanowi uznany element strategii terapeutycznej. Pomimo mnogości podtypów, praktyczne znaczenie mają jedynie podtypy ALL: z linii B- oraz T. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację immunologiczną ALL ze względu na podtypy [9].

Tabela 1. Klasyfikacja fenotypowa [9]

Podtyp	Cecha fenotypowa
ALL z komórek B	CD19+ i CD79a+ i/lub cyCD22+
· pro-B	CD10–
· common	CD10+ cylg–
· pre-B	cylg+ slg–
ALL z komórek T	cyCD3+ i CD7+
· pro-T	CD2– CD5– sCD3– CD1a–
· pre-T	CD2+ i/lub CD5+
· korowy T	CD1a+
· dojrzały T	sCD3+ CD1a

W wyniku badania krwi stwierdzić można znaczną leukocytozę (podniesienie poziomu wszystkich białych krwinek) lub leukopenię (ich obniżenie), neutropenię (obniżenie poziomu neutrofilii), niedokrwistość i zmniejszoną liczbę płytek krwi (trombocytopenię) czy obecność komórek blastycznych w rozmazie. Rzadziej łączna liczba leukocytów mieści się w granicach normy lub jest obniżona (postać aleukemiczna). Często stwierdza się zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) we krwi [9, 10, 19].

Badanie szpiku kostnego

Do postawienia diagnozy ostrej białaczki limfoblastycznej konieczne jest badanie szpiku kostnego, który pobiera się drogą biopsji aspiracyjnej (mielogram). Badanie polega na nakłuciu igłą punkcyjną w znieczuleniu miejscowym kości (zwykle mostka lub kolca tylnego kości biodrowej) i pobraniu kilku mililitrów szpiku. Dodatkowo z pobranego szpiku wykonuje się wysokospecjalistyczne badania laboratoryjne (cytochemiczne, immunofenotypowe, biomolekularne, cytogenetyczne), pozwalające ustalić podtyp ALL i zaplanować najbardziej odpowiednie dla danego pacjenta leczenie. W badaniu genetycznym (cytogenetycznym i molekularnym) poszukuje się nieprawidłowości w DNA limfoblastów, które pomagają w dalszej klasyfikacji choroby (identyfikacja specyficznych podtypów) i są czynnikami rokowniczymi. Obowiązkowo wykonuje się badanie w kierunku obecności transkryptu genu fuzyjnego BCR-ABL, aby wykluczyć obecność ALL z obecnością chromosomu Philadelphia. Punkcja lędźwiowa zaś polega na nakłuciu pleców w obszarze lędźwiowym kręgosłupa. Igłę

wprowadza się pomiędzy dwoma kręgami celem pobrania kilku mililitrów płynu mózgowo-rdzeniowego (płynu otaczającego mózg i rdzeń kręgowy). Badanie tego płynu pozwala na określenie czy centralny układ nerwowy jest zajęty procesem chorobowym. Bezpośrednio po pobraniu płynu wstrzykuje się w to miejsce leki cytostatyczne (chemioterapeutyki). Jeżeli stwierdzi się obecność limfoblastów w płynie mózgowo-rdzeniowym, podanie chemioterapii ma charakter leczniczy i musi być wielokrotnie powtarzane. Jeśli nie stwierdzi się komórek białaczkowych w płynie – leczenie ma charakter profilaktyczny i kolejne punkcje lędźwiowe z podaniem chemioterapeutyków mogą być wykonywane rzadziej. Objawem ubocznym punkcji lędźwiowej mogą być bóle głowy, utrzymujące się nawet do kilku dni po nakłuciu. Zwykle jednak ustępują one po podaniu leków przeciwbólowych [9, 10, 20].

Po ustaleniu rozpoznania wykonuje się badania pozwalające na ocenę stanu pacjenta i funkcji poszczególnych układów, a także poszukuje się ewentualnych ognisk infekcji. Niedoleczony ząb lub bezobjawowa infekcja dróg moczowych może w trakcie chemioterapii stanowić zagrożenie życia pacjenta. W celu uzupełnienia informacji o stanie pacjenta często wymagane jest wykonanie badań obrazowych, aby dokładnie ocenić zaawansowanie choroby [10].

1.3.2. Ocena zaawansowania choroby

Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do wykonania przy ocenie zaawansowania choroby to:

- zdjęcie RTG klatki piersiowej – nieprawidłowości w badaniu: poszerzenie cienia śródpiersia,
- badanie USG jamy brzusznej (przy stwierdzeniu nieprawidłowości celowe wykonanie tomografii komputerowej) – nieprawidłowości w badaniu: splenomegalia, hepatomegalia, limfadenopatia brzuszna (przy stwierdzeniu nieprawidłowości celowe wykonanie tomografii komputerowej),
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną (przy występowaniu objawów neurologicznych celowe uzupełnienie o badanie obrazowe mózgu z użyciem jądrowego rezonansu magnetycznego) – nieprawidłowości w badaniu: pleocytoza z obecnością komórek blastycznych [9].

1.3.3. Ocena stanu klinicznego przed rozpoczęciem terapii

Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do wykonania przy ocenie stanu klinicznego chorych na ALL to:

- badania biochemiczne krwi: próby wątrobowe, kreatynina, elektrolity, dehydrogenaza mleczanowa,
- badania układu krzepnięcia,
- grupa krwi,
- badania wirusologiczne: antygen HBs, przeciwciała anty-HCV, przeciwciała anty-HIV,
- badanie EKG [9].

1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne rozwijają się w przeciągu kilku tygodni i nieleczona doprowadza do śmierci chorego w ciągu kilku dni lub tygodni, dlatego ważne jest szybkie rozpoznanie w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia. Objawy ostrej białaczki limfoblastycznej nie są charakterystyczne. W zaawansowanych przypadkach obraz kliniczny może być zdominowany przez powikłania infekcyjne (z sepsą włącznie), krwotoczne czy neurologiczne. U chorych z ALL

szczególnie często (ok. 50% przypadków) występuje powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony, częste (do 25%) są również bóle kostne [8, 9, 10].

Objawy wynikające z nieprawidłowej produkcji krwinek: PL

- niedokrwistość (osłabienie, zmniejszona tolerancja wysiłku, zaburzenia koncentracji, duszność, bledność powłok, przyspieszony rytm serca, bóle zamostkowe),
- małopłytkowość (skaza krwotoczna małopłytkowa, krwawienia z dziąseł i nosa, wybroczyny na skórze; rzadziej krwawienia z przewodu pokarmowego, dróg moczowych lub dróg rodnych);
- neutropenia (zakażenia, obniżenie odporności powodujące infekcje - ciężka angina, zapalenie płuc, opryszczka i inne) [7, 10].

Występują **objawy ogólne**, może wystąpić osłabienie i ból, który wynika z szybko powiększających się węzłów chłonnych, wątroby, śledziony. Duża masa guza (wysoka leukocytoza, znaczne powiększenie węzłów chłonnych, śledziony i/lub wątroby), zależna od nasilonej proliferacji komórek nowotworowych może prowadzić do apoptozy (naturalnej śmierci komórek białaczkowych) i wzrostu stężenia kwasu moczowego (hiperurikemia). Hiperurikemia może stać się przyczyną ostrej niewydolności nerek. Czasami jednymi z pierwszych objawów są objawy neurologiczne, np. porażenie nerwów czaszkowych, bóle głowy, zaburzenia świadomości, które są spowodowane naciekiem opon mózgowo-rdzeniowych, rzadziej naciekiem mózgu. U chorych z powiększonymi węzłami chłonnymi, z powiększeniem śledziony i/lub wątroby, lub przy obecności objawów ogólnych konieczne jest jak najszybsze badanie morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu w mikroskopie świetlnym, co pozwoli na wykrycie komórek nowotworowych (limfoblastów) [7].

Typowe objawy występujące przy ostrej białaczce limfoblastycznej obejmują:

- **objawy ogólne**, tzn. objawy oznaczające ogólne pogorszenie samopoczucia. Należą do nich:
 - męczliwość (astenia), będąca skutkiem niedokrwistości, tzn. zmniejszenia liczby krwinek czerwonych we krwi,
 - utrata apetytu (anoreksja),
 - zmniejszenie masy ciała,
 - gorączka – obserwowana u połowy pacjentów z ALL, może być objawem samej białaczki lub też towarzyszących zakażeń występujących w związku ze zmniejszeniem liczby prawidłowych krwinek białych,
 - poty,
 - bóle kostno-stawowe – występują u 1/3 pacjentów, częściej u dzieci [20],
- **objawy wynikające z nadmiernego gromadzenia limfoblastów w szpiku:**
 - krwawienia: wynikające z mniejszego wytwarzania płytek krwi w szpiku i, co za tym idzie, mniejszej ich liczby we krwi. Krwawienia zazwyczaj nie są nasilone. Często mają charakter wybroczyn, tj. drobnych wylewów, widocznych jako czerwone kropki/plamki na skórze i w jamie ustnej,
 - zakażenia: wynikają z mniejszej liczby prawidłowych krwinek białych. Mogą dotyczyć dowolnego narządu lub całego organizmu (np. zapalenie płuc, zapalenie dróg moczowych, zapalenie gardła) i niezależnie od lokalizacji objawiają się najczęściej gorączką,
 - niedokrwistość (anemia): wynikająca z mniejszego wytwarzania krwinek czerwonych w szpiku i mniejszej ich liczby we krwi [20],
- **objawy wynikające z nadmiernego gromadzenia limfoblastów w innych tkankach i narządach:**
 - powiększenie węzłów chłonnych, śledziony, wątroby,

- zajęcie układu nerwowego. Występuje rzadko. Limfoblasty mogą przenikać do płynu mózgowo-rdzeniowego i gromadzić się w mózgu, rdzeniu kręgowym i oponach mózgowo-rdzeniowych (błony pokrywające mózg i rdzeń kręgowy). Zajęciu układu nerwowego mogą towarzyszyć następujące objawy:
 - porażenie nerwów czaszkowych (nerwy, które kontrolują m.in. ruchy gałek ocznych, mimikę twarzy) – objawia się m.in. podwójnym widzeniem, opadaniem powiek, opadaniem kącika ust,
 - zaburzenia czucia (drętwienie policzka i innych okolic ciała),
 - ból głowy (mogą towarzyszyć wymioty),
- zajęcie innych tkanek (skóra, błony śluzowe, jądra, piersi) – nie jest częste w momencie rozpoznania ALL. Pojawia się czasem w przypadku nawrotu choroby [20].

Przebieg naturalny

Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą o bardzo agresywnym przebiegu. W fazie początkowej przebiegu naturalnego, mogą występować tylko nieprawidłowości w badaniach krwi i powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony. W stadium zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne lub związane z lokalizacją nacieków w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), w śródpierściu czy do rdzenia kręgowego, które bez leczenia prowadzą do śmierci w ciągu kilku tygodni [8, 9, 20, 22].

Rokowanie w ALL

ALL jest agresywną chorobą o bardzo złym rokowaniu. W ostrej białaczce limfoblastycznej u dorosłych częściej występują cechy związane ze złym rokowaniem. Z klinicznego punktu widzenia istotne są różnice dotyczące wysokości leukocytozy (w białaczce B-komórkowej powyżej 30 000 w mm³), wyższej częstości koekspresji antygenów mieloidalnych, rzadszego występowania antygenu CD10, a przede wszystkim gorszej odpowiedzi na terapię indukującą. Wyniki leczenia zależą od wieku chorych i nie są zbyt zadowalające. Na podstawie analizy danych z amerykańskiego programu SEER i niemieckich rejestrów oszacowano, że całkowity czas przeżycia (OS) jest szczególnie niski u dorosłych. 5-letni wskaźnik przeżywalności waha się między 35,5% a 43,3% u dorosłych (15-69 lat) [7, 23, 24]. Analizując poszczególne grupy wiekowe, w zależności od źródła, widać, że odsetek 5-letnich przeżyć znacznie spada z wiekiem (Tabela 2).

Tabela 2. Odsetek 5-letnich przeżyć dla poszczególnych grup wiekowych [8, 16, 20]

Grupy wiekowe	Odsetek 5-letnich przeżyć
< 30. r.ż. - młodzi dorośli	54%
30 – 40 lat	35% - 60%
45 – 60 lat	24% - 40%
> 60 r.ż.	13% - 20%
> 70 r.ż.	5%

Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) [7]. Rokowanie dla , z aktualnie dostępnymi terapiami zależy od wielu czynników: większość osób z ALL, przeszło allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) i mają dobrze ugruntowane pozytywne czynniki prognostyczne, w tym młodszy wiek, krótszy czas do zakończenia całkowitej remisji, dłuższy czas trwania całkowitej remisji, późniejszy nawrót, korzystny profil cytogenetyczny i niższą liczbę białych krwinek [14, 25, 26, 27, 28, 30].

Rokowanie dla chorych z MRD

MRD to obecność komórek białaczkowych w szpiku kostnym, których nie można wykryć konwencjonalnymi metodami morfologicznymi. W codziennej praktyce klinicznej monitorowanie obecności MRD jest szczególnie istotne i pozwala na ustalenie dalszej strategii leczenia. Uważa się, że stwierdzenie obecności MRD powyżej 0,1% wydaje się być wystarczające dla kwalifikowania chorych do grupy o zwiększonym ryzyku nawrotu (ang. high risk, HR), bez względu na klasyczne czynniki prognostyczne, w związku z czym, w codziennej praktyce klinicznej bardzo ważne jest ścisłe przestrzeganie szczegółowych zaleceń dotyczących zasad monitorowania MRD. Należą do nich: wybór indywidualnego panelu antygenów służących do monitorowania minimalnej choroby resztkowej dla każdego pacjenta, określenie co najmniej dwóch zestawów aberrantnych antygenów, które będą monitorowane podczas leczenia, swobodne posługiwanie się przez fenotypistę metodą tzw. pustych pól (ang. Empty Spaces, ES) i metodą Q (kwadran), powtarzanie badań w odpowiednich momentach terapii, krytyczna interpretacja wyników. Obecnie dostępne są dwie metody oceny MRD immunofenotypowa oraz bio. Uważa się iż metoda immunofenotypowej oceny MRD jest porównywalna z oceną MRD w badaniach biomolekularnych. W Polsce zgodnie z rekomendacjami Polskiej grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG-ALL) do oceny MRD wykorzystuje się głównie metodę immunofenotypową. Dane literaturowe PALG-ALL [40] wskazują, że pomimo, iż większość dorosłych pacjentów z ALL, dzięki zastosowaniu leczenia indukującego doświadczą całkowitej remisji (zdefiniowanego jako <5% blastów limfoidalnych w szpiku kostnym), to u części z nich obserwuje się wystąpienie minimalnej choroby resztkowej (MRD).



Goekbuget w swoim badaniu szacuje, że około 30% do 50% dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), w całkowitej remisji choroby wykazuje minimalną chorobą resztkową (MRD). Zatem, w tej grupie ryzyko nawrotu choroby jest bardzo wysokie. Biorąc pod uwagę, iż nawrót choroby leczony poprzez zastosowanie leczenia ratunkowego opartego na chemioterapii wiąże się z dużym ryzykiem wykształcenia się oporności na leczenie, a obserwowane odpowiedzi na leczenie ratunkowe występują rzadziej, są płytsze oraz mają charakter krótkotrwały, ryzyko nawrotu dotyczyć może nawet 80% przypadków [18, 25, 58 - 62]. Zatem eliminacja minimalnej choroby resztkowej stanowić powinna priorytet leczenia I linii (nowozdiagnozowanych chorych) chorych z ALL [19, 34 - 33].

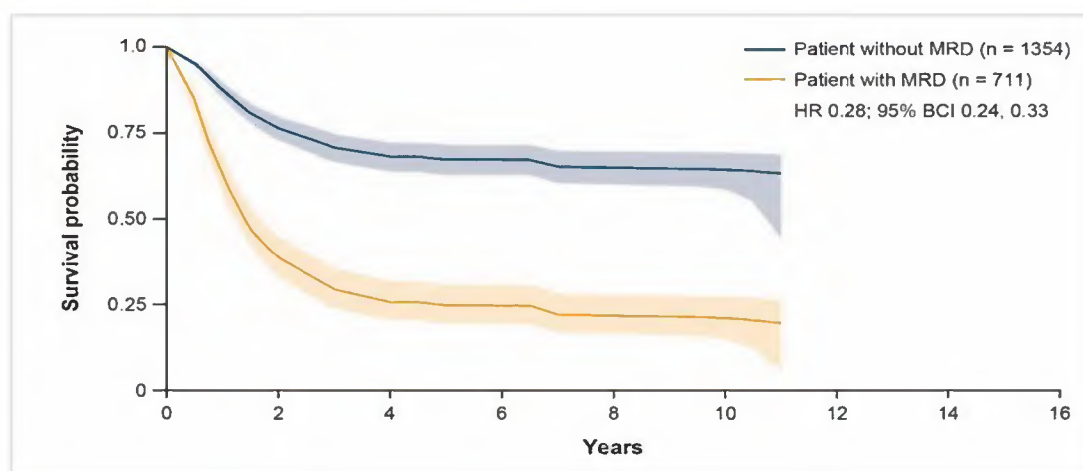
Wyniki dostępnych w literaturze metaanaliz uwzględniające dane dla odpowiednio licznych obserwacji, wskazują, iż brak obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD) u chorych, będących w CR poprawia wskaźniki przeżycia wolnego od zdarzeń, wolnego od wznowy choroby oraz przeżycia całkowitego aż o 70%. Ponadto wykazano również, u chorych, u których uzyskano całkowitą remisję choroby, która współwystępowała z minimalną chorobą resztkową, prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy choroby i zgonu w przypadku przeprowadzenia allo-HSCT było znacząco wyższe niż w podgrupie pacjentów, u których nie stwierdzono występowania choroby resztkowej.

Najnowsza metaanaliza Berry i wsp. 2017 uwzględniająca wyniki 16 badań przeprowadzonych w populacji dorosłych pacjentów z ALL (N=2065) wskazuje na 72% poprawę wskaźnika EFS (gdzie EFS zawiera DFS, jak również czas wolny od wznowy choroby) w podgrupie chorych, którzy nie doświadczyli wystąpienia minimalnej choroby resztkowej (MRD-), w porównaniu do grupy chorych, u których choroba ta występowała. Obliczona wartość hazardu względnego dla tego porównania wynosi 0,28 (95% CI: 0,24; 0,33) (Wykres 1). Oszacowane przez

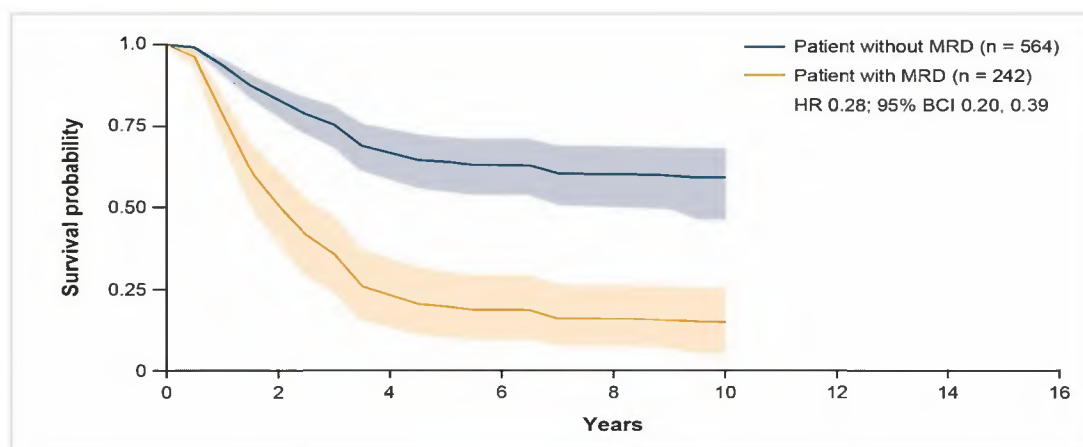
autorów badania wskaźniki 10-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) wynoszą dla populacji która nie doświadczyła wystąpienia minimalnej choroby resztkowej - 64%, podczas gdy dla podgrupy MRD dodatniej jedynie 21%.

Brak obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD) związany jest również z istotną poprawą przeżycia całkowitego (OS). Wyniki metaanalizy pięciu badań obejmujących dane dla 806 dorosłych pacjentów z ALL, wskazują, że brak obecności MRD związany był z 72% redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z grupą chorych, u których choroba ta występuje (HR = 0,28 (95%CI: 0,20; 0,39)). Oszacowane przez autorów badania wskaźniki 10 letniego przeżycia całkowitego (OS) wynoszą dla populacji MRD negatywnej- 60%, podczas gdy dla podgrupy pacjentów z MRD jedynie 15% (Wykres 1).

Wykres 1. EFS w zależności od statusu choroby resztkowej (Berry 2017)

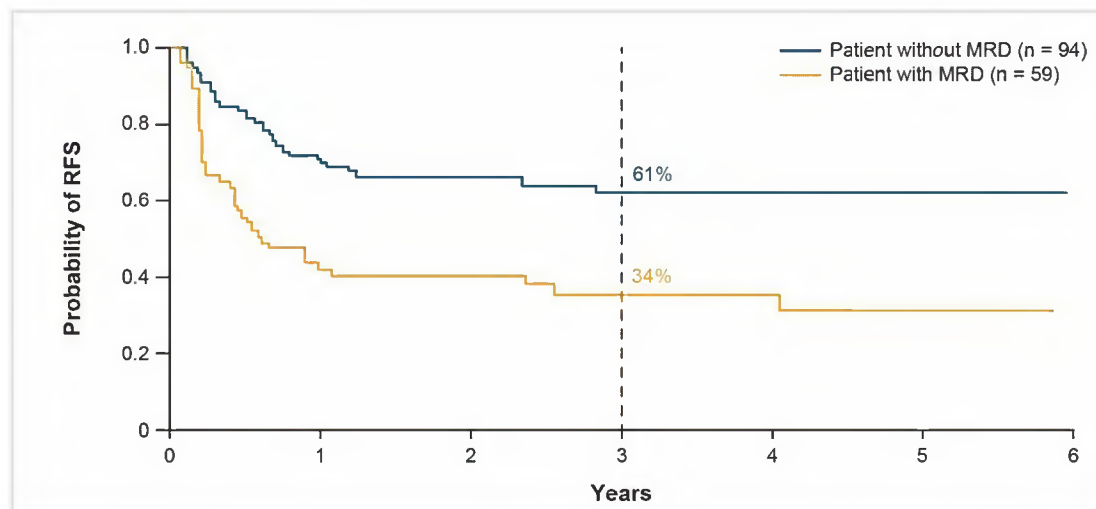


Wykres 2. OS w zależności od statusu choroby resztkowej (Berry 2017)

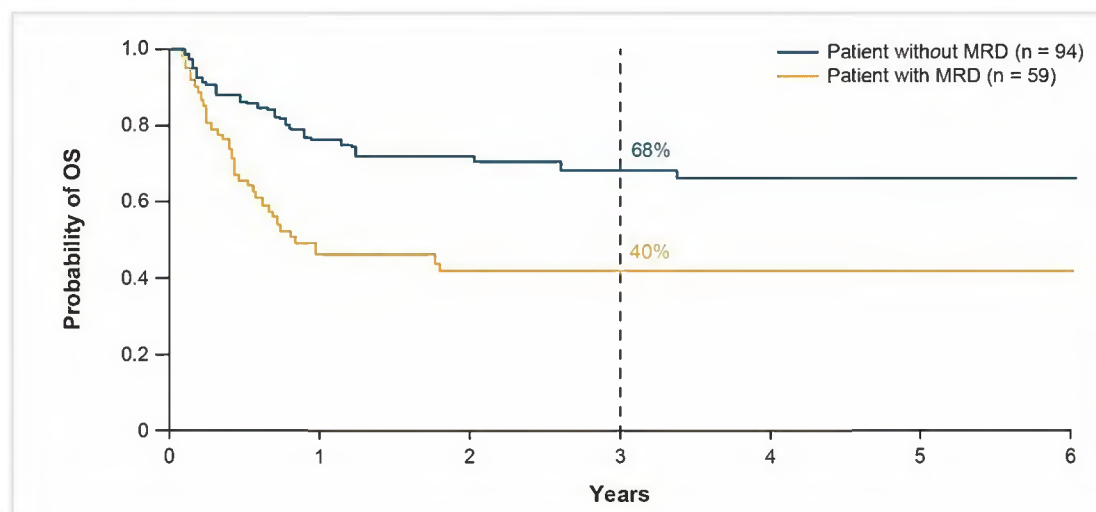


Ponadto jak wykazała analiza przeprowadzona przez Bar i wsp. 2014 obejmująca wyniki dla 160 pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja choroby z jednoczesną obecnością minimalnej choroby resztkowej poddanych procedurze przeszczepienia allo-HSCT, obecność choroby resztkowej przez przeszczepieniem allo-HSCT związana jest z istotnym wzrostem ryzyka nawrotu choroby (HR = 2,39; p=0,0005) Wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) był istotnie wyższy dla chorych MRD- i wynosił odpowiednio 61% oraz 68%, podczas gdy dla grupy MRD+ odpowiednio, 34% oraz 40% (Wykres 3, Wykres 4).

Wykres 3. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) po przeszczepieniu allo-HSCT, w zależności od statusu choroby resztkowej przed allo-HSCT (Bar 2014)



Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) po przeszczepieniu allo-HSCT, w zależności od statusu choroby resztkowej, przed allo-HSCT (Bar 2014)



Podobne wnioski zaprezentowali autorzy metaanalizy przeprowadzonej w oparciu o systematyczny przegląd literatury - Turner i wsp. 2018 [50] przeprowadzony celem identyfikacji badań prezentujących wyniki odległe u pacjentów poddanych przeszczepieniu HSCT, u których dostępne były dane dotyczące statusu MRD przed procedurą HSCT. Zidentyfikowano łącznie 30 badań, których wyniki niemal jednolicie wskazywały, że występowanie MRD przed przeszczepieniem HSCT związane jest istotnie gorszymi wynikami w tym szczególnie niższą przeżywalnością ogółem w porównaniu do grupy chorych, u których MRD przed HSCT nie występowało. Oszacowana wartość hazardu względnego dla OS, wskazała, że występowanie MRD przed HSCT w porównaniu z jej brakiem wiązało się z większym ryzykiem zgonu ogółem (HR = 2,54 (95% CI: 1,51; 2,65); p=0,01). Podobnie wartość hazardu względnego dla progresji choroby lub zgonu, była istotnie wyższa w grupie chorych z MRD+.

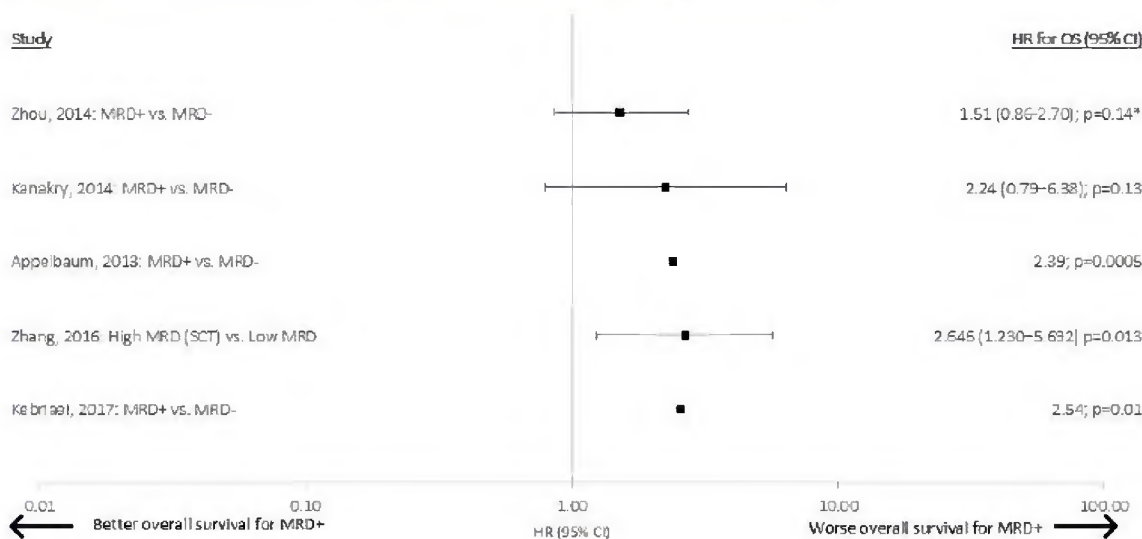
Tabela 3. Przeżywalność pacjentów po HSCT, w zależności od statusu MRD [50]

Punkt czasowy	Wskaźnik	Liczba badań	Różnice w OS, MRD+ vs. MRD-
2 lata	OS	3	-11% do -14%
	EFD	2	-8%
	PFS	1	-19%
3 lata	OS	5	1,1%* do -55%
	PFD	1	-0,7%
	DFS	3	10%† do -45%
5 lat	OS	2	-9% do -42%
	DFS	2	-17% do -58%
10 lat	DFS	1	-5% do -9%

W sześciu odnalezionych badaniach wskazano, iż mediana lub średnia przeżycia całkowitego po HSCT wahała się od 1,98 miesiąca do 17 miesięcy wśród pacjentów z MRD+ w porównaniu z 17 miesięcy do 67 miesięcy wśród pacjentów z MRD-. Przełożyło się to na medianę różnicy w OS w zakresie od -8 do -50 miesięcy dla pacjentów MRD+ vs. MRD-. Dane wskazywały, że pacjenci, u których nie występowała MRD przed procedurą przeszczepienia doświadczyli również dłuższej mediany przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) (mediana różnicy EFS wynosiła -8 miesięcy dla MRD+ vs. MRD- w dwóch badaniach) i dłuższej mediany przeżycia wolnego od nawrotów (RFS) (mediana RFS MRD+ vs. MRD- - 40,5 miesiąca w jednym badaniu).

W 12 badaniach dostępne były odsetki chorych, którzy doświadczyli wznowy choroby po HSCT. Spośród wszystkich badań raportujących te dane, 16 do 100% pacjentów z MRD+ nawracało po HSCT, podczas gdy 0% do 50% pacjentów z MRD- doświadczyło wznowy po HSCT.

Rysunek 1. Wartość HR dla OS po HSCT (MRD vs. MRD-) – wyniki poszczególnych badań [50]



Wyniki badania prospektywnego opublikowanego przez autorów Polskiej grupy Ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG-ALL) w publikacji *Hołowiecki i wsp. 2008* [40], oceniającego występowaniem i znaczenie prognostyczne minimalnej choroby resztkowej (zdefiniowanej jako MRD co najmniej 0,1%) w populacji polskich dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z brakiem chromosomu Philadelphia leczonych zgodnie z protokołem PALG ALL4-2002, choroba resztkowa stanowiła silny i niezależny czynnik prognostyczny dla wznowy choroby w całej kohorcie badanych jak również w populacji chorych z B-ALL. Łącznie obecność choroby

resztkowej w analizowanej populacji po indukcji stwierdzono u 33% po indukcji, oraz 21,6% po konsolidacji, oraz u 42% pacjentów co najmniej jednokrotnie podczas udziału w leczeniu. Porównując odległe wyniki leczenia pacjentów z MRD+ vs MRD- stwierdzonym po etapie **indukcji remisji** podano, iż prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy choroby (RI) w okresie trzech lat po leczeniu w grupie MRD + było istotnie wyższe i wynosiło 81%, podczas gdy analogiczne prawdopodobieństwo w grupie chorych MRD- wynosiło 26% ($p < 0,0001$). Analogicznie prawdopodobieństwo pozostania w stanie wolnym od zdarzeń białaczkowych (LFS) wynosiło odpowiednio 17% vs 61%, $p = 0,0002$). Podobny trend, w kierunku gorszych wyników leczenia dla populacji określonej jako MRD+ widoczny był w przypadku porównania wyników dla RI i LFS, u chorych, u których obecność choroby resztkowej stwierdzono po zakończonym etapie **konsolidacji leczenia**.

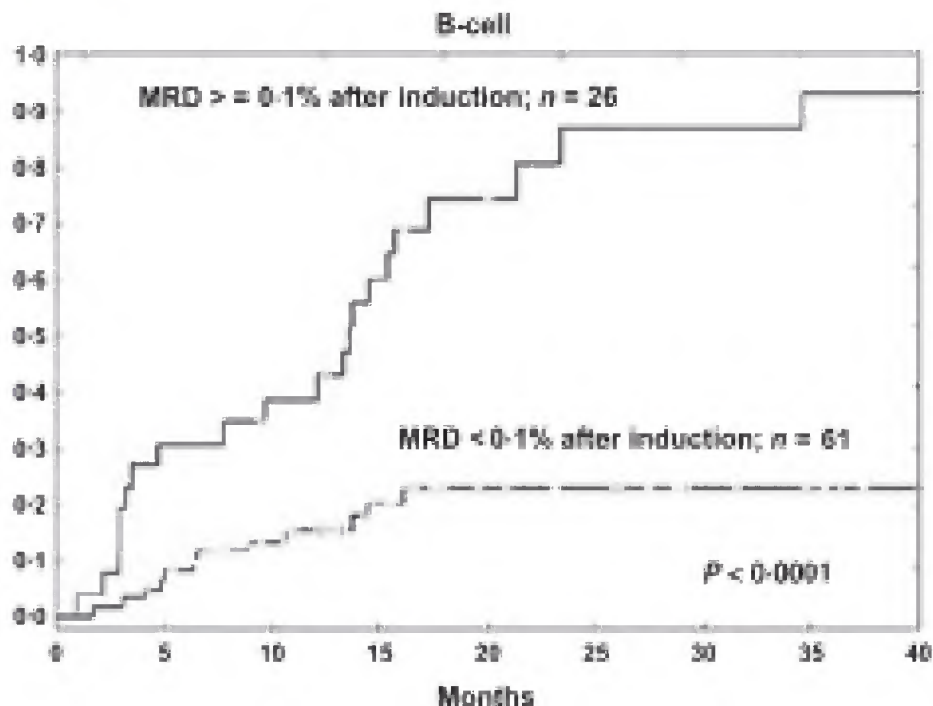
Tabela 4. Wpływ MRD na 3-letnie ryzyko wznowy choroby (RI) oraz 3-letni wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń białaczkowych (LFS), w zależności od momentu czasowego, w którym stwierdzono MRD [40]

Pacjenci	3 letni RI, % [95% CI]			Przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS), % [95% CI]		
	MRD < 0,1%	MRD ≥ 0,1%	Wartość p	MRD < 0,1%	MRD ≥ 0,1%	Wartość p
MRD po indukcji						
Ogółem	26 [16–39]	81 [16–39]	<0,0001	61 [48–74]	17 [3–30]	0,0002
B-ALL	33 [11–35]	94 [82–100]	<0,0001	68 [54–82]	6 [0–18]	<0,0001
MRD po konsolidacji						
Ogółem	42 [17–57]	60 [36–84]	0,15	48 [34–63]	37 [14–60]	0,26
B-ALL	40 [23–57]	71 [41–100]	0,06	53 [37–70]	29 [0–59]	0,13
MRD po indukcji i konsolidacji *						
Ogółem	26 [13–38]	73 [57–91]	0,0007	63 [48–77]	23 [8–38]	0,002
B-ALL	23 [65–100]	83 [65–100]	0,002	67 [51–82]	17 [0–35]	0,002

*Porównanie pacjentów z MRD <0,1% po indukcji i konsolidacji u pacjentów z MRD ≥0,1% co najmniej raz w jednym z punktów czasowych badania

Wyniki dla populacji B-ALL, Ph- (populacji zbliżonej do populacji wnioskowanej) również wskazują, iż prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy choroby (RI) u chorych określonych jako MRD+ (po indukcji) było istotnie wyższe w przypadku analogicznego prawdopodobieństwa dla populacji MRD- (94% vs 33%, p<0,0001) [Rysunek 2]. Podobnie gorsze wyniki obserwowano w przypadku, gdy obecność minimalnej choroby resztkowej stwierdzono po etapie konsolidacji leczenia.

Rysunek 2. Prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy choroby (RI) w populacji B-ALL, w zależności od po indukcyjnego statusu MRD [40]



Profilaktyka

W związku z niejasnym i niezwykle złożonym mechanizmem powstawania choroby ciężko określić sytuację i czynniki ryzyka jej rozwoju. Prewencja jest praktycznie niemożliwa. Wyjątek stanowią chorzy leczeni cytostatykami z powodu guzów łitych. Należy u nich wykonywać okresowo morfologię krwi, szczególnie w pierwszych trzech latach po zakończeniu chemioterapii. Do czynników ryzyka, które mają wpływ na rozwój ALL, należą promieniowanie jonizujące, narażenie na benzen (zawodowe), wcześniejsza chemioterapia (w przebiegu leczenia innych nowotworów). Prawdopodobne jest również działanie innych czynników środowiskowych, takich jak rozpuszczalniki organiczne, produkty powstałe podczas desytylacji ropy naftowej, herbicydy, pestycydy oraz nikotyna [7, 10].

Kontrola możliwości wystąpienia nawrotu

Chorzy, którzy uzyskali całkowitą remisję nadal wymagają okresowych kontroli przeprowadzanych w specjalistycznych ośrodkach leczenia. Okresowo wykonywana jest morfologia krwi, badanie szpiku kostnego (celem monitorowania obecności choroby resztkowej, co 3 - 6 miesięcy przez kolejne 2 lata), kontrolne badania obrazujące funkcje nerek, wątroby, kontrola neurologiczna (ze względu na ryzyko nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym) [7, 10].

Szczególne sytuacje kliniczne

Stwierdzenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w dowolnym okresie choroby nakazuje intensywne postępowanie obejmujące kompleksowe leczenie prowadzone do czasu uzyskania ujemnego wyniku płynu mózgowo-rdzeniowego w 2 kolejnych punkcjach. W przypadku oporności lub obecności zmian mięszzowych (celowe wykonanie badania obrazowego z użyciem jądrowego rezonansu magnetycznego) stosuje się napromienianie [9].

1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Grupa docelowa obejmuje chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%, stanowiących rzadkie przypadki w już dość wąskiej populacji chorych na ALL.

Poniżej przedstawiono zarówno ogólny opis epidemiologii ALL, jak i szczegółowy przegląd wskaźników epidemiologicznych zidentyfikowanych dla właściwej populacji docelowej, tj. chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B. NICE zaliczył wnioskowaną populację do kategorii chorób ultra-rzadkich, czyli takich, które występują u mniej niż 1 osoby na 50 000 [57].

Zapadalność

Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B jest chorobą rzadką [65]. Zachorowalność na ALL wśród dorosłych wzrasta po 55 roku życia [19]. Współczynnik zapadalności wynosi w grupie chorych młodszych (35-39 lat) wynosi 0,39/100 tysięcy/rok, podczas dla pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) aż - 2,4/100 000/rok. U dorosłych średnia zachorowalność na ALL wynosi, wg różnych źródeł, od 0,5 do 1,5/100 tysięcy osób/rok, co stanowi około 1,1–1,2% wszystkich nowotworów [9, 23]. Rocznie w Polsce odnotowuje się około 150 nowych przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej [10], jednak dokładna liczba zachorowań nie jest znana [9].

Chorobowość

Nie zidentyfikowano danych literaturowych prezentujących chorobowość w populacji pacjentów z ALL wywodzącą się z prekursorów komórek B i bez obecności chromosomu *Philadelphia*.

Śmiertelność

Obecnie stosowane leczenie skutkuje u 74–92% dorosłych chorych na ALL uzyskaniem całkowitej remisji choroby (CR), jednak prawdopodobieństwo długotrwałego przeżycia wolnego od zdarzeń białaczkowych (LFS) nie przekracza 50% [40]. Głównym powodem niepowodzenia leczenia jest nawrót choroby.

Białaczka limfocytowa (będąca nadrzędną kategorią białaczek uwzględniającą zarówno postaci ostre i przewlekłe) stanowi 1,3% zgonów nowotworowych. Liczba zgonów z powodu białaczki limfocytowej wynosiła w 2010 roku ponad 1200, z czego około 700 u mężczyzn i ponad 500 u kobiet. Większość zgonów z powodu białaczki limfocytowej występuje po 55 roku życia (80% zgonów u mężczyzn i 90% u kobiet). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej-dziewiątej dekadzie życia (około 45/10⁵ u mężczyzn i około 20/10⁵ u kobiet) [7].

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



1.6. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby medyczne

Brak jest obecnie standardu postępowania terapeutycznego dla pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową. Obecne opcje chemioterapii w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B, są wysoce toksyczne i często nieskuteczne w zwalczaniu MRD. Obecność minimalnej choroby resztkowej u pacjenta z CR jest uznawana za najważniejszy niezależny czynnik prognostyczny i wiąże się ze znacznym wzrostem nawrotu i późniejszego zgonu. Pacjenci, u których wystąpi nawrót, są narażeni na bezpośrednie ryzyko śmierci i dalsze obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQL). Opcją terapeutyczną jest leczenie z zastosowaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, ale nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do tego leczenia. Tam, gdzie HSCT jest wykonalną opcją terapeutyczną, pacjenci z MRD mają znacznie wyższe ryzyko nawrotu po przeszczepie niż pacjenci bez minimalnej choroby resztkowej.

Wyniki badania pilotażowego MT 103-202 wskazują, iż połowa pacjentów (10/20) poddanych leczeniu BLINA pozostawała w stanie wolnym od wznowy choroby w okresie obserwacji wynoszącym ≥ 5 lat, tak więc należy się spodziewać, iż część chorych leczonych Blincyto®, którzy osiągnęli odpowiedź MRD pozostanie wyleczona. Z perspektywy płatnika publicznego finansowanie blinatumomabu związane będzie z unikniętymi wydatkami wynikającymi z konieczności podania kolejnych często nieefektywnych i toksycznych terapii stosowanych u pacjentów ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej.

1.7. Aktualne postępowanie medyczne

1.7.1. Leczenie

Ostre białaczki limfoblastyczne charakteryzują się nagłym początkiem i szybkim postępem choroby, a w przypadku nie podjęcia leczenia szacowane przeżycie wynosi kilka miesięcy. Nasilenie objawów klinicznych powoduje, że większość pacjentów z ALL szuka natychmiastowej pomocy medycznej. Choroba jest diagnozowana w ciągu kilku tygodni po wystąpieniu objawów. Diagnoza ALL niezmiennie prowadzi do natychmiastowej hospitalizacji celem rozpoczęcia leczenia [8, 30, 53].



[REDACTED]

Leczenie podtrzymujące

Rodzaj leczenia pokonsolidacyjnego zależy od czynników rokowniczych. Chorzy, u których występują niekorzystne czynniki prognostyczne powinni być kierowani do allotransplantacji od dawcy spokrewnionego, a przy jego braku od dawcy niespokrewnionego w pierwszej remisji. Autotransplantację macierzystych komórek krwiotwórczych można wykonać u chorych, dla których nie znaleziono dawcy. Należy uwzględnić wiek (do 60 roku życia), stan ogólny chorego i występowanie chorób współistniejących [7].

Osoby z standardowym ryzykiem otrzymują leczenie podtrzymujące przez 2 lata, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell Transplantation*, auto-/allo-HSCT). Wystąpienie nawrotu choroby jest wskazaniem do leczenia reindukującego remisję i allotransplantacji [7, 9].

[REDACTED]

Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (ang. *total body irradiation*, TBI) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii

musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny [9].

[REDACTED]

[REDACTED]

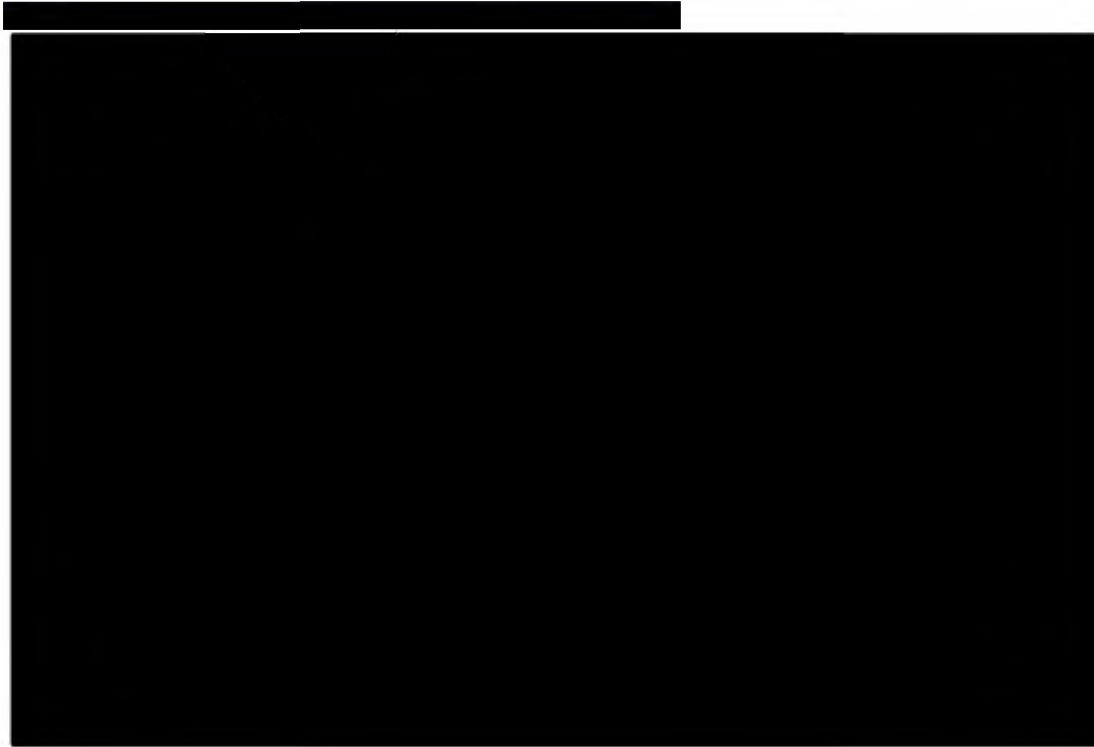
[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%

INAR

A CERTARA COMPANY





1.7.3. Zagraniczne wytyczne leczenia ALL ze szczególnym uwzględnieniem postępowania w minimalnej chorobie resztkowej

Analiza informacji zawartych w zidentyfikowanych wytycznych wskazuje, iż pomimo intensywnej chemioterapii, podawanej zarówno jako leczenie I i II linii ostrej białaczki limfoblastycznej, część pacjentów nadal jest MRD dodatnia. We wszystkich odnalezionych dokumentach podkreślono istotną rolę minimalnej choroby resztkowej jako czynnika prognostycznego dla wznowy choroby.

Jak podkreślają wszystkie wytyczne blinatumomab jest jedyną terapią dedykowaną leczeniu dorosłych pacjentów z BCP-ALL w całkowitej remisji choroby, u których stwierdzono obecność choroby resztkowej. Najnowsze wytyczne (NCCN, konsensus ekspercki, Onkopedia), wskazują, że leczeniem z wyboru rekomendowanym w przypadku występowania MRD jest Blincyto®, zaznaczając, że wśród chorych poddanych terapii Blincyto®, którzy uzyskali odpowiedź MRD długoterminowa remisja choroby jest możliwa. Wytyczne rekomendują, aby terapia Blincyto® przeprowadzona została przed poddaniem chorego procedurze przeszczepienia HSCT.

W przypadku braku dostępności blinatumomabu należy niezwłocznie (jeśli to tylko możliwe) przeprowadzić przeszczepienie HSCT, pomimo wyższego ryzyka niepowodzenia leczenia.

Ponadto, wytyczne wskazują, że wszelkie próby uzyskania odpowiedzi MRD, poprzez zastosowanie intensyfikacji leczenia cytotoksycznego nie są zalecane, gdyż szansa uzyskania wyleczenia, definiowanego jako co najmniej 5-

letni wskaźnik RFS jest niska. Co więcej leczenie dodatkowymi cyklami chemioterapii naraża pacjentów na terapię, która jest wysoce toksyczna i wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o szerokim spektrum, mogących w konsekwencji prowadzić do zgonu pacjenta [38].

Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną ze szczególnym uwzględnieniem postępowania w przypadku wykrycia minimalnej choroby resztkowej

Źródło	Podsumowanie rekomendacji
<p>Wytyczne leczenia ALL, Onkopedia, Niemcy, 2019 [29]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Wytyczne podkreślają bardzo duże znaczenie prognostyczne MRD w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (szczególnie tej występującej po konsolidacji I/I-II); ○ Blinatumomab jest obecnie jedyną dostępną terapią dedykowaną leczeniu minimalnej choroby resztkowej (MRD); stosowaną w celu wczesnej eradykacji MRD u pacjentów w ramach niemieckiego protokołu leczenia ALL GMALL; <i>Zalecenia szczegółowe</i> ○ Po zakończeniu konsolidacji I (chorzy ≤ 55 r.ż.) lub II (chorzy powyżej >55 r.ż.) u wszystkich chorych z ALL, Ph-, bez względu na wiek należy wykonać rutynowe badanie w kierunku występowania MRD; ○ W przypadku pacjentów młodszych (≤ 55 r.ż.), będących w grupie standardowego ryzyka (5R) zaleca się wykonywanie regularnych oznaczeń w kierunku MRD, w przypadku stwierdzenia MRD, konieczne jest wdrożenie celowanego leczenia MRD (BLINA) celem eradykacji MRD, a następnie niezwłoczne poddanie chorego procedurze allo-HSCT; po której następuje regularna kontrola w kierunku występowania MRD; ○ W przypadku pacjentów młodszych (≤ 55 r.ż.), będących w grupie wysokiego ryzyka (HR) przeprowadza się procedurę allo-HSCT, po której następuje regularna kontrola pod kątem występowania MRD; ○ W przypadku pacjentów starszych (> 55 r.ż.) zaleca się wykonywanie regularnych oznaczeń w kierunku występowania MRD, a w przypadku stwierdzenia MRD, należy rozważyć (indywidualna decyzja lekarza) wdrożenie celowanego leczenia decydowanego MRD (BLINA) celem eradykacji MRD, a następnie niezwłoczne przeprowadzenie u chorego allo-HSCT; po którym następuje regularna kontrola w kierunku występowania MRD; ○ W przypadku pacjentów ze wznową choroby celem leczenia jest osiągnięcie całkowitej remisji choroby i kolejno allo-HSCT. Pomimo, iż znaczenie prognostyczne MRD w przypadku wznowy choroby jest mniej jasne, to równie istotne jak w przypadku leczenia chorych nowo rozpoznanych, należy dążyć do uzyskania odpowiedzi MRD przed przystąpieniem do procedury allo-HSCT
<p>NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2018 [30]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Wytyczne podkreślają znaczenie prognostyczne MRD w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej; ○ W przypadku osób dorosłych w wieku poniżej 65 lat z B-ALL Ph(-) u których nie stwierdzono istotnych chorób współistniejących wytyczne zalecają, aby przy podejmowaniu dalszych decyzji terapeutycznych uwzględniano status MRD po indukcji remisji; ○ Wytyczne wskazują, że u pacjentów, którzy osiągnęli CR z MRD-długoterminowa remisja po leczeniu blinatumomabem jest możliwa rekomendując, aby leczenie blinatumomabem było przeprowadzone przed procedurą alloHSCT; wytyczne podkreślają, że optymalny czas przeprowadzenia alloHSCT dla tych pacjentów nie został określony; ○ Leczeniem z wyboru rekomendowanym w przypadku występowania MRD jest Blincyto®, w przypadku braku dostępności blinatumomabu należy rozważyć procedurę allo-HSCT, podając uprzednio nieokreśloną standardami leczenia chemioterapię, mającą na celu próbe wyeliminowania MRD; ○ W przypadku chorych z MRD+ niekwalifikujących się do allo-HSCT (ze względu na wiek chorego [>65 r.ż.], choroby współistniejące, brak dostępności dawcy..etc) zaleca się kontynuację leczenia z zastosowaniem wielolekowej

Źródło	Podsumowanie rekomendacji
	chemioterapii (przy czym brak jest dowodów wskazujących na jej skuteczność)
Konsensus ekspercki North American, 2018 [32]	<ul style="list-style-type: none"> ○ Wytyczne wskazują, iż biorąc pod uwagę słabe wyniki leczenia pacjentów poddanych allo-HSCT z wykrywalnym MRD, pacjenci z MRD+ przez procedurą allo-HSCT powinni skorzystać z terapii kierunkowej, której celem jest eradykacja minimalnej choroby resztkowej; ○ Blinatumomab jest obecnie jedyną terapią zalecaną w leczeniu pacjentów z B-ALL z CR, MRD+ przed przeprowadzeniem allo-HSCT; zaleca się, aby pacjenci, u których usunięto MRD za pomocą blinatumomabu, przeszli do allo-HSCT, podczas gdy chorzy którzy nadal mają MRD, powinni zostać włączeni do badania klinicznego (jeśli dostępne) lub przejść do allo-HSCT (pomimo wyższego ryzyka niepowodzenia leczenia).
ESMO (European Society of Medical Oncology), 2016 [33]	<ul style="list-style-type: none"> ○ Monitorowanie choroby resztkowej, stanowi ważny aspekt leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej; ○ Zaleca się, aby monitorowanie MRD wprowadzone zostało jako standard postępowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej; ○ Uzyskanie całkowitej remisji choroby z jednoczesnym występowaniem choroby resztkowej (MRD) stanowi niezależny czynnik prognostyczny w leczeniu ALL, wpływając na wskaźniki przeżycia wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia; ○ U pacjentów MRD dodatnich po indukcji leczenia należy w trybie pilnym przeprowadzić procedurę przeszczepienia komórek macierzystych, gdyż odległe wyniki w tej grupie chorych (po allo-HSCT) są znacznie lepsze niż wyniki chorych, u których nie przeprowadzono tej procedury; ○ Wytyczne wskazują, iż terapia blinatumomabem jest skuteczna w leczeniu choroby resztkowej jak również nawrotowej / odpornej na leczenie postaci ostrej białaczki limfoblastycznej (komentarz analityka - warto podkreślić, iż publikacja niniejszych wytycznych miała miejsce przed dopuszczeniem do obrotu Blincyto® w analizowanym wskazaniu);

2. INTERWENCJA

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

Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) [1]

Nazwa handlowa	Blincyto®
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowywania 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. Wykaz substancji pomocniczych: Proszek Kwas cytrynowy jednowodny (E330) Trehaloza dwuwodna Lizyny chlorowodorek Polisorbat 80 Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH) Roztwór stabilizujący Kwas cytrynowy jednowodny (E330) Lizyny chlorowodorek Polisorbat 80 Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Wygląd produktu leczniczego	Proszek do sporządzania koncentratu i roztworu do przygotowania roztworu do infuzji. BLINCYTO proszek (proszek do sporządzania koncentratu): proszek barwy białej lub białawej. Roztwór stabilizujący: bezbarwny lub jasnożółty, przezroczysty roztwór o wartości pH 7,0.
Rodzaj i zawartość opakowania	Opakowanie produktu BLINCYTO zawiera 1 fiolkę proszku do sporządzania koncentratu roztworu od 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	-
Szczególne warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Status leku sierocego (TAK/NIE)	Tak [64]
Status refundacyjny w Polsce	Od 1 lipca 2019 roku produkt leczniczy Blincyto® figuruje w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [5] jako lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” w populacji dorosłych (≥ 18 lat) chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia, u których nie uzyskano remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub ze wznową hematologiczną choroby

Blincyto® posiada status leku sierocego, stosowanego w chorobach rzadkich, (numer decyzji EU/3/09/650; EMEA/OD/029/09) nadany decyzją Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) w dniu 24 lipca 2009 roku, we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej. Dnia 18 stycznia 2019 roku zatwierdzone zostało wskazanie „monoterapia w leczeniu osób dorosłych z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygeny CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%”, które zawiera się we wskazaniu „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej” [63]. Europejska Agencja Leków EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Blincyto® przewyższają ryzyko i zaleciła jego dopuszczenie do stosowania na terenie Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu.

Blinatumomab charakteryzuje się udowodnionym pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka jak również ze względu na fakt, iż brak jest obecnie dostępnej opcji terapeutycznej w omawianej populacji, dlatego też wprowadzenie leku na rynek wypełni lukę terapeutyczną w określonej populacji/jednostce chorobowej (*unmet need*).

2.1. Informacje o ocenianej interwencji

2.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną leku jest blinatumomab. Każda fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu. Po dodaniu wody do wstrzykiwań otrzymuje się roztwór blinatumomabu o stężeniu końcowym wynoszącym 12,5 mikrograma/ml [1].

2.1.2. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XC19 [1].

2.1.3. 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 cytotoxicytnych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+ [1].

2.1.4. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19.

Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) większą lub równą 0,1%.

Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych [1].

2.1.5. Dawkowanie i sposób podania

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

Na początku leczenia nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* zaleca się hospitalizację pacjenta w czasie co najmniej 9. pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w drugim cyklu.

Podczas leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową zaleca się hospitalizację w czasie co najmniej 3. pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w kolejnych cyklach.

Zaleca się, aby pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości lub występują obecnie klinicznie istotne zmiany patologiczne ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4 ChPL), hospitalizować przez co najmniej 14 dni pierwszego cyklu leczenia. Zaleca się hospitalizację trwającą co najmniej 2 dni podczas drugiego cyklu leczenia. Oceny klinicznej należy dokonać na podstawie tolerancji leczenia produktem BLINCYTO podczas pierwszego cyklu. Należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów stwierdzono późne występowanie pierwszych zaburzeń neurologicznych.

Zaleca się, aby wszystkie kolejne cykle leczenia były rozpoczynane lub wznawiane (np. po przerwaniu terapii na co najmniej 4 godziny) pod nadzorem fachowego personelu medycznego lub w szpitalu.

Worki infuzyjne z produktem BLINCYTO należy przygotowywać tak, by podanie trwało 24 godziny, 48 godzin, 72 godziny lub 96 godzin. Patrz **sposób podawania** [1].

Dawkowanie

Nawrotowa lub oporna na leczenie ostro białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.

Pacjenci mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14 dniowym (2-tygodniowym) okresem bez leczenia.

Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję (ang. *complete remission/complete remission with partial haematological recovery, CR/CRh**), można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem BLINCYTO w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała pacjenta. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.) [1].

Masa ciała pacjenta	Cykl 1.			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 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji	28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu	28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.; ang. body surface area, BSA)	5 mikrogramów/m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 mikrogramów/dobę)	15 mikrogramów/m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/dobę)		15 mikrogramów/m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/dobę)	

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

Dorosłym pacjentom deksametazon w dawce wynoszącej 20 mg należy podać dożylnie 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem BLINCYTO.

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

Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia.

Przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem BLINCYTO zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokonałową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowy [1].

Faza wstępna leczenia u pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi

U pacjentów, u których odsetek białaczkowych komórek blastycznych w szpiku kostnym wynosi $\geq 50\%$ lub liczba białaczkowych komórek blastycznych we krwi obwodowej jest $> 15\ 000/\text{mikrolitr}$, należy zastosować deksametazon (w dawce nie większej niż 24 mg/dobę) [1].

Minimalna choroba resztkowa w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B

W razie rozważania zastosowania produktu BLINCYTO w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową należy potwierdzić jej obecność za pomocą zwalidowanego oznaczenia ilościowego o czułości co najmniej 10⁻⁴. Niezależnie od wyboru techniki wykonywania oznaczeń MRD muszą być one wykonywane przez wykwalifikowany personel laboratorium zaznajomiony z daną techniką i postępujący zgodnie z zaleceniami technicznymi.

Pacjenci mogą otrzymać 1 cykl leczenia indukcyjnego, a następnie maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem BLINCYTO. Jeden cykl indukcji lub konsolidacji z zastosowaniem produktu BLINCYTO składa się z 28 dni (4 tygodni) dożylnego podawania leku w ciągłej infuzji, po których występuje 14 dniowy (2 tygodniowy) okres bez leczenia (łącznie 42 dni). U większości pacjentów odpowiadających na leczenie blinatumomabem odpowiedź występuje po 1. Cyklu. W związku z tym u pacjentów, u których po 1. cyklu leczenia nie wystąpi poprawa parametrów hematologicznych i (lub) poprawa stanu klinicznego, lekarz prowadzący musi dokonać oceny stosunku możliwych korzyści do ryzyka, wynikającego z kontynuacji leczenia [1].

Zalecana dawka (dla pacjentów ważących co najmniej 45 kg) [1]:

Cykle leczenia	
Indukcja Cykl 1	
<u>Dni 1-28</u>	<u>Dni 29-42</u>
28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu
Konsolidacja Cykle 2-4	
<u>Dni 1-28</u>	<u>Dni 29-42</u>
28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

Prednizon w dawce 100 mg podawanej dożylnie lub jego odpowiednik (np. deksametazon w dawce 16 mg) należy podać 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem BLINCYTO.

Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia.

Przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem BLINCYTO zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokonałową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym [1].

Dostosowanie dawki

U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* i pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczkę limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B, otrzymujących produkt BLINCYTO, należy rozważyć czasowe lub definitywne przerwanie podawania produktu BLINCYTO, jeśli wystąpią: ciężkie (stopnia 3.) lub groźne dla życia (stopnia 4.) objawy toksyczności: zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza, objawy neurotoksyczności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wszelkie inne znaczące klinicznie objawy toksyczności.

Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana zdarzeniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO, chyba że w tabeli podano inne zalecenia [1].

Sposób podawania

Ważne informacje: Nie wolno przepłukiwać zestawu do przetoczeń ani cewnika dożylnego używanych do podawania produktu BLINCYTO, zwłaszcza przy zmianie worków do infuzji. Przepłukiwanie przy zmianie worków lub po zakończeniu infuzji może spowodować podanie zbyt dużej dawki i powikłania z tego wynikające. Przy podawaniu produktu BLINCYTO przez wielokanałowy cewnik dożylny infuzję leku należy wykonywać przez wybrany, oddzielny kanał [1].

Instrukcja dotycząca postępowania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem.

Roztwór do infuzji BLINCYTO podawany jest za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu w okresie do 96 godzin.

Roztwór do infuzji dożylnych BLINCYTO należy podawać przez cewnik dożylny z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym białka drobnocząsteczkowe o średnicy porów 0,2 mikrometra.

Początkowa objętość roztworu (270 ml) jest większa od objętości do podania pacjentowi (240 ml) ze względu na przewidywany ubytek roztworu wynikający z przygotowania zestawu do infuzji oraz aby mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę produktu BLINCYTO.

Roztwór produktu BLINCYTO należy podawać w infuzji zgodnie z zaleceniami wskazanymi na etykiecie na przygotowanym worku infuzyjnym z jedną ze wskazanych poniżej stałych szybkości wykonywania ciągłej infuzji:

- 10 ml/godz. w ciągu 24 godzin
- 5 ml/godz. w ciągu 48 godzin
- 3,3 ml/godz. w ciągu 72 godzin
- 2,5 ml/godz. w ciągu 96 godzin

Czas trwania infuzji powinien określić lekarz prowadzący, uwzględniając częstość wymiany worków infuzyjnych. Podana docelowa dawka terapeutyczna produktu BLINCYTO nie zmienia się [1].

Zmiana worków infuzyjnych

Ze względu na konieczność zachowania jałowości, worek do infuzji musi być wymieniany przez fachowy personel medyczny co najmniej raz na 96 godzin [1].

2.1.6. Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone [1].

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy parametrów farmakokinetycznych ustalono, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki leku. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [1].

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej przewiduje się brak wpływu początkowego stanu czynności wątroby na poziom ekspozycji na blinatumomab i nie jest konieczna modyfikacja dawki początkowej. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [1].

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 7. miesiąca życia. [1].

2.1.7. 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.

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów, u których w danym momencie lub w przeszłości występowały znaczące klinicznie, nieprawidłowe zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (np. padaczka, napady drgawkowe, porażenie, afazja, udar mózgu, poważne urazy mózgu, otępienie, choroba Parkinsona, choroby mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza), dlatego doświadczenia związane z leczeniem tych osób są ograniczone. W tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia zaburzeń neurologicznych może być zwiększone. W przypadku stosowania BLINCYTO u tych pacjentów należy zachować większą ostrożność i starannie rozważyć stosunek korzyści wynikających z leczenia do ryzyka wystąpienia zaburzeń neurologicznych.

Doświadczenia związane ze stosowaniem blinatumomabu u pacjentów z potwierdzonymi czynnymi zmianami w OUN lub płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) są ograniczone. Jednak w badaniach klinicznych pacjenci leczeni byli blinatumomabem po wyeliminowaniu komórek blastycznych z płynu mózgowo-rdzeniowego w wyniku zastosowania wybiórczego leczenia zmian w OUN (np. chemioterapii dokanałowej). Dlatego możliwe jest rozpoczęcie leczenia produktem BLINCYTO po usunięciu komórek nowotworowych z płynu mózgowo-rdzeniowego.

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii produktem BLINCYTO wykonać badanie neurologiczne u pacjentów 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. W przypadku wystąpienia napadu drgawek zaleca się zastosowanie odpowiednich przeciwdrgawkowych produktów leczniczych (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki wtórnej [1].

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 [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.

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). U pacjentów z zespołem przesiąkania włóściczek należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Niezbyt często u osób z zespołem uwalniania cytokin zgłaszano histiocytozę hemofagocytarną/zespół aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS).

Reakcje na infuzję mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów zespołu uwalniania cytokin. Reakcje na infuzję zwykle występowały szybko, w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu wlewu. Jednak niektórzy pacjenci zgłaszali opóźnienie wystąpienia reakcji na infuzję lub jej wystąpienie w późniejszych cyklach leczenia. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów reakcji na infuzję, zwłaszcza na początku pierwszego i drugiego cyklu leczenia, a w razie wystąpienia reakcji zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) pomocniczo w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin ważne jest, aby rozpocząć leczenie produktem Blincyto® (1. cykl, dni 1.-7.) dawką początkową, zalecaną w punkcie 4.2 ChPL.

W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2 ChPL) [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 allopurynol 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 [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 [1].

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.

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 [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 [1].

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO, a zwłaszcza u osób, u których wcześniej stosowano napromienianie czaszki i chemioterapię przeciwbiałaczkową (w tym ogólnoustrojowo metotreksat w wysokich dawkach lub cytarabinę dokanałowo), w badaniach obrazowych czaszki metodą rezonansu magnetycznego obserwowano zmiany wskazujące na leukoencefalopatię. Znaczenie kliniczne tych zmian w badaniach obrazowych jest nieznane.

Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) należy monitorować pacjentów w celu wykrycia jej objawów podmiotowych i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego [1].

Szczepienia ochronne

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem BLINCYTO. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe wirusy co najmniej przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem

BLINCYTO, w czasie leczenia i do czasu powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych po ostatnim cyklu leczenia produktem BLINCYTO.

Ze względu na możliwość zmniejszenia liczby komórek B u noworodków po ekspozycji na blinatumomab podczas życia płodowego, należy monitorować noworodki w tym zakresie i szczepienia ochronne szczepionkami zawierającymi żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba komórek B we krwi powróci do stanu prawidłowego [1].

Zapobieganie ciąży

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia produktem BLINCYTO i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu [1].

Błędne podanie leku

Podczas leczenia produktem BLINCYTO zdarzały się przypadki błędnego podania leku. Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania za małej dawki), należy ściśle przestrzegać instrukcji przygotowywania (w tym rekonstytucji i rozcieńczenia) oraz podawania leku [1].

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

2.1.8. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem blinatumomabu na rozrodczość. W badaniu nad toksycznym wpływem na zarodek i płód, przeprowadzonym u myszy wykazano, że zastosowany w badaniu myszy substytut cząsteczki przenikał przez łożysko i nie wywierał działania embriotoksycznego ani teratogennego (patrz punkt 5.3 ChPL). U ciężarnych myszy obserwowano oczekiwane zmniejszenie liczby komórek B i T, jednakże nie badano u płodów działań hematologicznych. 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). W przypadku ekspozycji w okresie ciąży, można oczekiwać, że u niemowląt dojdzie do niedoboru limfocytów B spowodowanego farmakologicznymi właściwościami produktu. W konsekwencji należy skontrolować u noworodków liczbę limfocytów B, a podanie szczepionek zawierających żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba limfocytów B powróci do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.4 ChPL) [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, zapobiegawczo, karmienie piersią jest przeciwwskazane w czasie leczenia blinatumomabem i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu [1].

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących oceny wpływu stosowania blinatumomabu na płodność. W trwających 13 tygodni badaniach toksyczności u myszy prowadzonych z zastosowaniem mysiego substytutu cząsteczki nie wykazano niekorzystnego wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze u zwierząt (patrz punkt 5.3 ChPL) [1].

2.1.9. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL) [1].

2.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – blinatumomab (produkt leczniczy Blincyto®) we wskazaniu: chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.06.2019 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

W serwisach internetowych agencji HTA tj. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [77], SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Szwecja) [73], oraz PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Nowa Zelandia) [72] oraz IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [71], SMC (Scottish Medicines Consortium) [68], AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) [69] oraz HAS (Haute Autorité de Santé) [70] wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania interwencji lekowych ze środków publicznych, nie odnaleziono informacji na temat rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonych dla ocenianej interwencji.

Na stronie *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [67] odnaleziono informację wskazującą iż wstępna ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Blincyto® we wnioskowanym wskazaniu jest pozytywna, podczas gdy na stronie *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/pCODR) [55], odnaleziono jedynie wzmiankę, że proces oceny zasadności finansowania Blincyto ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu został czasowo zwieszony.

Ponadto na stronie *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [74] odnaleziono rekomendację dotyczącą finansowania Blincyto® we wnioskowanym wskazaniu z dnia 1 lipca 2018 roku. PBAC negatywnie zaopiniował finansowanie leku, wskazując przede wszystkim na trudność w określeniu stosunku korzyści do ryzyka stosowania blinatumomabu względem standardowej chemoterapii przeciwbiałaczkowej (SoC), a także ze względu na wysoki i niepewny ICER. W rozwinięciu PBAC określa, że nie kwestionuje skuteczności BLINA w leczeniu MRD, jednakże rzeczywista wielkość uzyskanego efektu w tym przeżycia całkowitego nie jest znana biorąc pod uwagę niedojrzałe dane z badania *BLAST*, a uzyskany w próbie klinicznej efekt leczenia Blincyto® wydaje się być zakłócony poprzez zastosowaną później procedurę przeszczepienia HSCT. PBAC wskazywał również, iż wyniki porównania pośredniego wydają się mieć liczne ograniczenia, jak również zwrócił uwagę na fakt, że nie przedstawiono żadnych porównawczych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji, komentując że profil bezpieczeństwa Blincyto® i standardowej chemioterapii jest różny, a obie terapie wiążą się z potencjalnie zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi.

Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania blinatumomabu w leczeniu chorych na ALL z komórek prekursorowych limfocytów B, będących w całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową

Organizacja	Kraj	Data	Rekomendacja	Komentarz
NICE [67]	Wielka Brytania	19 czerwca 2019 r.	Wstępna- pozytywna	NICE uznał za zasadne finansowanie blinatumomabu w populacji dorosłych pacjentów z pre B-ALL, CD19+, bez chromosomu Philadelphia, będących w pierwszej całkowitej remisji choroby, u których stwierdzono wystąpienie choroby resztkowej (znak - tutaj ma być znak!) większej lub równej 0,1%. Komitet weryfikujący wydając opinie wziął pod uwagę głównie dobrze udokumentowaną rolę choroby resztkowej jako niekorzystnego czynnika prognostycznego oraz wyniki badania BLAST potwierdzające skuteczność leczenia blinatumomabem we wnioskowanej populacji. Wprawdzie Komitet uznał że wyniki analizy ekonomicznej obciążone są pewną niepewnością, jednakże uzyskana wartość ICER dla porównania BLINA vs SoC mieści się w zakresie wartości, które NICE uznaje jako opłacalne. Ponadto, NICE wskazał, iż brak dowodów dotyczących opłacalności leczenia BLINA w populacji pacjentów będących w drugiej remisji choroby, wynikający głównie z braku danych klinicznych po stronie komparatora, uniemożliwia mu wydanie rekomendacji dla tej części wnioskowanego wskazania.
PBAC [75]	Australia	1 lipiec 2018 r.	Negatywna	Biorąc pod uwagę: 1) brak danych umożliwiających porównawczą ocenę bezpieczeństwa analizowanych interwencji, 2) niepewność i ograniczenia analizy pośredniej oraz 3) wysoki i niepewny ICER, PBAC nie rekomenduje finansowania Blincyto® w wnioskowanym wskazaniu.
CADTH/pCODR [66]	Kanada	Data złożenia 29 czerwca 2018 r. Zgłoszenie uznane za ukończone 9 lipca 2018 r. Rodzaj zgłoszenia: Nowe wskazanie. Spotkanie kontrolne 29 sierpnia 2018 r.	Brak – wstrzymanie procesu rozpatrywania wniosku o refundację	Proces w sprawie oceny zasadności finansowania blinatumomabu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek preuklowych limfocytów B ze stwierdzoną MRD został wstrzymany, aby umożliwić firmie (Amgen Canada Inc.) dodatkowy czas na dostarczenie nowych informacji wymaganych przez pCODR.

3. KOMPARATOR

3.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [3].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 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 tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną:

- **najnowsze wytyczne** [30, 31, 32] wskazują, iż obecnie w leczeniu dedykowanym minimalnej chorobie resztkowej (MRD) istnieje tylko jedna dostępna opcja terapeutyczna - Blincyto® stanowiąca obecnie leczenie z wyboru w przypadku występowania MRD. Wytyczne podkreślają, iż w grupie pacjentów poddanych terapii Blincyto® długotrwała remisja choroby (wyleczenie) jest możliwa. Rekomendują, aby leczenie blinatumomabem było przeprowadzone przed procedurą alloHSCT (jako leczenie pomostowe);
- **starsze wytyczne** [33] wskazują, iż w przypadku braku możliwości zastosowania blinatumomabu, brak jest alternatywnych opcji leczenia dedykowanych MRD, dlatego też w tej grupie chorych zaleca się niezwłocznie poddanie chorego procedurze przeszczepieniu HSCT; pomimo wyższego ryzyka niepowodzenia leczenia;
- co więcej zaznaczono, iż wszelkie próby uzyskania odpowiedzi MRD, poprzez intensyfikację chemioterapii nie są zalecane, gdyż szansa uzyskania wyleczenia jest niska [38].

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną dotyczącą postępowania w przypadku wystąpienia MRD, brak jest obecnie opcji alternatywnej w omawianym wskazaniu.

Zgodnie z zapisami Minimalnych Wymagań, w przypadku gdy nie istnieje żadna technologia opcjonalna zaleca się przeprowadzanie porównania z naturalnym przebiegiem choroby [3] odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zatem biorąc pod uwagę kontekst kliniczny dla Wnioskowanej populacji, wobec braku technologii alternatywnych, pacjenci z MRD kontynuują podstawowe leczenie przeciwbiałaczkowe, podobnie jak chorzy bez MRD zgodnie z zaleceniami danego protokołu leczenia, jednakże żadne z nich nie jest dedykowane bezpośrednio leczeniu minimalnej choroby resztkowej. Uznano zatem, że komparatorem jest standardowa opieka medyczna (ang. *standard of care*), rozumiana jako kontynuacja rozpoczętego leczenia przeciwbiałaczkowego. Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład leczenia przeciw białaczkowego finansowane są aktualnie przez płatnika publicznego w ramach katalogu chemioterapii [5].

4. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych, uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej, kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [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).

Podsumowując powyższe, biorąc pod uwagę standardy badawcze i specyfikę choroby oraz dostępne dane kliniczne, zdecydowano o uwzględnieniu poniższych punktów końcowych:

- skuteczność kliniczna:
 - odpowiedź MRD,
 - przeżycie całkowite (OS),
 - przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS),
- profil bezpieczeństwa:
 - AE prowadzące do zgonu,
 - przerwanie udziału w badaniu/leczeniu,
 - zdarzenia niepożądane (ciężkie, poważne),
 - poszczególne zdarzenia niepożądane.

5. 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 grupę chorych, brak aktywnej terapii alternatywnej zaprojektowanie randomizowanego badania klinicznego będzie znacząco utrudnione. Przeprowadzenie badania gdzie grupą kontrolną stanowiąliby chorzy przyjmujący placebo, byłoby nieetyczne biorąc pod uwagę wyniki pilotażowego badania *MT 103-202*, w których uzyskano bardzo wysoki odsetek odpowiedzi MRD. Biorąc, pod uwagę powyższe, kryteria włączenia do przeglądu systematycznego uwzględnić wszystkie najbardziej wiarygodne dostępne badania kliniczne.

Włączeniu do dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa będą podlegały również:

- publikacje niespełniające kryterium włączenia do analizy głównej (np. dane postmarketingowe);
- 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).

PODSUMOWANIE APD – 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 9. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)

PICO(S)	Kryteria selekcji
Populacja	Dorośli pacjenci chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu <i>Philadelphia</i> i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%
Interwencja	Blinatumomab (BLIN) dawkowanie, sposób podania zgodnie z CHPL/PL dla Blincyto (zapisy Wnioskowanego PL dla Blincyto® zakładają podanie jednego cyklu leczenia blinatumomabem)
Komparatory	Standardowa opieka (ang. SoC)
Wyniki	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> · Odpowiedź MRD; · Przeżycie całkowite (OS); · Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS); Bezpieczeństwo: Jakość życia <ul style="list-style-type: none"> · AE prowadzące do zgonu · Przerwanie udziału w badaniu/leczeniu · Zdarzenia niepożądane (ciężkie, poważne) · Poszczególne zdarzenia niepożądane
Typ badań	Brak ograniczeń
Status publikacji	Publikacja pełnotekstowa oraz badania nieopublikowane w pełnym tekście, w przypadku, gdy dostępne dane pozwalały na ocenę jakości badania. Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

6. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Blincyto®
2. [REDACTED]
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
6. EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309650> [dostęp: marzec 2019 r.]
7. KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> [dostęp: marzec 2019 r.]
8. NCI, Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) – Health Professional Version, Updated: February 8, 2019, <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq> [dostęp: marzec 2019 r.]
9. PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Giebel 5, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne, 2013
10. Krawczyk K, Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), Medycyna praktyczna <https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170547,ostra-bialaczka-limfoblastyczna-all> [dostęp: marzec 2019 r.]
11. Hołowiecki J, Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PALG 2011
- [REDACTED]
13. Bassan R, Adult acute lymphoblastic leukaemia, *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, 50(3): 223-261
14. Gökbüget N, Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation, *Blood*, 2012, 120(10): 2032-2041
15. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;e170580.
16. Bar M, Wood BL, Radich JP, et al. Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Treatment*. 2014;2014:421723.
17. Brüggemann M, Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2006, 107:1116-1123
18. Gökbüget N, Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, *Blood*, 2018, 131(14):1522-1531
19. Krawczyk-Kuliś M, Ostra białaczka limfoblastyczna – postępy w diagnostyce i leczeniu u dorosłych, *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXIV, nr 7, 2011: 585-591
20. Ribera JM, Informacja dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, Europejska Sieć Białaczkowa (European LeukemiaNet), Zespół roboczy 6, Ostra Białaczka Limfoblastyczna, (Workpackage 6, Acute Lymphoblastic Leukemia), Styczeń 2006
21. Piątkowska-Jakubas, Znaczenie badania minimalnej choroby resztkowej w nowoczesnym leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, *Acta Haematologica Polonica*, 2011, 42(2): 103–107
22. Hołowiecki J, Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL), *Choroby układu krwiotwórczego - Choroby - Podręcznik Interna*, mp, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.3>. [dostęp: marzec 2019 r.]
23. Styczyński J, Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi, *Acta Haematologica Polonica*, 2006, 37(2): 185-201
24. Pulte D, Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States, *PLoS One*, 2014, 9(1): e85554
25. Oriol A, Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group, *Haematologica*, 2010, 95(4): 589-96

26. Thomas DA, Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy, *Cancer*, 1999, 86(7): 1216-30
27. Thomas X, Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia, *Hematology*, 2003, 8(4): 233-42
28. Tavernier E, Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial, *Leukemia*, 2007, 21(9): 1907-14
29. Goekbuget N., C.91 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, *Acute Lymphatische Leukämie*, Oncopecta 2019.
30. NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2018 - March 12, 2018
31. Gökbüget N., Hauswirth A., Kneba M., et al, Akute Lymphatische Leukämie (ALL) <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@/view/html/index.html> [dostęp: marzec 2019 r.]
32. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *American journal of hematology*. 2018;
33. Hoelzer D, Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 5): v68-v82
34. Bassan R, Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL), *Blood*, 2009, 113(18): 4153-62
35. Gökbüget N, Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia, *Seminars in hematology*, 2009, 46(1): 64-75
36. Gökbüget N, Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies, *Blood*, 2012, 120(9): 1868-76
37. Marks D. I. GW, Shah S., Wieffer H., Zhang L., McKendrick J., Cong Z., Clinicians' Perspectives on Cure in adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) patients with Minimal Residual Disease (MRD) – findings from a UK Delphi panel. *Blood*. 2018;132:5865.
38. Hummel H-D, Topp M, Chang E, et al. Adverse events in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL): a literature review of recent clinical trials. *Journal of Leukemia* 2016;4:208.
39. Nagafuji K, Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study), *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 14
40. Hołowiecki J, Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study, *British journal of haematology*, 2008, 142(2): 227-37
41. Barlev A, Burden of hospitalization in relapsed acute lymphoblastic leukemia, *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(7): 1209-12
42. Dombret H, Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review, *J Med Econ*, 2016: 1-6
43. Pagano L, Retrospective chart review of hospitalisations during chemotherapy for adult patients with Ph-negative B-precursor relapsed or refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Italy, ISPOR 18th Annual European Congress, 2015
44. Graux C, Retrospective chart review of hospitalisations and costs associated with the treatment of adults with Philadelphia-negative(-) B-precursor relapsed or refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Belgium, Belgian Hematological Society 31st Annual General Meeting, 2016.
45. Kreuzer KA, Hospitalisations among adult patients with Ph-negative B-precursor relapsed or refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) receiving chemotherapy in Germany: a retrospective chart review, ISPOR 18th Annual European Congress, 2015
46. Boluda B, Time and cost of hospitalization for salvage therapy among adults with Philadelphia (Ph)-negative B-cell relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Spain, 19th ISPOR Annual European Congress, 2016
47. Leak Bryant A, Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia: a systematic review, *Oncology nursing forum*, 2015, 42(2): e91-e101
48. Bar M, Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia, *Leuk Res Treatment*, 2014, 2014: 421723
49. Bassan R, Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia, *Blood Cancer J*, 2014, 4: e225
50. Turner M, Shah S, et al., A Systematic Literature Review (SLR) of Clinical Outcomes after Stem Cell Transplantation (SCT) in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients with or without Minimal Residual Disease (MRD), *Blood* 2018, vol 132, suppl 1, p:S292
51. Spinelli O, Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia, *Haematologica*, 2007, 92(5): 612-8

52. Sanchez-Garcia J, Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL, Bone marrow transplantation, 2013, 48(3): 396-402
 53. ACS, American Cancer Society, What is acute lymphocytic leukemia (ALL)? <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html> [dostęp: marzec 2019 r.]
 54. Kenderian S, Monosomal karyotype in *Philadelphia* chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia, Blood Cancer Journal, 2013, 3: e122
 55. Maury S, Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with *Philadelphia* chromosome-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukemia, Haematologica, 2010, 95(2): 324-328
 56. Topór-Mądry R, Choroby przewlekłe. Obciążenie, jakość życia i konsekwencje ekonomiczne, Zdrowie Publiczne i Zarządzanie, 2012, 1(9): 25-49
 57. Schuller Y, The quality of economic evaluations of ultraorphan drugs in Europe – a systematic review, Orphanet J Rare Dis, 2015, 10: 92
 58. O'Brien S, Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy, Cancer 2008, 113(11): 3186-3191
 59. Kantarjian H, Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia, Cancer 2004, 101(12): 2788-2801
 60. Topp M, Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study, The Lancet Oncology, 2015, 16(1): 57-66
 61. Fielding A, Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study, Blood 2007, 109(3): 944-950
 62. Lazarus H, When, how, and what cell source for hematopoietic cell transplantation in first complete remission adult acute lymphoblastic leukemia?, Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012: 382-388
 63. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190118143251/dec_143251_pl.pdf
 64. EMA, Blincyto (blinatumomab) An overview of Blincyto and why it is authorised in the EU, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/blincyto-epar-medicine-overview_en.pdf [dostęp: marzec 2019 r.]
 65. Orphanet Report Series, Lista chorób rzadkich i synonimów: w porządku alfabetycznym, https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista_chor-b_rzadkich_w_porz-dku_alfabetycznym.pdf [dostęp: marzec 2019 r.]
 66. CADTH, <https://www.cadth.ca/blincyto-mrd-positive-b-cell-precursor-all> [dostęp: marzec 2019 r.]
 67. NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10118/documents/final-appraisal-determination-document> [dostęp: czerwiec 2019 r.]
 68. SMC, <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=blincyto> [dostęp: czerwiec 2019 r.]
 69. AWMSG, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/sitesearch?execution=e1s1> [dostęp: czerwiec 2019 r.]
 70. HAS, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=blincyto&opSearch=&lang=fr [dostęp: czerwiec 2019 r.]
 71. IQWiG, https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=blinatumomab&date_from=&date_to= [dostęp: czerwiec 2019 r.]
 72. PTAC, https://www.pharmac.govt.nz/search?search_q=Blinatumomab [dostęp: czerwiec 2019 r.]
 73. SWISSMEDIC, <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/suche.html#blincyto> [dostęp: czerwiec 2019 r.]
 74. PBAC, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> [dostęp: czerwiec 2019 r.]
 75. Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting, 6.01 BLINATUMOMAB, Powder For I.V. Infusion 38.5 Micrograms, Blincyto®, Amgen
77. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT, BIP, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/> [dostęp: marzec 2019 r.]
78. Alberta Provincial Hematology, Acute Lymphoblastic Leukemia, 2016 <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe005-all.pdf> [dostęp: marzec 2019 r.]

80.



81. Krawczyk-Kuliś M, Kyrcz-Krzemień S. Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Acta Haematologica Polonica 2010, 41, nr 3, s. 395-402
82. Prognoza ludności Polski na lata 2014-2050. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2014 <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html> [dostęp: marzec 2019 r.]
83. Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). Hematologia 2014, 5 (2); 162-172.
84. NCI (National Cancer Institute), Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment – Health Professional Version (PDQ®), updated March 22, 2018 <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page2> [dostęp: marzec 2019 r.]

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja fenotypowa [9]	10
Tabela 2. Odsetek 5-letnich przeżyć dla poszczególnych grup wiekowych [8, 16, 20]	13
Tabela 3. Przeżywalność pacjentów po HSCT, w zależności od statusu MRD [50].....	17
Tabela 4. Wpływ MRD na 3-letnie ryzyko wznowy choroby (RI) oraz 3-letni wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń białaczkowych (LFS), w zależności od momentu czasowego, w którym stwierdzono MRD [40]	19
.....	22
Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną ze szczególnym uwzględnieniem postępowania w przypadku wykrycia minimalnej choroby resztkowej	28
Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) [1]	30
Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania blinatumomabu w leczeniu chorych na ALL z komórek prekursorowych limfocytów B, będących w całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową.....	41
Tabela 9. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S).....	46

8. ZAŁĄCZNIKI

[Redacted content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną resztkową większą lub równą 0,1%

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Analizo problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną resztkową większą lub równą 0,1%

