



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Venclyxto (wenetoklaks)**  
**we wskazaniu:**

**chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ICD-10: C83.5)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.30.2020

Data ukończenia: 23.04.2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy AbbVie Polska Sp. z o.o.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. Zm.) w zw. Z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. Zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie Polska Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia)
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku (allogenic hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AML</b>	ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia)
<b>BFM</b>	schemat leczenia Berlin-Frankfurt-Munster
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfoblastyczna (chronic lymphocytic leukaemia)
<b>CR</b>	remisja całkowita (complete remission)
<b>DFS</b>	przeżycie wolne od choroby (disease free survival)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja art. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ETP-ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T (early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia)
<b>EU</b>	Unia Europejska (European Union)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FLAG</b>	fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
<b>FLAM</b>	schemat: fludarabina + cytarabina + mitoksantron
<b>G-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor)
<b>HLA</b>	ludzkie antygeny leukocytarne (Human Leukocyte Antigen)
<b>HSCT</b>	przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku (hematopoietic stem cell transplantation)
<b>IDA</b>	idarubicyna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LBL</b>	chłoniak limfoblastyczny (lymphoblastic lymphoma)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. Zm.)
<b>MOpAD</b>	schemat: metotreksat, winkrystyna, pegaspargaza, deksametazon + rytuksymab
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa (minimal residual disease)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PALG</b>	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (Polish Adult Leukemia Group)
<b>PBL</b>	przewlekła białaczka limfoblastyczna
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>T-ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T (acute lymphoblastic leukemia )
<b>TBI</b>	napromienianie całego ciała (total body irradiation)

<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. Zm.)
<b>TKI</b>	inhibitory kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitors)
<b>T-LBL</b>	chłoniak limfoblastyczny z komórek T ( lymphoblastic lymphoma)
<b>TLS</b>	zespół rozpadu guza (tumor lysis syndrome)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	14
2.3. Oceniana technologia.....	14
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>15</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	15
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	15
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	15
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.2.3 Dodatkowe informacje .....	24
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>26</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>27</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>30</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>31</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>32</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>33</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	33

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.03.2020 znak PLD.4530.769.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 31.03.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane, we wskazaniu: chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ICD-10: C83.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových (RDTL).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ze zlecenia, Pacjent, dla którego złożono wniosek, przeszedł następujące leczenie:

- w I linii leczenia: dwa cykle chemioterapii wg schematu PALG ALL7 oraz MA – brak remisji,
- w II linii leczenia: FLAG-Ida z wnioskowanym wenetoklaksem.

Dodatkowo w zleceniu podano, że Pacjent znajdował się w głębokiej pancytopenii po chemioterapii i nie kwalifikował się do leczenia w ramach programu lekowego.

Wg informacji uzyskanych od lekarza prowadzącego, wnioskowany wenetoklaks Pacjent stosował jako darowizna po zmarłym wcześniej chorym. Dodatkowo, dnia 07.04.2020 lekarz poinformował, że Pacjent aktualnie „jest w głębokiej agranulocytocie po 3 linii leczenia: Cyklofosfamid + Vepesid + Nelarabina”.

Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) nie był wcześniej oceniany przez Agencję w wnioskowanym wskazaniu.

## Problem zdrowotny

Według wytycznych polskich przygotowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej chłoniaki limfoblastyczne (LBL, lymphoblastic lymphoma) i ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) są określane wspólnym 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 (ALL), pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: odpowiednio 20% lub więcej i poniżej 20%. Wytyczne powołują się na klasyfikację Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku, wg której obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową.

Zauważyć należy, że wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 w edycji zarówno polskiej, jak i WHO, chłoniak limfoblastyczny oznaczany jest innym kodem niż ostra białaczka limfoblastyczna, odpowiednio C83.5 i C91.0 [ICD-10 CSIOZ, ICD-10 WHO], co sugeruje rozdzielność rozpoznań. Jakkolwiek, stanowisko przedstawione w wytycznych PTOK 2013, a dotyczące konieczności traktowania LBL i ALL jako tą samą jednostkę chorobową, pokrywa się z wytycznymi międzynarodowymi (szczegóły – patrz rozdział 5) i opinią ankietowanego przez Agencję eksperta – prof. Jana Walewskiego – który zaznacza, że: „T-LBL jest jednostką chorobową bardzo podobną do T-ALL (ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T), zatem powinna być kodowana jako C91.0, a nie C83.5 w klasyfikacji ICD-10”.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Prof. Jan Walewski wskazał, że skutkami następstw ocenianego wskazania są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz niezdolność do pracy. W uzasadnieniu wskazał, że nieopanowana choroba prowadzi w krótkim czasie do śmierci.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono 1 publikację opisującą serie przypadków oraz 6 publikacji opisujących pojedyncze przypadki oraz:

- **Richard-Carpentier 2019** – opis serii przypadków 13 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T,
- **Farhadfar 2019** – opis przypadku 36-letniej kobiety z nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T,
- **Zhang 2019** – opis przypadku 25-letniego mężczyzny z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T (ETP-ALL, ang. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia),

- **Aujla 2019** – opis przypadku pacjentki w ciąży u której wystąpiła konwersja ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T do AML, a później ponownie do ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T,
- **El-Cheikh 2018** – opis m.in. 3 przypadków: 2 pacjentów z T-ALL i 1 pacjenta z białaczką bifenotypową T-ALL/AML,
- **Numan 2018** – opis m.in. przypadku 71-letniej kobiety ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T (ETP-ALL, ang. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia),
- **Rahmat 2018** – opis przypadku 20-letniego mężczyzny ze zdiagnozowaną retrospektywnie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T.

Opis charakterystyki pacjentów oraz zastosowane leczenie i jego wyniki zostały opisane w poniższym podrozdziale.

Wszystkie z odnalezionych badań dotyczą ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T.

#### Richard-Carpentier 2019

##### Skuteczność

Dziesięciu pacjentów miało oceniany szpik kostny. Sześciu z nich (60%) osiągnęło odpowiedź w zakresie szpiku kostnego: 3 pacjentów osiągnęło remisję całkowitą, 1 osiągnął całkowitą remisję z niepełną regeneracją, a 2 doświadczyło stanu wolnego od białaczki wyrażonej morfologicznie. Tylko u jednego z tych pacjentów osiągnięto brak minimalnej choroby resztkowej (pacjent ten miał pierwotnie oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T z 61% blastów w szpiku kostnym i osiągnął remisję całkowitą z brakiem minimalnej choroby resztkowej po jednym cyklu: nelarabina + asparaginaza + wenetoklaks). Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia remisji całkowitej wyniosła 0,9 miesiąca (zakres: 0,5; 2,3 miesiąca). Dwóch pacjentów leczonych schematem wenetoklaks + hyper-CVAD osiągnęło remisję po drugim kursie terapii zawierającej wysokie dawki cytarabiny i metotreksatu z wenetoklaksem.

Spośród 3 pacjentów wykluczonych w powyższej analizie z powodu odsetka blastów w szpiku kostnym poniżej 5% w momencie rozpoczęcia leczenia schematem zawierającym wenetoklaks, 1 pacjent z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T osiągnął remisję całkowitą z brakiem minimalnej choroby resztkowej, 1 pacjent z ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T osiągnął remisję całkowitą z obecnością minimalnej choroby resztkowej, a 1 pacjent miał aktywną białaczkę limfoblastyczną z komórek T. Pacjent, który był w remisji całkowitej i nie miał minimalnej choroby resztkowej otrzymał 4 cykle hyper-CVAD + wenetoklaks bez nawrotu, ale zmarł na zapalenie płuc. Podawanie wenetoklaksu być może przyczyniło się do eradykacji minimalnej choroby resztkowej u pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T, który był w remisji całkowitej z obecnością minimalnej choroby resztkowej po leczeniu pegylowaną asparaginazą + winkrystyną + deksametazon. Pacjent z aktywną białaczką limfoblastyczną z komórek T miał masę w śródpiersiu wielkości 14,6 cm oraz 4% blastów w szpiku kostnym oraz obecność minimalnej choroby resztkowej. Był leczony decytabiną z wenetoklaksem co doprowadziło do redukcji guza w śródpiersiu o ponad 50% oraz eradykacją minimalnej choroby resztkowej.

Spośród wszystkich 13 pacjentów, gdzie mediana okresu obserwacji trwała 10,4 miesiąca, 6 pacjentów zmarło, a szacowane 1-letnie przeżycie całkowite wyniosło 44%. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,7 miesiąca i nie różniła się znacząco pomiędzy pacjentami leczonymi w 1 linii terapii ratunkowej, a pacjentami leczonymi po 2 lub więcej liniach terapii. Spośród 8 pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie, 6 doświadczyło nawrotu, a mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniosła 4,0 miesiące. Wszyscy pacjenci leczeni w drugiej lub kolejnej terapii ratunkowej ostatecznie doświadczyli nawrotu choroby w porównaniu do tylko 1 z 3 osób leczonych pierwszą terapią ratunkową.

##### Bezpieczeństwo

Nie odnotowano żadnej śmierci w 30 dni po rozpoczęciu terapii zawierającej wenetoklaks, a wszystkie ze zgonów ogółem związane były z progresją choroby. Podczas okresu zwiększania dawki wenetoklaksu do dawki docelowej nie odnotowano żadnego istotnego klinicznie zespołu rozpadu guza. Głównym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym podczas leczenia były przedłużające się cytopenie.

Farhadfar 2019

36-letnia kobieta z nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T. Leczenie obejmowało podanie chemioterapii systemowej hyperCVAD. Z powodu braku uzyskania odpowiedzi podano zwiększoną dawkę metotreksatu oraz cytarabiny i pegaspargazy. Pacjentka przeszła również allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych. Podano terapię ratunkową opartą na wenetoklaksie w skojarzeniu z decytabiną. Ocena szpiku kostnego po jednym cyklu leczenia decytabiną i wenetoklaksem nie wykazała morfologicznych dowodów na obecność minimalnej choroby resztkowej. Pacjentka zmarła około 4 miesiące po rozpoczęciu terapii wenetoklaksem i decytabiną.

Drugi cykl decytabiny i wenetoklaksu został przerwany z powodu cytopenii, w związku z nawracającymi zakażeniami ogólnoustrojowymi wirusem opryszczki pospolitej opornym na acyklowir i inwazyjną infekcją grzybiczą płuc, pomimo profilaktyki przeciwgrzybiczej izawukonazolem.

Zhang 2019

25-letni mężczyzna z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T (ETP-ALL, ang. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia). Pacjentowi podano 2 cykle CAG (aklacynomycyna 20 mg raz na dobę i cytarabina 37 mg co 12 godzin) bez uzyskania odpowiedzi. Zastosowano terapię opartą na wenetoklaksie ze schematem HAG. Odpowiedź całkowita na leczenie wenetoklaks + HAG. Pacjent przeszedł następnie przeszczep komórek krwiotwórczych (HSCT). Po 5 miesiącach po przeprowadzeniu HSCT, u pacjenta nadal utrzymywała się odpowiedź całkowita na leczenie.

Aujla 2019

32-letnia kobieta w ciąży, u której wystąpiła konwersja ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T do AML, a później ponownie do ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T. Pacjentka początkowo była leczona na T-ALL prednizonem z winkrystyną i daunorubicyną.

Ocena szpiku po porodzie wykazała przetrwałe blasty. Pacjentka rozpoczęła leczenie schematem hiper-CVAD. Po leczeniu pacjentka została wypisana do domu, ale wróciła do szpitala po 12 dniach z powodu gorączki. Ocena szpiku wykazała przetrwałe blasty. Postawiono diagnozę ALL. Pacjentka otrzymała leczenie cytarabiną + mitoksantronem + etopozydem. Ocena szpiku po indukcji wykazała brak oznak choroby. Pacjentka otrzymała leczenie kondycjonujące przed przeprowadzeniem allo-SCT, przeprowadzono allo-SCT i leczenie kondycjonujące. Ocena szpiku po 30 dniach wskazała na ponowną T-ALL. Po ponownym zdiagnozowaniu T-ALL pacjentka otrzymała kilka różnych terapii: klofarabina + cytarabina / azacytadyna + wenetoklaks / alektynib / prednizon + winkrystyna. Pacjentka nie wykazała odpowiedzi na żaden z tych schematów. Dziewięć miesięcy od postawienia pierwotnej diagnozy pacjentka zmarła.

El-Cheikh 2018

Pacjent 1.

U 23-letniej kobiety zdiagnozowano T-ALL. Zastosowano 8 cykli hyper-CVAD, a następnie leczenie podtrzymujące schematem POMP. Pacjentka osiągnęła remisję całkowitą, ale nastąpił nawrót choroby. Pacjentka była leczona klofarabiną i osiągnęła drugą remisję całkowitą ze stwierdzoną jednoczesną MRD. Pacjentka przeszła allo-SCT). Trzydzieści dni po przeszczepie odnotowano remisję całkowitą, 96% chimeryzm oraz obecność MRD. Nastąpił wczesny nawrót choroby. Pacjentka była leczona schematem BMF, do którego po kilku dniach dodano wenetoklaks. Z powodu pancytopenii wenetoklaks został odstawiony na 20 dni. Ocena szpiku kostnego po około 3 tygodniach wdrożonego leczenia wykazała szpik hipokomórkowy, bez obecności oznak białaczki z obecnością minimalnej choroby resztkowej. Po kolejnych kilku dniach u pacjentki rozwinęła się gorączka neutropeniczna. Ocena szpiku wykazała 70% limfocytozę limfocytów T oraz 19% chimeryzm. Wznowiono podawanie wenetoklaksu. Badania wykazały m.in. nowe zmiany w węzłach chłonnych oraz hepatosplenomegalię. U pacjentki rozwinęła się choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz niewydolność oddechu. Pacjentka zmarła po dwóch miesiącach od wdrożonego leczenia.

Leczenie BMF z wenetoklaksem było powikłane łagodnym zespołem rozpadu guza rozwiązane nawodnieniem oraz toksycznością neurologiczną związaną z L-asparaginazą, która stopniowo ustępowała. Ponieważ pacjentka rozwinęła pancytopenię, konieczne było czasowe przerwanie podawania wenetoklaksu. Pacjentka rozwinęła dodatkowo: gorączkę neutropeniczną, anemię ciężkiego stopnia, trombocytopenię ciężkiego stopnia oraz neutropenię ciężkiego stopnia.



**Pacjent 2.**

U 21-letniej kobiety zdiagnozowano białaczkę bifenotypową (T-ALL/AML) po wcześniejszej diagnozie AML w 22. tyg. ciąży oraz nieudanych 5 próbach indukcji schematami chemioterapii na AML. Po porodzie w 31. tyg. ciąży oraz ostatecznym postawieniu diagnozy białaczki bifenotypowej rozpoczęto terapię schematem BMF. Po kilkunastu dniach do schematu BMF dołączono leczenie wenetoklaksem. Pacjentka otrzymała reindukcję schematem BFM z powodu przetrwałych blastów, a podawanie wenetoklaksu zostało przerwane przez wystąpienie aspergilozy. Ocena szpiku wykazała szpik hipokomórkowy z przetrwałą ostrą białaczką. Stan kliniczny pacjentki stale się pogarszał i została objęta leczeniem wspomagającym i zmarła około 11 miesięcy od postawienia pierwszej diagnozy.

Po wdrożeniu leczenia BMF + wenetoklaks u pacjentki rozwinęła się szybko mukormykoza lewej nogi i zatok, leczona m.in. amfoterycyną B i kaspofunginą. Konieczność odstawienia wenetoklaksu przez aspergilozę. Pacjentka rozwinęła dodatkowo: gorączkę neutropeniczną, anemię ciężkiego stopnia, trombocytopenię ciężkiego stopnia i neutropenię ciężkiego stopnia.

**Pacjent 3.**

U 53-letniego mężczyzny zdiagnozowano T-ALL. Po niepowodzeniu 3 cykli schematem hiper-CVAD zdiagnozowano oporną na leczenie T-ALL. Rozpoczęto terapię BFM z wenetoklaksem podawanym przez pierwszych 20 dni. Ocena szpiku wykazała całkowitą remisję molekularną. Aktualnie pacjent kontynuuje chemioterapię, czuje się dobrze, a w planach jest przeprowadzenie allo-SCT.

Zaobserwowano ciężką cytopenię począwszy od trzeciego dnia terapii i utrzymującą się do czasu odstawienia wenetoklaksu. Pacjent rozwinął dodatkowo: anemia ciężkiego stopnia, trombocytopenia ciężkiego stopnia (trwająca 21 dni) i neutropenia ciężkiego stopnia (trwająca 21 dni).

**Numan 2018**

71-letnia kobieta ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T. Leczenie obejmowało podanie chemioterapii systemowej hyperCVAD, naprzemiennie z dużymi dawkami metotreksatu i cytarabiny, leczenie drugiego rzutu nelarabiną i leczenie trzeciego rzutu liposomalną winkrystyną. Pacjentka włączona również do badania klinicznego I fazy palbocycylib + deksametazon, otrzymała 2 cykle leczenia bez uzyskania odpowiedzi. Rozpoczęto leczenie schematem hyperCVAD (bez doksorubicyny) na przemian ze schematem miniCVD + wenetoklaksat. Zaobserwowano spadek liczby leukocytów we krwi obwodowej i liczby blastów po rozpoczęciu leczenia wenetoklaksem. W 24 dniu 1. cyku badanie szpiku kostnego wykazało hipokomórkowy szpik kostny z obecnością blastów. Dokonano zmiany profilaktyki przeciwgrzybiczej, co wymagało obniżenia dawki wenetoklaksu. W 26 dni 2. cyklu leczenia (chemioterapia + wenetoklaks) odnotowano zmniejszenie odsetka obecności blastów w szpiku. Wykazano również obecność MRD. Pacjentce podano 3. cykl leczenia, jednak wenetoklaks podano dopiero 31. dnia 3. cyklu z powodu pojawienia się neutropenii i trombocytopenii. Pacjentka w remisji morfologicznej ze stopniowo malejącymi poziomami MRD w szpiku kostnym.

Po wdrożeniu leczenia schematem hyperCVAD (bez doksorubicyny) na przemian ze schematem miniCVD + wenetoklaksat u pacjenta wystąpiła hiperfosfatemia. W 3 cyklu wenetoklaks podano dopiero 31. dnia z powodu pojawienia się neutropenii i trombocytopenii.

**Rahmat 2018**

U 20-letniego mężczyzny postawiono diagnozę ostrej białaczki szpikowej, która została w późniejszym czasie retrospektywnie zmieniona na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek T. Pacjent był leczony daunorubicyną w skojarzeniu z wysokimi dawkami cytarabiny (podczas leczenia osiągnął remisję całkowitą). Pacjent został zakwalifikowany do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego (przeszedł leczenie kondycjonujące i konsolidacyjne). Badanie przed przeszczepem nie wykazało obecności MRD. Badania wykazały podtrzymaną odpowiedź całkowitą oraz 100% chimeryzm. Jako leczenie podtrzymujące pacjent otrzymał 6 cykli azacytadyny, a następnie otrzymywał sorafenib. Około 6 miesięcy zaprzestano podawanie takrolimusu, bez oznak choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Trzydzieści miesięcy po przeszczepie pacjent rozwinął postępującą neutropenię. Badania wykazały nawrót choroby. Rozpoczęto podawanie wenetoklaksem w skojarzeniu z decytabiną. Po dwóch cyklach leczenia wyniki krwi obwodowej unormalizowały się, spełnione zostały kryteria odpowiedzi całkowitej, a ocena szpiku kostnego wykazała brak morfologicznych oznak przetrwałej białaczki. Badania wykazały również brak minimalnej choroby resztkowej. Pacjent otrzymał 5 cykli leczenia wenetoklaks + decytabin (z czasowym zaprzestaniem podawania wenetoklaksu z powodu neutropenii). Pacjent przeszedł drugie allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego (wraz z leczeniem kondycjonującym). Krótco przed

przeszczepem zaprzestano podawania wenetoklaksu z decytabiną. W 18 dniu po przeszczepie pacjent osiągnął pełen chimeryzm i w dalszym ciągu pozostaje pod obserwacją.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Venclyxto. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił pozytywnie, a dokładnie:

- Prof. Jan Walewski: „Nie wiadomo w jakim wieku jest pacjent i nie wiadomo, czy potencjalnie może się kwalifikować do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, nie można więc ocenić wszystkich elementów mających wpływ na rokowanie i ew. podejście terapeutyczne.

Ryzyko związane ze stosowaniem wenetoklaksu należy ocenić jako znikome, więc jakakolwiek ew. odpowiedź na to leczenie będzie korzyścią dla pacjenta w tej bardzo złej sytuacji.”

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Wytyczne NCCN (2020), ESMO (2016) i Pan-London Haemato-Oncology 2020 rekomendują w przypadku nawrotowej/opornej postaci T-ALL i T-LBL stosowanie schematów opartych na zastosowaniu fludarabiny w skojarzeniu z innymi lekami tj.: schemat FLAG-IDA i FLAM. Drugim najczęściej rekomendowanym lekiem jest nelarabina sama lub w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem oraz terapia hyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon naprzemiennie z wysokimi dawkami metotreksatu i cytarabiny) (rekomendacja NCCN (2020), PALG (2018) i Pan-London Haemato-Oncology (2018)).

Żadna z poniższych publikacji nie odnosi się do stosowania wenetoklaksu w leczeniu nawrotowego/opornego chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL) i nawrotowej/opornej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL).

Prof. Jan Walewski wskazał, że obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu stosowane są:

„Podobnie jak w przypadku T-ALL, nie ma skutecznego leczenia choroby nawrotowej, przeżycie wynosi <7%. Odpowiedź na konwencjonalną chemioterapię typu FLAG (fludarabina, cytarabina, G-CSF) +/- idarubicyna wynosi 30-40%, a mediana OS ok. 6 m-cy u pacjentów, którzy odpowiedzieli.

Nelarabina jest wskazana specjalnie dla tej grupy chorych. U dorosłych RR wynosi 41-46%, OS po 1 roku: 28%. CR uzyskuje 36% chorych, 80% kwalifikuje się do allo-HSCT, a OS pacjentów, u których wykonano allo-HSCT wynosi ok. 31%”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych oraz dotychczasowy przebieg leczenia pacjenta (pacjent przeszedł już 3 linie leczenia rekomendowanego przez wytyczne, w tym leczenie m.in. nelarbiną wspomnianą przez prof. Jana Walewskiego) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Ekspert kliniczny, prof. Jan Walewski wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie od 5 do 10 pacjentów rocznie.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania 3-miesięcznej terapii ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 pacjentów wyniesie ██████████ zł, a u 10 pacjentów wyniesie ██████████ zł. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

### **Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.03.2020 znak PLD.4530.769.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 31.03.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane, we wskazaniu: chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ICD-10: C83.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ze zlecenia, Pacjent, dla którego złożono wnioski, przeszedł następujące leczenie:

- w I linii leczenia: dwa cykle chemioterapii wg schematu PALG ALL7 oraz MA – brak remisji,
- w II linii leczenia: FLAG-Ida z wnioskowanym wenetoklaksem.

Dodatkowo w zleceniu podano, że Pacjent znajdował się w głębokiej pancytopenii po chemioterapii i nie kwalifikował się do leczenia w ramach programu lekowego.

Wg informacji uzyskanych od lekarza prowadzącego, wnioskowany wenetoklaks Pacjent stosował jako darowizna po zmarłym wcześniej chorym. Dodatkowo, dnia 07.04.2020 lekarz poinformował, że Pacjent aktualnie „jest w głębokiej agranulocytocie po 3 linii leczenia: Cyklofosfamid + Vepesid + Nelarabina”.

Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) nie był wcześniej oceniany przez Agencję w wnioskowanym wskazaniu.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Według wytycznych polskich przygotowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej chłoniaki limfoblastyczne (LBL, lymphoblastic lymphoma) i ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) są określane wspólnym 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 (ALL), pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: odpowiednio 20% lub więcej i poniżej 20%. Wytyczne powołują się na klasyfikacje Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku, wg której obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową [PTOK 2013].

Wyróżnia się ALL/LBL z linii limfocytów B i T, tj. B-ALL, T-ALL i B-LBL, T-LBL, a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych – szczegółowo przedstawiono w tabeli poniżej. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji (9;22), zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-) [PTOK 2013].

**Tabela 1. Immunologiczna klasyfikacja ALL/LBL [PTOK 2013]**

Podtyp	Cechy fenotypowe
ALL z komórek B	CD19+ i CD79a+ i/lub cyCD22+
- pro-B	CD10-
- common	CD10+ cyIg-
- pre-B	cyIg+ 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-

Zauważyć należy, że wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 w edycji zarówno polskiej, jak i WHO, chłoniak limfoblastyczny oznaczany jest innym kodem niż ostra białaczka limfoblastyczna, odpowiednio C83.5 i C91.0 [ICD-10 CSIOZ, ICD-10 WHO], co sugeruje rozdzielną rozpoznawalność. Jakkolwiek, stanowisko

przedstawione w wytycznych PTOK 2013, a dotyczące konieczności traktowania LBL i ALL jako tą samą jednostkę chorobową, pokrywa się z wytycznymi międzynarodowymi (szczegóły – patrz rozdział 5) i opinią ankietowanego przez Agencję eksperta – prof. Jana Walewskiego – który zaznacza, że: „T-LBL jest jednostką chorobową bardzo podobną do T-ALL (ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T), zatem powinna być kodowana jako C91.0, a nie C83.5 w klasyfikacji ICD-10”. Ponadto, prof. Walewski, jako dowody na skuteczność wnioskowanej terapii w T-LBL powołał się na wyniki przedstawione w trzech publikacjach, a dotyczących leczenia wenetoklaksem pacjentów z T-ALL.

### **Obraz kliniczny**

Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna);
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość.

Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej są najczęstszym powodem podejrzenia ALL/LBL. Oprócz pancytopenii najczęściej stwierdza się hiperleukocytozę z obecnością komórek blastycznych w rozmazie. Rzadziej łączna liczba leukocytów mieści się granicach normy lub jest obniżona (postać aleukemiczna). Często stwierdza się zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi. Badanie cytologiczne szpiku ujawnia zwiększony odsetek komórek blastycznych. Postaci pierwotnie pozaszpikowe (LBL) występują częściej w przypadku nowotworów z linii limfocytów T i przejawiają się zazwyczaj zajęciem śródpiersia, nierzadko z obecnością płynu w jamie opłucnej. Kluczowe znaczenie w procesie diagnostycznym mają tu badania obrazowe [PTOK 2013].

### **Kryteria rozpoznania**

Podstawą rozpoznania jest wykazanie obecności nacieku limfoblastów w szpiku i krwi (ALL) lub w narządach i tkankach pozaszpikowych (LBL). Ocena cytologiczna krwi i szpiku nie pozwala na jednoznaczne określenie pochodzenia komórek blastycznych. Konieczne jest potwierdzenie 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 (MRD, minimal residual disease) w toku leczenia. Badania cytogenetyczne i molekularne służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph(+). Wykrycie transkryptu BCR-ABL oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego (TCR, T-cell receptor) pozwalają na monitorowanie MRD [PTOK 2013].

### **Epidemiologia**

Chłoniaki i białaczki limfoblastyczne stanowią ok. 8% wszystkich nowotworów tkanki łącznej [Cortellazo 2017]. Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana [PTOK 2013].

### **Etiopatogeneza**

Etiopatogeneza chłoniaka limfoblastycznego nie jest dokładnie poznana. Ze względu na opisywane w literaturze przypadki zachorowań u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycje genetyczną: mutacje na wczesnych etapach różnicowania się limfoblastów. Skutkami tych mutacji są: zahamowanie dojrzewania limfoblastów i ich nadmierna proliferacja. W przypadku linii limfocytów T miejscem ich dojrzewania jest grasica, która w związku z tym może być miejscem wyjścia nowotworu. W początkowej fazie choroby często obserwuje się objawy ogólne: gorączka, spadek masy ciała, poty nocne. Stwierdza się zajęcie śródpiersia z jednoczesnym wystąpieniem kaszlu, duszności i zespołu żyły głównej górnej. W przebiegu chłoniaka limfoblastycznego często obserwuje się nacieki na mózg, opony i nerwy czaszkowe [PTOK 2013, Lixun Guan 2018].

### **Leczenie**

Poszczególne narodowe grupy badawcze opracowały protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla danego kraju uwarunkowań i możliwości. W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u dorosłych są opracowywane, a ich realizację koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group) [PTOK 2013]. Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL7 [PALG ALL7]. Wytyczne międzynarodowe zgodnie podkreślają, że najlepsze wyniki leczenia chłoniaka limfoblastycznego T-

LBL uzyskuje się podczas terapii dedykowanej dla białaczek limfoblastycznych ALL [ESMO]. Postępowanie powinno być prowadzone w ośrodkach onkohematologicznych dysponujących salami zapewniającymi izolację chorych oraz odpowiednimi możliwościami diagnostycznymi [PTOK 2013].

Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10<sup>-3</sup>. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) 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.

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane.

Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby [PTOK 2013].

Szczegóły na temat leczenia przedstawił w rozdziale 5, gdzie opisano wytyczne.

## Rokowanie

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS, disease free survival) po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(-) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

Do grupy o złym rokowaniu w przebiegu T-ALL/LBL należą chorzy, u których komórki chłoniakowe wykazują immunofenotyp pre-T (CD7, CD34) lub stwierdza się leukocytozę przekraczającą 30 000/mm<sup>3</sup>. Pacjenci z ALL/LBL wysokiego ryzyka to także chorzy, u których nie uzyskano remisji po 4-6 tygodniach konwencjonalnego leczenia indukującego [Warzocha 2011].

Podsumowując, w niniejszym opracowaniu rozpoznanie zgodne ze zleceniem MZ – chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy – traktowany był jako jednostka chorobowa bardzo podobna do ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej, czego konsekwencją było m.in. poszukiwanie dowodów na zastosowanie wenetoklaksu zarówno u pacjentów z T-LBL, jak i T-ALL. Nie brano pod uwagę LBL i ALL z komórek B m.in. ze względu na inne niż dla LBL i ALL z komórek T zaburzenia cytogenetyczne i protokoły terapeutyczne [PALG ALL7].

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 2. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
	Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	-
Obniżenie jakości życia	-

Uzasadnienie prof. Jana Walewskiego: Nieopanowana choroba prowadzi w krótkim czasie do śmierci.

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Venclyxto]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane, 100 mg
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ICD-10: C83.5). Zgodnie z dodatkowymi informacjami ze zlecenia, Pacjent, dla którego złożono wnioszek, przeszedł następujące leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w I linii leczenia: dwa cykle chemioterapii wg schematu PALG ALL7 oraz MA – brak remisji,</li> <li>• w II linii leczenia: PLAG-Ida z wnioskowanym wenetoklaksem.</li> </ul> Dodatkowo w zleceniu podano, że Pacjent znajdował się w głębokiej pancytopenii po chemioterapii i nie kwalifikował się do leczenia w ramach programu lekowego. Wg informacji uzyskanych od lekarza prowadzącego, wnioskowany wenetoklaks Pacjent stosował jako darowizna po zmarłym wcześniej chorym. Dodatkowo, dnia 07.04.2020 lekarz poinformował, że Pacjent aktualnie „jest w głębokiej agranulocytocie po 3 linii leczenia: Cyklofosfamid + Vepesid + Nelarabina”.
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL: <ul style="list-style-type: none"> <li>- u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub</li> <li>- u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.</li> </ul>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	200 g/doba
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie – chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy – jest inne niż wskazanie, w którym zarejestrowany jest obecnie oceniany lek – przewlekła białaczka limfocytowa. Zastosowanie wenetoklaksu w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego jest zatem zastosowaniem off-label zgodnie z europejską ChPL [ChPL Venclyxto].

W USA wenetoklaks zarejestrowany jest pod nazwą handlową Venclexta we wskazaniu zbliżonym do tego zarejestrowanego w EU (w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) z delecją 17p. wykrytą testami zaakceptowanymi przez FDA, u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię [FDA Venclexta]).

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL) w fazie oporności/ nawrotu, zgodnie ze wskazaniem określonym w zleceniu MZ, dnia 09.04.2020 r. wykonano przeszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

W toku kolejnych prac nad niniejszym opracowaniem, po stwierdzeniu na podstawie dostępnej literatury, w tym w głównej mierze wytycznych praktyki klinicznej, oraz opinii eksperta, prof. Jana Walewskiego, że chłoniaki limfoblastyczne T-komórkowe są bardzo podobne do ostrych białaczek limfoblastycznych T-komórkowych (szczegóły opisano w rozdziale 2.1.), zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania nakierowanego na T-ALL. Wyszukiwanie to przeprowadzono w dniu 15.04.2020 w bazach PubMed i Embase (via Ovid). Pominięto przy tym bazę The Cochrane Library ze względu na fakt, że w toku wcześniejszego, tj. nakierowanego na T-LBL, przeszukiwania nie zidentyfikowano w tej bazie żadnych doniesień.

Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania. Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania dla obu wyszukiwań, łącznie.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z opornym/nawrotowym chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym lub oporną/nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia, m.in. badania in vitro na liniach komórkowych pobranych od pacjentów z T-LBL lub T-ALL.
Interwencja (I)	wenetoklaks	-
Komparator AL.	nie określono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia pacjentów	m.in. dotyczące farmakokinetyki
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania pierwotne: badania porównawcze, w tym przede wszystkim RCT, w przypadku ich braku – badania jednoramienne, w dalszej kolejności serie przypadków i opisy pojedynczych przypadków</li> <li>badania wtórne: przeglądy systematyczne i/lub metaanalizy przeprowadzone w min. jednej bazie medycznej przez min. dwie osoby</li> </ul>	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publ kacje w pełnym tekście</li> <li>publ kacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje dostępne tylko w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 1 publikację opisującą serię przypadków oraz 6 publikacji opisujących pojedyncze przypadki oraz:

- **Richard-Carpentier 2019** – opis serii przypadków 13 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T,
- **Farhadfar 2019** – opis przypadku 36-letniej kobiety z nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T,

- **Zhang 2019** – opis przypadku 25-letniego mężczyzny z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T (ETP-ALL, ang. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia),
- **Aujla 2019** – opis przypadku pacjentki w ciąży u której wystąpiła konwersja ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T do AML, a później ponownie do ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T,
- **El-Cheikh 2018** – opis m.in. 3 przypadków: 2 pacjentów z T-ALL i 1 pacjenta z białaczką bifenotypową T-ALL/AML,
- **Numan 2018** – opis m.in. przypadku 71-letniej kobiety ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T (ETP-ALL, ang. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia),
- **Rahmat 2018** – opis przypadku 20-letniego mężczyzny ze zdiagnozowaną retrospektywnie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T.

Wszystkie z odnalezionych badań dotyczą ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T.

Opis charakterystyki pacjentów oraz zastosowane leczenie i jego wyniki z pojedynczych opisów przypadków zostały opisane w poniższym podrozdziale.

#### **Richard-Carpentier 2019** - opis metodyki

Do serii przypadków włączono pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T leczonych w jednym ośrodku amerykański pomiędzy styczniem 2016, a grudniem 2018 roku., leczonych schematem zawierającym wenetoklaks przez co najmniej 7 dni. Wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali wenetoklaks w ramach badań klinicznych. Jeden z pacjentów włączony do serii przypadków był opisany wcześniej indywidualnie w publikacji *Numan 2018*. Pięciu pacjentów, którzy mieli mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym w momencie rozpoczęcia leczenia wenetotaksem zostało wykluczonych z analizy dotyczące odpowiedzi w zakresie szpiku kostnego, ale zostali włączeni do analizy przeżycia.

Ocenianymi punktami końcowymi były m.in.: remisja całkowita, remisja całkowita z niepełną regeneracją (ang. *incomplete hematological recover*, iCR), stan wolny od białaczki wyrażonej morfologicznie (ang. *morphologic leukemia-free state*, MLFS), minimalna choroba resztkowa, częstość występowania zespołu rozpadu guza, odsetek wczesnej śmierci (tzn. w przeciągu 30 dni od dnia rozpoczęcia terapii) oraz wyniki badań biochemicznych.

### **3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu**

#### **Richard-Carpentier 2019**

Do badania włączono 13 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z innymi lekami. Mediana wieku dla pacjentów z nawrotem choroby wyniosła 46 lat (zakres: 20-75 lat), większość stanowili mężczyźni. Mediana wcześniejszej liczby terapii jakie mieli pacjenci przed włączeniem leczenia wenetoklaksem wyniosła 2 terapie (zakres: 1-11 terapii). Oporność na poprzednie leczenie odnotowano u 7 z 13 pacjentów (54%), a 4 z 13 pacjentów (31%) miało w wywiadzie przeprowadzenie allo-HSCT.

Wenetoklaks był podawany w skojarzeniu z: hyper-CVAD u 5 pacjentów, z fludarabiną, cytarabiną i idarubicyną u 1 pacjenta, z pegylovaną asparaginazą i nelarabiną u 3 pacjentów, z pegylovaną asparaginazą i winkrystyną u 1 pacjenta oraz decytabiną u 3 pacjentów. Dawka wenetoklaksu wahała się od 100 do 400 mg dziennie, a mediana czasu jej podawania wyniosła 21 dni na cykl. Dawka wenetoklaksu była generalnie redukowana w przypadku przedłużającej się cytopenii lub jednoczesowego podawania leków przeciwgrzybiczych. Mediana przyjętych cykli terapii wyniosła 1 cykl.



### Skuteczność

Dziesięciu pacjentów miało oceniany szpik kostny. Sześciu z nich (60%) osiągnęło odpowiedź w zakresie szpiku kostnego: 3 pacjentów osiągnęło remisję całkowitą, 1 osiągnął całkowitą remisję z niepełną regeneracją, a 2 doświadczyło stanu wolnego od białaczki wyrażonej morfologicznie. Tylko u jednego z tych pacjentów osiągnięto brak minimalnej choroby resztkowej (pacjent ten miał pierwotnie oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T z 61% blastów w szpiku kostnym i osiągnął remisję całkowitą z brakiem minimalnej choroby resztkowej po jednym cyklu: nelarabina + asparaginaza + wenetoklaks). Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia remisji całkowitej wyniosła 0,9 miesiąca (zakres: 0,5; 2,3 miesiąca). Dwóch pacjentów leczonych schematem wenetoklaks + hyper-CVAD osiągnęło remisję po drugim kursie terapii zawierającej wysokie dawki cytarabiny i metotreksatu z wenetoklaksem.

Spośród 3 pacjentów wykluczonych w powyższej analizie z powodu odsetka blastów w szpiku kostnym poniżej 5% w momencie rozpoczęcia leczenia schematem zawierającym wenetoklaks, 1 pacjent z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T osiągnął remisję całkowitą z brakiem minimalnej choroby resztkowej, 1 pacjent z ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T osiągnął remisję całkowitą z obecnością minimalnej choroby resztkowej, a 1 pacjent miał aktywną białaczkę limfoblastyczną z komórek T. Pacjent, który był w remisji całkowitej i nie miał minimalnej choroby resztkowej otrzymał 4 cykle hyper-CVAD + wenetoklaks bez nawrotu, ale zmarł na zapalenie płuc. Podawanie wenetoklaksu być może przyczyniło się do eradykacji minimalnej choroby resztkowej u pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T, który był w remisji całkowitej z obecnością minimalnej choroby resztkowej po leczeniu pegylowana asparaginaza + winkrystyna + deksametazon. Pacjent z aktywną białaczką limfoblastyczną z komórek T miał masę w śródpiersiu wielkości 14,6 cm oraz 4% blastów w szpiku kostnym oraz obecność minimalnej choroby resztkowej. Był leczony decytabiną z wenetoklaksem co doprowadziło do redukcji guza w śródpiersiu o ponad 50% oraz eradykacją minimalnej choroby resztkowej.

Nie było związku pomiędzy odpowiedzią w zakresie szpiku kostnego, a dawką wenetoklaksu, nie mniej jednak autorzy badania wskazali, że liczba pacjentów jest zbyt mała by wysnuwać jednoznaczne wnioski.

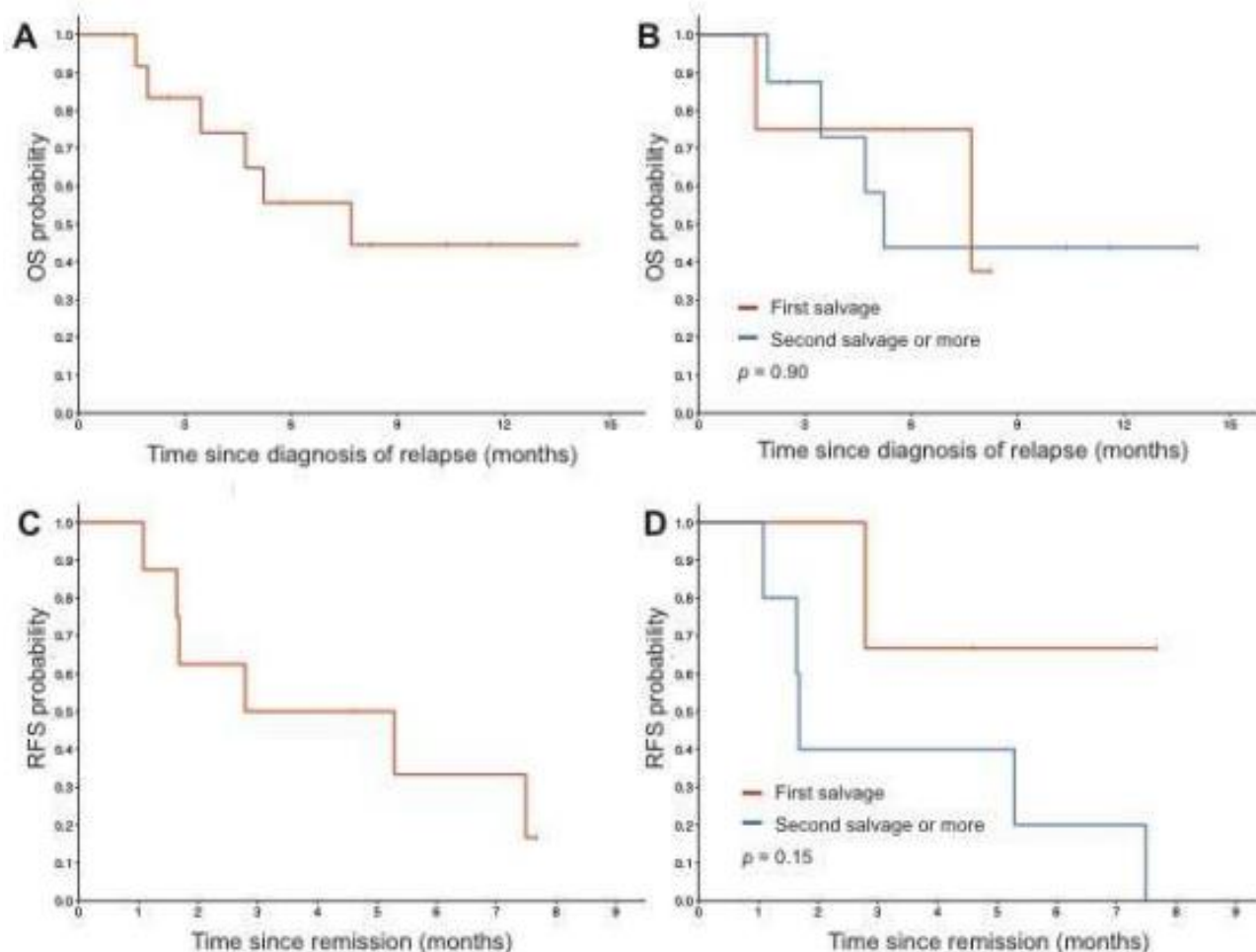
Spośród wszystkich 13 pacjentów, gdzie mediana okresu obserwacji trwała 10,4 miesiąca, 6 pacjentów zmarło, a szacowane 1-letnie przeżycie całkowite wyniosło 44% (Rycina 1 - A).

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,7 miesiąca i nie różniła się znacząco pomiędzy pacjentami leczonymi w 1 linii terapii ratunkowej, a pacjentami leczonymi po 2 lub więcej liniach terapii (Rycina 1 - B).

Spośród 8 pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie, 6 doświadczyło nawrotu, a mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniosła 4,0 miesiące (Rycina 1 - C).

Wszyscy pacjenci leczeni w drugiej lub kolejnej terapii ratunkowej ostatecznie doświadczyli nawrotu choroby w porównaniu do tylko 1 z 3 osób leczonych pierwszą terapią ratunkową (Rycina 1 - D).

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.



### Rycina 1. Analiza przeżycia

Tylko dwóch pacjentów pozostaje żywych w remisji, 5,8 miesiąca oraz 8,3 miesiąca po diagnozie nawrotu, oboje mają fenotyp ostrej białaczki limfoblastycznej z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T. Jeden z tych pacjentów miał pierwotnie oporną na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T., osiągnął remisję całkowitą i brak minimalnej choroby resztkowej po schemacie leczenia opartym na wenetoklaksie (przeszedł HSCT). Drugi pacjent był w remisji całkowitej, ale z obecnością minimalnej choroby resztkowej w momencie rozpoczęcia wenetoklaksu, a teraz pozostaje żywy w remisji i z bez obecności minimalnej choroby resztkowej po otrzymaniu 7 cykli schematu asparaginoza + winkrystyna + deksametazon + wenetoklaks (pacjent nie przeszedł HSCT).

### Bezpieczeństwo

Nie odnotowano żadnej śmierci w 30 dni po rozpoczęciu terapii zawierającej wenetoklaks, a wszystkie ze zgonów ogółem związane były z progresją choroby. Podczas okresu zwiększania dawki wenetoklaksu do dawki docelowej nie odnotowano żadnego istotnego klinicznie zespołu rozpadu guza. Głównym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym podczas leczenia były przedłużające się cytopenie. Mediana cykli leczenia otrzymanych przez pacjentów wyniosła 1 cykl (zakres: 1 -7 cykli), a mediana trwania cyklu wyniosła 34 dni (zakres: 16-167 dni).

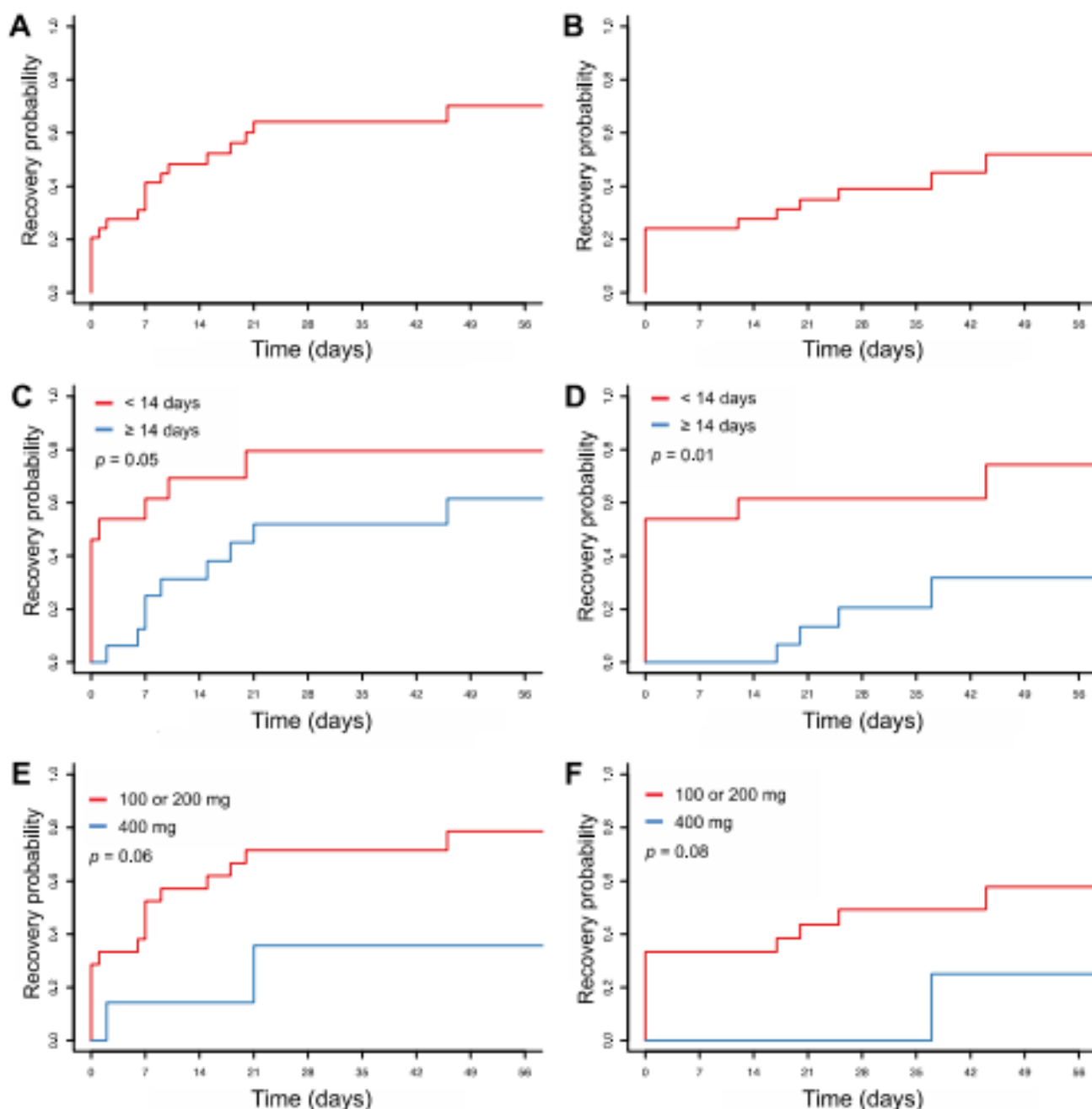
Mediana czasu do uzyskania liczby neutrofilii  $\geq 1,0 \times 10^9/L$  wyniosła 15 dni (zakres: 1-102 dni), a mediana do uzyskania liczby płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/L$  wyniosła 44 dni (zakres: 1-119 dni) – niektórzy z pacjentów w ogóle nie zdołali osiągnąć takiego poziomu płytek krwi. (Rycina 2 – A i B).

Pacjenci, którzy otrzymywali wenetoklaks przez 14 dni na cykl lub więcej mieli istotnie statystycznie dłuższe okresy trombocytopenii ( $p=0,01$ ) oraz tendencję to dłuższych okresów neutropenii ( $p=0,05$ ) (Rycina 2 – C i D). Nie mniej jednak tylko 1 z 6 pacjentów, którzy otrzymywali wenetoklaks przez 14 dni na cykl lub więcej (17%) otrzymywało schemat hyper-CVAD w porównaniu do 4 z 7 pacjentów, którzy otrzymywali wenetoklaks przez

mniej niż 14 dni na cykl (57%). Schemat hyper-CVAD jest bardziej mielosupresyjny niż nelarabina i asparaginaza co może częściowo tłumaczyć różnice w długości trwania cytopenii.

Wenetoklaks w dawce 400 mg dziennie w porównaniu do dawki 100 lub 200 mg dziennie wykazuje tendencje do wydłużania czasu trwania trombocytopenii i neutropenii, nie mniej jednak różnice nie były istotne statystycznie (Rycina 2 – E i F), prawdopodobnie z powodu ograniczonej liczby pacjentów. Co więcej, tendencja ta nie była obserwowana gdy brano pod uwagę efektywną dawkę wenetoklaksu biorąc pod uwagę, że azole podawane przeciwczybiczko podnoszą poziom koncentracji wenetoklaksu w osoczu krwi.

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 2. Hematologiczne punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa

Poniżej znajdują się opisy pojedynczych przypadków z odnalezionych publikacji.

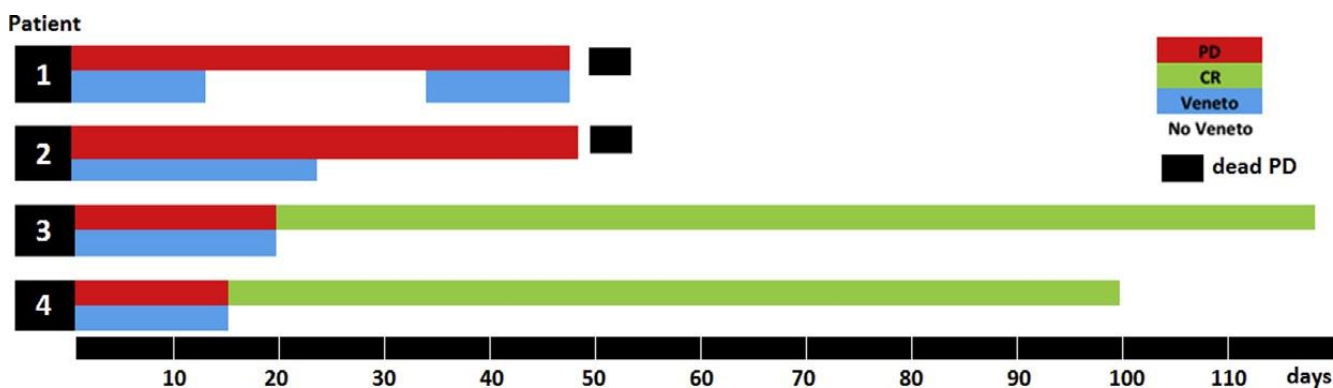
**Tabela 5. Opis pojedynczych przypadków włączonych do opracowania**

Badanie (typ badania)	Charakterystyka pacjentów oraz leczenie przed zastosowaniem wenetoklaksu i jego skuteczność	Interwencja zawierająca wenetoklaks	Wyniki skuteczności	Wyniki bezpieczeństwa
<p><b>Farhadfar 2019</b> (opis przypadku)</p>	<p>36-letnia kobieta z nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T, wykazana m.in. obecność ekspresji BCL-2. Leczenie obejmowało podanie chemioterapii systemowej hyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon). Z powodu braku uzyskania odpowiedzi podano zwiększoną dawkę metotreksatu oraz cytarabiny i pegaspargazy. Pacjentka przeszła również allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-HCT).</p>	<p>Podano terapię ratunkową opartą na wenetoklaksie w dawce 400 mg (raz dziennie, doustnie), 3-go dnia zwiększono dawkę do 600 mg raz na dobę w skojarzeniu z decytabiną (20 mg/m<sup>2</sup> dożylnie raz dziennie przez 5 dni, co 28 dni).</p>	<p>Ocena szpiku kostnego po jednym cyklu leczenia decytabiną i wenetoklaksem nie wykazała morfologicznych dowodów na obecność minimalnej choroby resztkowej.</p> <p>Pacjentka zmarła około 4 miesiące po rozpoczęciu terapii wenetoklaksem i decytabiną.</p>	<p>Drugi cykl decytabiny i wenetoklaksu został przerwany z powodu cytopenii, w związku z nawracającymi zakażeniami ogólnoustrojowymi wirusem opryszczki pospolitej opornym na acyklowir i inwazyjną infekcją grzybiczą płuc, pomimo profilaktyki przeciugrzybiczej izawukonazolem.</p>
<p><b>Zhang 2019</b> (opis przypadku)</p>	<p>25-letni mężczyzna z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T (ETP-ALL, ang. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia). Biopsja szpiku kostnego wykazała cechy hiperkomórkowe z 84% zajęciem przez blasty.</p> <p>Pacjentowi podano 2 cykle CAG (aklacynomycyna 20 mg raz na dobę i cytarabina 37 mg co 12 godzin) bez uzyskania odpowiedzi.</p>	<p>Zastosowano terapię opartą na wenetoklaksie (100 mg 1. dnia, 200 mg 2. dnia, 400 mg od 3. do 28. dnia) ze schematem HAG (czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) 300 µg w dniach 1-8, homoharringtonina 2 mg w dniach 1-8 oraz cytarabina 37,4 mg w dniach 1–10).</p>	<p>Odpowiedź całkowita na leczenie wenetoklaks + HAG. Pacjent przeszedł następnie przeszczep komórek krwiotwórczych (HSCT). Po 5 miesiącach po przeprowadzeniu HSCT, u pacjenta nadal utrzymywała się odpowiedź całkowita na leczenie.</p>	<p>Brak danych.</p>
<p><b>Aujla 2019</b> (opis przypadku)</p>	<p>32-letnia kobieta w ciąży, u której wystąpiła konwersja ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T do AML, a później ponownie do ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T.</p> <p>Pacjentka początkowo była leczona na T-ALL prednizonem z winkrystyną i daunorubicyną. Z powodu stanu przedrzucawkowego w 30 dniu terapii wywołano poród.</p> <p>Ocena szpiku wykazała przetrwałe blasty. Pacjentka rozpoczęła leczenie schematem hiper-CVAD (metyloprednizon + metotreksat + cytarabina). Po leczeniu pacjentka została wypisana do domu, ale wróciła do szpitala po</p>	<p>Po ponownym zdiagnozowaniu T-ALL pacjentka otrzymała kilka różnych terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klofarabina + cytarabina,</li> <li>• azacytadyna + wenetoklaks,</li> <li>• alektynib,</li> <li>• prednizon + winkrystyna.</li> </ul>	<p>Pacjentka nie wykazała odpowiedzi na żaden schemat leczenia przeprowadzony po ponownym zdiagnozowaniu T-ALL. Dziewięć miesięcy od postawienia pierwotnej diagnozy pacjentka zmarła.</p>	<p>Brak danych.</p>

Badanie (typ badania)	Charakterystyka pacjentów oraz leczenie przed zastosowaniem wenetoklaksu i jego skuteczność	Interwencja zawierająca wenetoklaks	Wyniki skuteczności	Wyniki bezpieczeństwa
	12 dniach z powodu gorączki. Ocena szpiku wykazała przetrwałe blasty. Postawiono diagnozę ALL. Pacjentka otrzymała leczenie cytarabiną + mitoksantronem + etopozydem. Ocena szpiku po indukcji wykazała brak oznak choroby. Pacjentka otrzymała leczenie kondycjonujące przed przeprowadzeniem allo-SCT, przeprowadzono allo-SCT i leczenie kondycjonujące. Ocena szpiku po 30 dniach wskazała na ponowną T-ALL.			
<p><b>El-Cheikh 2018</b></p> <p>(opis 3 przypadków z T-ALL)</p>	<p>Pacjent 1.</p> <p>U 23-letniej kobiety zdiagnozowano T-ALL.</p> <p>I linia leczenia: 8 cykli hyper-CVAD (cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon na przemian z metotreksat + cytarabina), a następnie leczenie podtrzymujące schematem POMP (6-merkaptopuryna + winkrystyna + metotreksat). Pacjentka osiągnęła remisję całkowitą, ale po około 10 miesiącach nastąpił nawrót choroby. Pacjentka była leczona kłofarabiną i osiągnęła drugą remisję całkowitą ze stwierdzoną jednoczesną minimalną chorobą resztkową. Pacjentka przeszła allo-SCT (kondycjonowanie: cyklofosfamid + naświetlanie całego ciała). Trzydzieści dni po przeszczepie odnotowano remisję całkowitą, 96% chimeryzm oraz obecność minimalnej choroby resztkowej. Nastąpił wczesny nawrót choroby. Pacjentka była leczona schematem BMF (prednizon + winkrystyna + L-asparaginaza + cytarabina + metotreksat).</p>	<p>Po kilku dniach do schematu BMF dodano wenetoklaks (20 mg/dobę zwiększając dawkę w czasie 5 dni do 400 mg na dobę).</p>	<p>Z powodu pancytopenii wenetoklaks został odstawiony na 20 dni.</p> <p>Ocena szpiku kostnego po około 3 tygodniach wdrożonego leczenia wykazała szpik hipokomórkowy, bez obecności oznak białaczki z obecnością minimalnej choroby resztkowej.</p> <p>Po kolejnych kilku dniach u pacjentki rozwinęła się gorączka neutropeniczna. Ocena szpiku wykazała 70% limfocytozę limfocytów T oraz 19% chimeryzm.</p> <p>Wznowiono podawanie wenetoklaksu.</p> <p>Badania wykazały m.in. nowe zmiany w węzłach chłonnych oraz hepatosplenomegalię.</p> <p>U pacjentki rozwinęła się choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz niewydolność oddechowa. Pacjentka zmarła po dwóch miesiącach od wdrożonego leczenia.</p> <p>Dodatkowa rycina do wyników leczenia znajduje się pod tabelą.</p>	<p>Leczenie BMF z wenetoklaksem było powikłane łagodnym zespołem rozpadu guza rozwiązane nawodnieniem oraz toksycznością neurologiczną związaną z L-asparaginazą, która stopniowo ustępowała.</p> <p>Ponieważ pacjentka rozwinęła pancytopenię, konieczne było czasowe przerwanie podawania wenetoklaksu.</p> <p>Pacjentka rozwinęła dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gorączkę neutropeniczną,</li> <li>anemię ciężkiego stopnia,</li> <li>trombocytopenię ciężkiego stopnia,</li> <li>neutropenię ciężkiego stopnia.</li> </ul>
	<p>Pacjent 2.</p> <p>U 21-letniej kobiety zdiagnozowano białaczkę bifenotypową (T-ALL/AML) po wcześniejszej diagnozie AML w 22. tyg. ciąży oraz nieudanych 5 próbach indukcji schematami chemioterapii na AML. Po porodzie w 31. tyg. ciąży</p>	<p>Po kilkunastu dniach do schematu BMF dołączono leczenie wenetoklaksem (20 mg/dobę zwiększając dawkę w czasie 5 dni do 400 mg na dobę).</p>	<p>Pacjentka otrzymała reindukcję schematem BFM z powodu przetrwałych blastów, a podawanie wenetoklaksu zostało przerwane przez wystąpienie aspergilozy.</p> <p>Ocena szpiku wykazała szpik hipokomórkowy z przetrwałą ostrą</p>	<p>Po wdrożeniu leczenia BMF + wenetoklaks u pacjentki rozwinęła się szybko mukormykoza lewej nogi i zatok, leczona m.in. amfoterycyną B i kaspofunginą.</p> <p>Konieczność odstawienia wenetoklaksu przez aspergilozę.</p>

Badanie (typ badania)	Charakterystyka pacjentów oraz leczenie przed zastosowaniem wenetoklaksu i jego skuteczność	Interwencja zawierająca wenetoklaks	Wyniki skuteczności	Wyniki bezpieczeństwa
	<p>oraz ostatecznym postawieniu diagnozy białaczki bifenotypowej rozpoczęto terapię schematem BMF (prednizon + winkrystyna + daunomycyna + L-asparaginaza).</p>		<p>białaczką.</p> <p>Stan kliniczny pacjentki stale się pogarszał i została objęta leczeniem wspomagającym i zmarła około 11 miesięcy od postawienia pierwszej diagnozy.</p> <p>Dodatkowa rycina do wyników leczenia znajduje się pod tabelą.</p>	<p>Pacjentka rozwinęła dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gorączkę neutropeniczną,</li> <li>anemię ciężkiego stopnia,</li> <li>trombocytopenię ciężkiego stopnia,</li> <li>neutropenię ciężkiego stopnia.</li> </ul>
	<p>Pacjent 3.</p> <p>U 53-letniego mężczyzny zdiagnozowano T-ALL. Po niepowodzeniu 3 cykli schematem hiper-CVAD zdiagnozowano oporną na leczenie T-ALL.</p>	<p>Rozpoczęto terapię BFM (prednizon + winkrystyna + L-asparaginaza + cytarabina + metotreksat) z wenetoklaksem podawanym przez pierwszych 20 dni (20 mg/dobę zwiększając dawkę w czasie 5 dni do 400 mg na dobę).</p>	<p>Ocena szpiku wykazała całkowitą remisję molekularną.</p> <p>Aktualnie pacjent kontynuuje chemioterapię, czuje się dobrze, a w planach jest przeprowadzenie allo-SCT.</p> <p>Dodatkowa rycina do wyników leczenia znajduje się pod tabelą.</p>	<p>Zaobserwowano ciężką cytopenię począwszy od trzeciego dnia terapii i utrzymującą się do czasu odstawienia wenetoklaksu.</p> <p>Pacjent rozwinął dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>anemia ciężkiego stopnia,</li> <li>trombocytopenia ciężkiego stopnia (trwająca 21 dni),</li> <li>neutropenia ciężkiego stopnia (trwająca 21 dni).</li> </ul>
<p><b>Numan 2018</b> (opis przypadku)</p>	<p>71-letnia kobieta ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z wczesnych komórek prekursorowych limfocytów T (ETP-ALL, ang. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia), z 80% zajęciem szpiku kostnego przez blasty oraz obecnością m.in. ekspresji BCL-2.</p> <p>Leczenie obejmowało podanie chemioterapii systemowej hyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon), naprzemiennie z dużymi dawkami metotreksatu i cytarabiny, leczenie drugiego rzutu nelarabiną i leczenie trzeciego rzutu liposomalną winkrystyną. Pacjentka włączona również do badania klinicznego I fazy pa bocyklik + deksametazon, otrzymała 2 cykle leczenia bez uzyskania odpowiedzi.</p>	<p>Rozpoczęto leczenie schematem hyperCVAD (bez doksorubicyny) na przemian ze schematem miniCVD (metotreksat i cytarabina) + wenetoklaksat.</p> <p>W pierwszym cyklu podano wenetoklaks 10. dnia w dawce 100 mg, następnie do 15. dnia zwiększano dawkę, do 400 mg.</p>	<p>Zaobserwowano spadek liczby leukocytów we krwi obwodowej i liczby blastów po rozpoczęciu leczenia wenetoklaksem.</p> <p>W 24 dniu 1. cyku badanie szpiku kostnego wykazało hipokomórkowy szpik kostny z 15,6% obecnością blastów (spadek z 85% w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia). Dokonano zmiany profilaktyki przeciwgrzybiczej z kaspofunginy na worykonazol, co wymagało obniżenia dawki wenetoklaksu do 100 mg na dobę, począwszy od 2. cyklu.</p> <p>W 26 dni 2. cyklu leczenia (chemioterapia + wenetoklaks) odnotowano 2% obecność blastów w szpiku. Wykazano również obecność minimalnej choroby resztkowej 0,16%. Pacjentce podano 3. cykl leczenia, jednak wenetoklaks podano dopiero 31. dnia 3. cyklu z powodu pojawienia się neutropenii i trombocytopenii. Pacjentka w remisji morfologicznej ze stopniowo malejącymi</p>	<p>Po wdrożeniu leczenia schematem hyperCVAD (bez doksorubicyny) na przemian ze schematem miniCVD (metotreksat i cytarabina) + wenetoklaksat u pacjenta wystąpiła hiperfosfatemia, którą opanowano doustnymi środkami wiążącymi fosforany.</p> <p>W 3 cyklu wenetoklaks podano dopiero 31. dnia z powodu pojawienia się neutropenii i trombocytopenii.</p>

Badanie (typ badania)	Charakterystyka pacjentów oraz leczenie przed zastosowaniem wenetoklaksu i jego skuteczność	Interwencja zawierająca wenetoklaks	Wyniki skuteczności	Wyniki bezpieczeństwa
			poziomami MRD w szp ku kostnym (0,02% w 44 dniu 3. cyklu; 0,01% w 78 dniu 3. cyklu).	
<b>Rahmat 2018</b>	<p>U 20-letniego mężczyzny postawiono diagnozę ostrej białaczki szpikowej, która została w późniejszym czasie retrospektywnie zmieniona na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek T.</p> <p>Pacjent był leczony daunorubicyną w skojarzeniu z wysokimi dawkami cytarabiny (podczas leczenia osiągnął remisję całkowitą). Leczenie konsolidujące składało się z dwóch cykli wysokiej dawki cytarabiny i sorafen bu. Pacjent został zakwalifikowany do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego. Kondycjonowanie do przeszczepu składało się z fludarabiny, cyklofosfamidu i napromieniania całego ciała w niskiej dawce). Badanie przed przeszczepem nie wykazało obecności minimalnej choroby resztkowej. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepie składało się z cyklofosfamidu, takrolimusu i mykofenolatu mofetylu. Badania wykazały podtrzymaną odpowiedź całkowitą oraz 100% chimeryzm. Jako leczenie podtrzymujące pacjent otrzymał 6 cykli azacytadyny, a następnie otrzymywał sorafenib. Około 6 miesięcy zaprzestano podawanie takrolimusu, bez oznak choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.</p> <p>Trzydzieści miesięcy po przeszczepie pacjent rozwinął postępującą neutropenię. Badania wykazały nawrót choroby.</p>	<p>Biorąc pod uwagę pojawiające się dowody wspierające stosowanie wenetoklaksu u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T rozpoczęto terapię ratunkową wenetoklaksem w skojarzeniu z decytabiną (wenetoklaks początkowo był podawany w dawce 800 mg dziennie, a następnie 400 mg, natomiast decytabina podawana była przez 5 dni w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> w 28-dniowych cyklach).</p>	<p>Po dwóch cyklach leczenia wyniki krwi obwodowej unormalizowały się, spełnione zostały kryteria odpowiedzi całkowitej, a ocena szpiku kostnego wykazała brak morfologicznych oznak przetrwałej białaczki. Badania wykazały również brak minimalnej choroby resztkowej. Pacjent otrzymał 5 cykli leczenia wenetoklaks + decytabin (z czasowym zaprzestaniem podawania wenetoklaksu z powodu neutropenii). Pacjent przeszedł drugie allogeniczne przeszczepienie szp ku kostnego (wraz z leczeniem kondycjonującym). Krótko przed przeszczepem zaprzestano podawania wenetoklaksu z decytabiną. W 18 dniu po przeszczepie pacjent osiągnął pełen chimeryzm i w dalszym ciągu pozostaje pod obserwacją.</p>	Brak danych.



Rycina 3. Odpowiedź na leczenie wenetoklaksem w czasie, u 3 pacjentów z T-ALL (pacjent nr 1, 2 i 3) z publikacji *El-Cheikh 2018*

### 3.2.3 Dodatkowe informacje

#### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej:

- prof. Jan Walewski: „Wenetoklaks był sporadycznie stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, jak Hyper-CVAD, L-asparaginaza, nelarabina, decytabina. Z 10 chorych, u 6 uzyskano odpowiedź, mediana OS: 7.7 m-cy, mediana DFS: 4 m-ce.
- Farhadfar N et al.: Venetoclax and decitabine for treatment of relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.10.002>
- Richard-Carpentier G et al.: Clinical Experience With Venetoclax Combined With Chemotherapy for Relapsed or Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2019; 20 (4): 212-8.
- Rahmat LT et al.: Venetoclax in Combination with Decitabine for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Case Reports in Hematology* 2018; <https://doi.org/10.1155/2018/6092646>”

#### Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL Venclyxto zdarzeniami niepożądanymi, które występują bardzo często ( $\geq 1/10$ ) są:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: neutropenia, niedokrwistość, limfopenia,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hiperkaliemia, hiperfosfatemia i hipokalcemia,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, wymioty, nudności, zaparcia,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: uczucie zmęczenia.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zespół rozpadu guza, w tym przypadki zgonów, występował u uprzednio leczonych pacjentów z PBL z dużą masą guza, gdy leczono ich wenetoklaksem. Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję masy guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w początkowej, trwającej 5 tygodni fazie miareczkowania dawki. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki.



### Neutropenia

U pacjentów leczonych wenetoklaksem była zgłaszana neutropenia stopnia 3 lub 4. Przez cały okres leczenia należy wykonywać badania morfologiczne krwi. Zaleca się czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią. Zgłaszano przypadki poważnych zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu. Należy rozważyć zastosowanie leczenia wspomagającego, w tym leków przeciwdrobnoustrojowych w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych zakażenia.

### Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności immunizacji żywymi atenuowanymi szczepionkami podczas leczenia i po leczeniu wenetoklaksem. Żywych szczepionek nie należy podawać podczas leczenia i po jego zakończeniu aż do czasu odbudowy komórek B.

### Induktory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu induktorów CYP3A4 może doprowadzić do zmniejszenia ekspozycji na wenetoklaks i w konsekwencji ryzyka braku skuteczności. Należy unikać stosowania wenetoklaksu jednocześnie z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4.

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas przyjmowania wenetoklaksu stosować wysoce skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

### **Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

W celu odnalezienia komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Venclyxto przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA:

- <http://urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa>
- <https://www.ema.europa.eu/en>
- <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts>

Nie znaleziono na nich alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Venclyxto.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Venclyxto. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił pozytywnie, a dokładnie:

- prof. Jan Walewski: „Nie wiadomo w jakim wieku jest pacjent i nie wiadomo, czy potencjalnie może się kwalifikować do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, nie można więc ocenić wszystkich elementów mających wpływ na rokowanie i ew. podejście terapeutyczne.

Ryzyko związane ze stosowaniem wenetoklaksu należy ocenić jako znikome, więc jakakolwiek ew. odpowiedź na to leczenie będzie korzyścią dla pacjenta w tej bardzo złej sytuacji.”

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Dnia 10.04.2020r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL) i białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- Polish Adult Leukemia Group czyli Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) <https://palg.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- British Society for Hematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>
- American Society Of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>
- National Cancer Strategy <https://rmpartners.nhs.uk/haemato-oncology-clinical-guidelines/>

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL) i białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL).

Wytyczne NCCN (2020), ESMO (2016) i Pan-London Haemato-Oncology 2020 rekomendują w przypadku nawrotowej/opornej postaci T-ALL i T-LBL stosowanie schematów opartych na zastosowaniu fludarabiny w skojarzeniu z innymi lekami tj.: schemat FLAG-IDA i FLAM. Drugim najczęściej rekomendowanym lekiem jest nelarabina sama lub w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem oraz terapia hyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon naprzemiennie z wysokimi dawkami metotreksatu i cytarabiny) (rekomendacja NCCN (2020), PALG (2018) i Pan-London Haemato-Oncology (2018)).

Żadna z poniższych publikacji nie odnosi się do stosowania wenetoklaksu w leczeniu nawrotowego/opornego chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL) i nawrotowej/opornej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja / rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p align="center"><b>ESMO 2016 (Europa)</b></p>	<p><b>Chemioterapia:</b> obejmuje terapię indukcyjną 1–2 miesiące, cykle konsolidacji (naprzemiennie) 6–8 miesięcy i terapię podtrzymującą 2–2,5 roku.</p> <p><b>Opcje terapeutyczne leczenia nawrotowych/opornych białaczek (T-ALL) i chłoniaków limfoblastycznych (T-LBL):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inotuzumab i epratuzumab</li> <li>• fludarabina</li> <li>• Schemat FLAG-IDA: fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów ± idarubicyna</li> <li>• Schemat oparty na cytarabinie: wysokie dawki cytarabiny, idarubicyna, metotreksat dokanałowo</li> <li>• winkrystyna</li> </ul> <p>Pełna ponowna diagnostyka niezbędna do wykluczenia/ujawnienia aberracji klonalnych chromosomów dla zapewnienia podstaw dla terapii celowanych.</p> <p>Jeśli nawrót choroby wystąpił w przebiegu &gt;18/24 miesięcy należy rozważyć zastosowanie inny rodzaj terapii indukcyjnej.</p>

Organizacja / rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p align="center"><b>NCCN 2020 (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p>Stwierdzono, że typ T-komórkowy ALL i LBL jest istotnym czynnikiem prognostycznym zmniejszającym przeżycie po nawrocie choroby.</p> <p>Około 20% - 30% pacjentów osiąga drugą pełną remisję po drugiej linii leczenia.</p> <p><b>Opcje terapeutyczne leczenie przypadków nawrotowych/opornych T-ALL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia hyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon naprzemiennie z wysokimi dawkami metotreksatu i cytarabiny)</li> <li>• Schemat TKI: dasatinib, imatinib, nilotinib, bosutinib</li> <li>• Schemat MOPAD: metotreksat, winkrystyna, pegaspargaza, deksametazon + rytuksymab</li> <li>• nelarabina sama lub w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem</li> <li>• kłofarabina sama lub w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem</li> <li>• Schemat FLAG-IDA: fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów ± idarubicyna</li> <li>• Schemat FLAM: fludarabina, cytarabina i mitoksantron</li> <li>• Schemat oparty na cytarabinie: wysokie dawki cytarabiny, idarubicyna, metotreksat dokanałowo</li> </ul> <p>Konieczna jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) na każdym etapie indukcji i konsolidacji oraz w trakcie podtrzymywania. Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego, a także napromienianie. Przy obecności objawów neurologicznych wskazane wykonanie rezonansu magnetycznego głowy.</p> <p>Pacjentom, u których wystąpił nawrót choroby po &gt;3 latach, rekomendowane jest zastosowanie leczenia z tym samym schematem indukcji co poprzednio.</p> <p>*terapię rekomendowane przez NCCN dla chorych na ALL rekomendowane są dla pacjentów chorych na LBL, wskazując na lepsze wyniki terapeutyczne w porównaniu z terapiami charakterystycznymi dla leczenia chłoniaków</p> <p>**Rekomendowane zastosowanie: dasatinibu i imatinibu, ponatin bu szczególnie w leczeniu T-LBL Wg. Wytycznych NCCN wszystkie rekomendacje są określone kategorią 2a, co oznacza rekomendacje ze względu na dostępność dowodów naukowych niższej jakości wskazujących na skuteczność terapii.</p>
<p align="center"><b>PALG 2018 (Polska)</b></p>	<p>U wszystkich chorych z nawrotem ALL konieczna jest natychmiastowa identyfikacja dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego komórek krwiotwórczych, rodzinnego zgodnego w antygenach HLA, niespokrewnionego lub haploidentycznego. Celem jest uzyskanie remisji hematologicznej i natychmiastowe przeprowadzenie alloHSCT. W przypadku konieczności oczekiwania na alloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć wybraną indukcję, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem.</p> <p><b>Opcje terapeutyczne leczenie przypadków nawrotowych/opornych T-ALL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nelarabina sama lub w skojarzeniu z metotreksatem i deksametazonem (dokanałowo)</li> <li>• Terapia hyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon naprzemiennie z wysokimi dawkami metotreksatu i cytarabiny)</li> <li>• Schemat FLAM: fludarabina, cytarabina i mitoksantron</li> </ul> <p><b>KONSOLIDACJA II + III [u pacjentów nie kwalifikowanych do alloHCT lub z odroczonym alloHCT]</b> rytuksymab, cytarabina, metotreksat, PEG-asparaginaza</p> <p><b>Terapia podtrzymująca:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prednizon, rytuksymab, winkrystyna, merkaptopuryna, metotreksat</li> </ul> <p>I i II rok terapii podtrzymującej: w przypadku wystąpienia obniżonych wartości wskaźników hematologicznych we krwi obwodowej przewiduje się redukcję dawek cytostatyków, a przy leukopenii &lt; 2 G/l i/lub małopłytkowości &lt; 50 G/l przewiduje się przerwę w leczeniu.</p> <p>Konieczna jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) na każdym etapie indukcji i konsolidacji oraz w trakcie podtrzymywania. Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego, a także napromienianie. Przy obecności objawów neurologicznych wskazane wykonanie rezonansu magnetycznego głowy.</p> <p>U chorych, u których nie planuje się allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (alloHSCT) można podać maksymalnie 6 cykli leczenia.</p> <p>U chorych, u których uzyskano remisję w wyniku zastosowanego leczenia natychmiastowe przeprowadzenie alloHSCT.</p> <p>W przypadku braku remisji po I cyklu indukującym lub wznowy na którymkolwiek etapie leczenia, chorego należy skierować na leczenie alternatywne programem lekowym lub w ramach dostępnych prób klinicznych.</p>

Organizacja / rok (kraj/region)	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p><b>Pan-London Haemato-Oncology 2020 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Opcje terapeutyczne pacjentów z nawrotową / oporną formą T-ALL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat FLAG-IDA: fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów ± idarubicyna</li> <li>• Schemat FLAG: fludarabina, cytarabina</li> <li>• nelarabina sama lub w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem</li> <li>• inotuzumab</li> </ul> <p>W przypadku dalszego braku odpowiedzi na leczenie lub pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii ratunkowej rekomendowana jest chemoterapia cytoredukcyjna (np. winkrystyna, hydroksykarbamid, etopozyd, kłofarabina)</p> <p>Warunkiem koniecznym dopuszczającym do alloHSCT jest osiągnięcie pełnej remisji (CR).</p>

Prof. Jan Walewski wskazał, że obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu stosowane są:

„Podobnie jak w przypadku T-ALL, nie ma skutecznego leczenia choroby nawrotowej, przeżycie wynosi <7%. Odpowiedź na konwencjonalną chemioterapię typu FLAG (fludarabina, cytarabina, G-CSF) +/- idarubicyna wynosi 30-40%, a mediana OS ok. 6 m-cy u pacjentów, którzy odpowiedzieli.

Nelarabina jest wskazana specjalnie dla tej grupy chorych. U dorosłych RR wynosi 41-46%, OS po 1 roku: 28%. CR uzyskuje 36% chorych, 80% kwalifikuje się do allo-HSCT, a OS pacjentów, u których wykonano allo-HSCT wynosi ok. 31%”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych oraz dotychczasowy przebieg leczenia pacjenta (pacjent przeszedł już 3 linie leczenia rekomendowanego przez wytyczne, w tym leczenie m.in. nelarbiną wspomnianą przez prof. Jana Walewskiego) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Venclyxto, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ceny i koszty produktu leczniczego Venclyxto

Źródła danych		Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcznej terapii [PLN]
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ		nie podano	██████████ (netto) – 182 tabletki ██████████ (brutto) – 182 tabletki
Według Obwieszczenia MZ <18.02.2020 r.>	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg, 112 szt	24 766,56 *	40 245,66 (brutto) – 182 tabletki
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg, 14 szt.	3 095,82 *	
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg, 7 szt.	1 547,91 *	

\* cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%))

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert kliniczny, prof. Jan Walewski wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie od 5 do 10 pacjentów rocznie.

Szczegóły obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 5 / 10 pacjentów
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ / ██████████
Według Obwieszczenia MZ <18.02.2020 r.>	201 228,30 / 402 456,60

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania 3-miesięcznej terapii ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 pacjentów wyniesie ██████████ zł, a u 10 pacjentów wyniesie ██████████ zł. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

Badania	
<b>Aujla 2019</b>	Aujlia A. et al. Lineage switch from T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma to acute myeloid leukemia and back to T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma in a patient diagnosed during pregnancy; Stem Cell Investig; 2019; <a href="http://dx.doi.org/10.21037/sci.2019.05.02">http://dx.doi.org/10.21037/sci.2019.05.02</a>
<b>El-Cheikh 2018</b>	El-Cheikh J. et al. Feasibility of the Combination of Venetoclax and Asparaginase-based Chemotherapy for Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia; 2018; <a href="https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.07.289">https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.07.289</a>
<b>Farhadfar 2019</b>	Farhadfa N. et al. Venetoclax and decitabine for treatment of relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of literature; Hematol Oncol Stem Cell Ther; 2019; <a href="https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.10.002">https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.10.002</a>
<b>Numan 2018</b>	Numan Y. et al. First report of clinical response to Venetoclax in Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; JCO Precis Oncol.; 2018; doi:10.1200/PO.18.00127
<b>Rahmat 2018</b>	Rahmat L. et al. Venetoclax in Combination with Decitabine for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant; Case Reports in Hematology; Volume 2018; <a href="https://doi.org/10.1155/2018/6092646">https://doi.org/10.1155/2018/6092646</a>
<b>Richard-Carpentier 2019</b>	Richard-Carpentier G. et al., Clinical Experience with Venetoclax in Combination with Chemotherapy for Relapsed or Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, S2152-2650(19)31995-0, DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.608">https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.608</a>
<b>Zhang 2019</b>	Zhang X. et al. Relapsed/refractory early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia was salvaged by venetoclax plus HAG regimen; Annals of Hematology; 2019 <a href="https://doi.org/10.1007/s00277-019-03902-9">https://doi.org/10.1007/s00277-019-03902-9</a>
Rekomendacje kliniczne	
<b>ESMO 2016</b>	Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 7 April 2016, <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31639-4/pdf">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31639-4/pdf</a> [10.04.2020]
<b>NCCN 2020</b>	Acute Lymphoblastic Leukemia (Adult and AYA) Version 1.2020 – January 15, 2020 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf</a> [10.04.2020]
<b>PALG 2018</b>	Protokół Leczenia Ostrej Białaczki Limfoblastycznej U Dorosłych Palg All7, 03.07.2018r., <a href="https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7_v_2018-10-08.pdf">https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7_v_2018-10-08.pdf</a> [10.04.2020]
<b>Pan-London Haemato-Oncology 2020</b>	Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 1: Acute Lymphoblastic Leukaemia, January 2020, <a href="https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-ALL-Guidelines-Jan-2020.pdf">https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-ALL-Guidelines-Jan-2020.pdf</a> [14.04.2020]
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Venclyxto</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/32enclyxto-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/32enclyxto-epar-product-information_pl.pdf</a>
<b>Cortellazo 2017</b>	Cortellazo S., et. Al. Lymphoblastic lymphoma, Critical Reviews in Oncology/Hematology; 2017,113: 304-317
<b>FDA Venclexta</b>	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208573s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208573s000lbl.pdf</a>
<b>ICD-10 CSIOZ</b>	<a href="https://www.icd10.pl/index.php">https://www.icd10.pl/index.php</a>
<b>ICD-10 WHO</b>	<a href="https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C83.5">https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C83.5</a>
<b>Lixun Guan 2018</b>	Lixun Guan et. Al. T Cell-Replete Haploidentical Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment of T-Lymphoblastic Lymphoma; Annals of Transplantation; 2018, 23: 427-433
<b>PALG ALL7</b>	<a href="https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7_v_2018-10-08.pdf">https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7_v_2018-10-08.pdf</a>
<b>PTOK 2013</b>	Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne, 2013, <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_16_Ostre_bialaczki_limfoblastyczne_i_chloniaki_limfoblastyczne_20130301.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_16_Ostre_bialaczki_limfoblastyczne_i_chloniaki_limfoblastyczne_20130301.pdf</a> [10.04.2020]
<b>Warzocha 2011</b>	Warzocha K. et al., Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarnicznych, Postępy Nauk Medycznych, t. XXIV, nr 7, 2011, str. 567-576



## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Strategie wyszukiwania publikacji nakierowane na chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.04.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#29	Search #5 and #28	13
#28	Search #13 or #26 or #27	3560
#27	Search ((t-cell[Title/Abstract]) AND lymphoblastic[Title/Abstract]) AND lymphoma[Title/Abstract]	1963
#26	Search (("t-lymphoblastic lymphoma"[Title/Abstract]) OR "lymphoblastic t-cell lymphoma"[Title/Abstract]) OR "t-cell lymphoblastic lymphoma"[Title/Abstract]	646
#13	Search "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	1674
#5	Search #2 or #4	1010
#4	Search (venetoclax[Title/Abstract] OR venclyxto[Title/Abstract] OR GDC-0199[Title/Abstract] OR RG-7601[Title/Abstract] OR RG7601[Title/Abstract] OR ABT-199[Title/Abstract])	954
#2	Search "venetoclax" [Supplementary Concept]	407

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.04.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(venetoclax or venclyxto or GDC-0199 or RG-7601 or RG7601 or ABT-199).ab,kw,ti.	2377
2	exp venetoclax/	3096
3	1 or 2	3384
4	("t-lymphoblastic lymphoma" or "lymphoblastic t-cell lymphoma" or "t-cell lymphoblastic lymphoma").ab,kw,ti.	885
5	"t-cell".ab,kw,ti.	295387
6	lymphoblastic.ab,kw,ti.	42953
7	lymphoma.ab,kw,ti.	190135
8	5 and 6 and 7	2689
9	exp T cell lymphoma/	31394
10	6 and 9	1035
11	4 or 8 or 10	3088
12	3 and 11	24

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 09.04.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(venetoclax OR venclyxto OR GDC-0199 OR RG-7601 OR RG7601 OR ABT-199):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	217
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2	217
#4	MeSH descriptor: [Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	22
#5	("t-lymphoblastic lymphoma" OR "lymphoblastic t-cell lymphoma" OR "t-cell lymphoblastic lymphoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#6	("t-cell"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	(lymphoblastic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3068
#8	(lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11055
#9	#6 and #7 and #8	0
#10	#4 or #5 or #9	22
#11	#3 and #10	0

Strategie wyszukiwania publikacji nakierowane na ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.04.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	"Search (((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR "T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Lymphoblastic T-Cell Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute T-Lymphoblastic Leukemia"[Title/Abstract]) OR (((acute[Title/Abstract]) AND t-cell[Title/Abstract]) AND lymphoblastic[Title/Abstract]) AND leukemia[Title/Abstract])) AND (((("venetoclax" [Supplementary Concept]) OR venetoclax[Title/Abstract]) OR vencylxto[Title/Abstract]) OR (GDC-0199[Title/Abstract] OR RG-7601[Title/Abstract] OR RG7601[Title/Abstract] OR ABT-199[Title/Abstract]))"	20
#23	"Search (((("venetoclax" [Supplementary Concept]) OR venetoclax[Title/Abstract]) OR vencylxto[Title/Abstract]) OR (GDC-0199[Title/Abstract] OR RG-7601[Title/Abstract] OR RG7601[Title/Abstract] OR ABT-199[Title/Abstract]))"	1011
#22	"Search GDC-0199[Title/Abstract] OR RG-7601[Title/Abstract] OR RG7601[Title/Abstract] OR ABT-199[Title/Abstract]"	314
#21	"Search vencylxto"	2
#19	"Search venetoclax"	897
#18	"Search "venetoclax" [Supplementary Concept]"	408
#15	"Search (((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR "T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Lymphoblastic T-Cell Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute T-Lymphoblastic Leukemia"[Title/Abstract]) OR (((acute[Title/Abstract]) AND t-cell[Title/Abstract]) AND lymphoblastic[Title/Abstract]) AND leukemia[Title/Abstract])"	5545
#14	"Search (((acute[Title/Abstract]) AND t-cell[Title/Abstract]) AND lymphoblastic[Title/Abstract]) AND leukemia[Title/Abstract]"	4712
#13	"Search acute"	1269683
#12	"Search "Acute T-Lymphoblastic Leukemia"""	132
#11	"Search "Acute Lymphoblastic T-Cell Leukemia"""	17
#10	"Search "T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia"""	2031
#9	"Search T-ALL"	11305
#8	"Search leukemia"	325235
#7	"Search lymphoblastic"	45465
#6	"Search t-cell"	457107
#2	"Search "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]"	1680

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 15.04.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp venetoclax/	3105
2	venetoclax.ab,kw,ti.	1883
3	venclxyto.ab,kw,ti.	4
4	(GDC-0199 or RG-7601 or RG7601 or ABT-199).ab,kw,ti.	811
5	2 or 3 or 4	2378
6	1 or 5	3393
7	"T-cell acute lymphoblastic leukemia".ab,kw,ti.	2684
8	"acute lymphoblastic T-cell leukemia".ab,kw,ti.	18
9	"acute T-lymphoblastic leukemia".ab,kw,ti.	148
10	acute.ab,kw,ti.	1309752
11	T-cell.ab,kw,ti.	295497
12	lymphoblastic.ab,kw,ti.	42968
13	leukemia.ab,kw,ti.	218146
14	10 and 11 and 12 and 13	6741
15	7 or 8 or 9 or 14	6849
16	exp T cell leukemia/	7777
17	15 or 16	13740
18	6 and 17	68