

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEJ LUB OPORNEJ OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 27 października 2023 roku

W dniu 18 kwietnia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.13.2024.8.PZ dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

[Redacted text block]

Nazwisko eksperta biorącego udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.

ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[Redacted text block]

7.5. Chemioterapia standardowa.....	62
8. BIBLIOGRAFIA	64
9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	68

Indeks skrótów

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute lymphoblastic leukaemia</i>)
Allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Stem Cell Transplantation</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B-ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z prekursorów limfocytów B (<i>Precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia</i>)
BREX	Breksukabtagen autoleucel (Tecartus®) (<i>Brexucabtagene autoleucel</i>)
CADTH	Szkocka agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	Amerykański panel ekspertów onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>)
SMC	Szkocka Agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych będących częścią wniosku o finansowanie breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus®, BREX) stosowanego w leczeniu nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej wywodzącej się prekursorów limfocytów B (ALL, ang *acute lymphoblastic leukaemia*) u dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu ALL w Polsce i na świecie,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego BREX oraz pozostałych opcji terapeutycznych stosowanych w terapii ALL w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania BREX wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- opis aktualnej praktyki klinicznej w terapii ocenianego wskazania w Polsce,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać BREX w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) to rzadka i szybko postępująca choroba nowotworowa wywodząca się zwykle z komórek prekursorowych limfocytów B (około 75% przypadków) lub rzadziej T (około 25% przypadków). Nieleczona prowadzi do śmierci chorego w ciągu kilku dni lub tygodni [1, 2].

Występowanie ALL jest skorelowane z wiekiem – około 80% wszystkich przypadków jest diagnozowanych u dzieci, a tylko około 20% u osób dorosłych, przy czym rokowanie u dorosłych jest gorsze [1, 3, 4]. Wskaźnik 5-letniego przeżycia dla wszystkich osób z ALL wynosi niemal 71%, przy czym w przypadku dzieci wskaźnik ten wynosi około 92%, u dorosłych poniżej 40 roku życia, osiąga 65%, a powyżej tego wieku stopniowo maleje [5]. Związane jest to z większą częstością rozwoju ALL wysokiego ryzyka u osób dorosłych, gorszym tolerowaniem intensywnej chemioterapii oraz wysoką częstością nawrotu choroby. Z wiekiem rośnie również ryzyko obecności minimalnej choroby resztkowej, która pogorsza rokowanie pacjentów [6, 7].

U chorych z postaciami opornymi lub nawrotowymi ALL leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek

macierzystych (allo-SCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*) po uzyskaniu remisji, o ile nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji [8]. Spośród zalecanych metod leczenia osób w wieku ≥ 26 lat z oporną lub nawrotową ALL z komórek B dostępne w Polsce produkty lecznicze obejmują chemioterapię standardową, przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny) oraz inhibitory kinaz tyrozynowych (imatynib, dazatynib i ponatynib) [9].

Istotnym czynnikiem wpływającym na rokowanie w ALL jest wysokie ryzyko wznowy – pomimo, że u około 85–90% osób dorosłych uzyskiwana jest całkowita remisja, u połowy z tych pacjentów dochodzi do nawrotu choroby [6, 10]. W przypadku nawrotów odsetki uzyskiwanych remisji po przebyciu pierwszej, drugiej i trzeciej oraz następnych linii leczenia stopniowo maleją i wynoszą odpowiednio 40%, 21% i 11%. Skróceniu w miarę kolejnych linii terapii ratunkowych ulegają również mediany przeżycia całkowitego, wynoszące 5,8 miesiąca po pierwszej linii leczenia, 3,4 miesiąca po drugiej oraz 2,9 miesiąca po trzeciej lub następnych liniach leczenia [11]. Zarówno agresywny charakter choroby jak i intensywność stosowanych metod leczenia wpływają na pogorszenie jakości życia pacjentów z ALL [12].

W tym miejscu należy zaznaczyć, że za niezwykle obiecującą metodę leczenia ALL uznawana jest terapia zmodyfikowanymi genetycznie autologicznymi limfocytami T z chimerowym receptorem antygenowym (CAR-T, ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*). Terapia CAR-T stanowi rodzaj spersonalizowanej immunoterapii, w której limfocyty T pacjenta są modyfikowane genetycznie w laboratorium w taki sposób, aby wytwarzały białko chimerycznego receptora antygenowego (CAR, ang. *chimeric antigen receptor*), które wiążąc się z komórkami nowotworowymi doprowadza do ich apoptozy [13]. Dostęp w Polsce do jedynego do niedawna zarejestrowanego w leczeniu ALL leku z grupy CAR-T (tisagenlecleucel) dotyczy jednak aktualnie wyłącznie osób w wieku ≤ 25 lat [14–16].

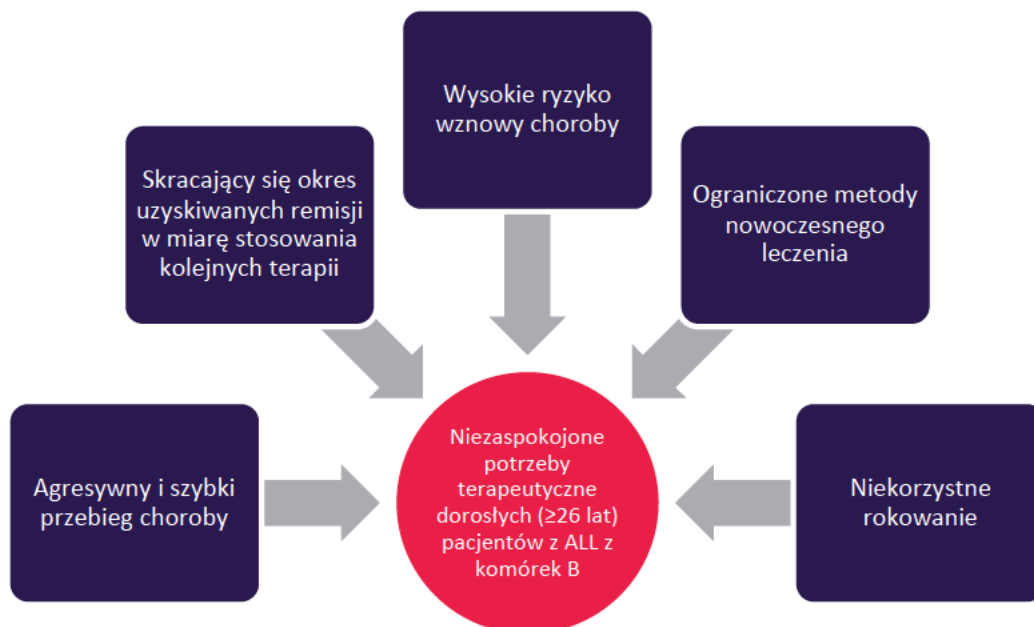
Jednak w dniu 2 września 2022 roku Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*) zarejestrowała produkt leczniczy Tecartus® (BREX, breksukabtagen autoleucl) – pierwszą w historii terapię CAR-T we wskazaniu obejmującym dorosłych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z obecnością nawrotowej lub odpornej ALL z komórek B [17]. Wcześniej, bo 1 października 2021 roku terapia Tecartus® została zarejestrowana przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) w leczeniu nawrotowej lub odpornej ALL u osób dorosłych. Rejestracja produktu Tecartus® przez FDA odbywała się w ramach ścieżki przyspieszonego zatwierdzania możliwego poprzez wcześniejsze nadanie tej terapii miana przełomowej. Status terapii przełomowej oznacza, że wstępne dowody kliniczne, że pozwala na uzyskać znaczną poprawę w porównaniu z aktualnie dostępną terapią w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Leki ze statusem terapii przełomowej oceniane są w przyspieszonym trybie, gdyż dotyczą leczenia poważnego stanu chorobowego [18, 19].

Skuteczność terapii Tecartus® została potwierdzona w wielośrodkowym, jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy o akronimie ZUMA-3, w ramach którego włączono 71 pacjentów w wieku ≥ 18 lat, a terapię otrzymało 55 osób z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z prekursorów limfocytów B. Zgodnie z najnowszymi wynikami badania, przy medianie okresu obserwacji równej 38,8 miesiący

mediana przeżycia całkowitego wyniosła 26 miesięcy, natomiast mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniosła 11,6 miesiąca w przypadku cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT oraz 11,7 miesiąca przy braku takiego cenzorowania. Odsetek całkowitych remisji w wyniku leczenia produktem Tecartus® zdefiniowany jako suma uzyskanych całkowitych remisji oraz całkowitych remisji z niepełną regeneracją hematologiczną uzyskało 71% chorych, w tym u 56% pacjentów remisja miała charakter całkowity [20, 21].

Wyniki leczenia z zastosowaniem terapii BREX wskazują, że jest to opcja leczenia odpowiadająca na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów dorosłych w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną ALL z komórek B (Rysunek 1), stanowiąc jako terapia CAR-T cenne uzupełnienie dostępnych opcji terapeutycznych w tej grupie wiekowej w sposób analogiczny do tisagenlecleucelu dostępnego wyłącznie dla osób z ALL będących w wieku ≤ 25 lat.

Rysunek 1.
Niezaspokojone potrzeby medyczne dorosłych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z ALL z komórek B



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicje i klasyfikacja

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ICD-10: C91.0¹) stanowi rzadką i szybko postępującą chorobę nowotworową wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B lub T, polegającą na wynikającej z zaburzeń genetycznych niekontrolowanej proliferacji niedojrzałych limfocytów (tzw. limfoblastów), które kumulując się w szpiku kostnym, krwi obwodowej i innych narządach doprowadzają do ich uszkodzeń i niewydolności [1, 3, 4, 22].

Występowanie ALL związane jest z wiekiem, około 80% wszystkich przypadków diagnozowana jest u dzieci, a około 20% u osób dorosłych, przy czym należy zaznaczyć, że rokowanie u dorosłych jest gorsze [1, 3, 4]. W około 75% przypadków ALL rozwija się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), a w pozostałych 25% z komórek T [2].

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Dane epidemiologiczne dotyczące ALL są ograniczone. Zgodnie z informacjami prezentowanymi przez skupiający się na chorobach rzadkich portal Orphanet na ALL choruje 1–5/10 000 osób na świecie [23].

Zgodnie z danymi SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Result Program*) zachorowalność na ALL w Stanach Zjednoczonych w latach 2015–2019 wynosiła 1,8/100 000 mieszkańców natomiast odsetek zgonów wynosił 0,4/100 000 osób [5]. Dane z 44 europejskich rejestrów nowotworów pochodzące z lat 2000–2002 wskazują, że zachorowalność na ALL u osób dorosłych wynosi 1,28/100 000 populacji i jest zróżnicowana względem wieku (Tabela 1) [24]. Pomimo, że zdecydowana większość przypadków ALL diagnozowana jest u dzieci, śmiertelność w tej grupie wiekowej jest niewielka, natomiast u osób dorosłych ALL wiąże się z wyższą umieralnością (Wykres 1) [25]. W tym miejscu należy zaznaczyć, że wszystkie spośród przedstawionych powyżej danych odnoszą się ogółem do wskaźników epidemiologicznych związanych z ALL, nie zidentyfikowano odrębnych informacji dla epidemiologii ALL z komórek prekursorowych B lub T, przy czym w około 75% przypadków ALL rozwija się z prekursorów limfocytów B [2].

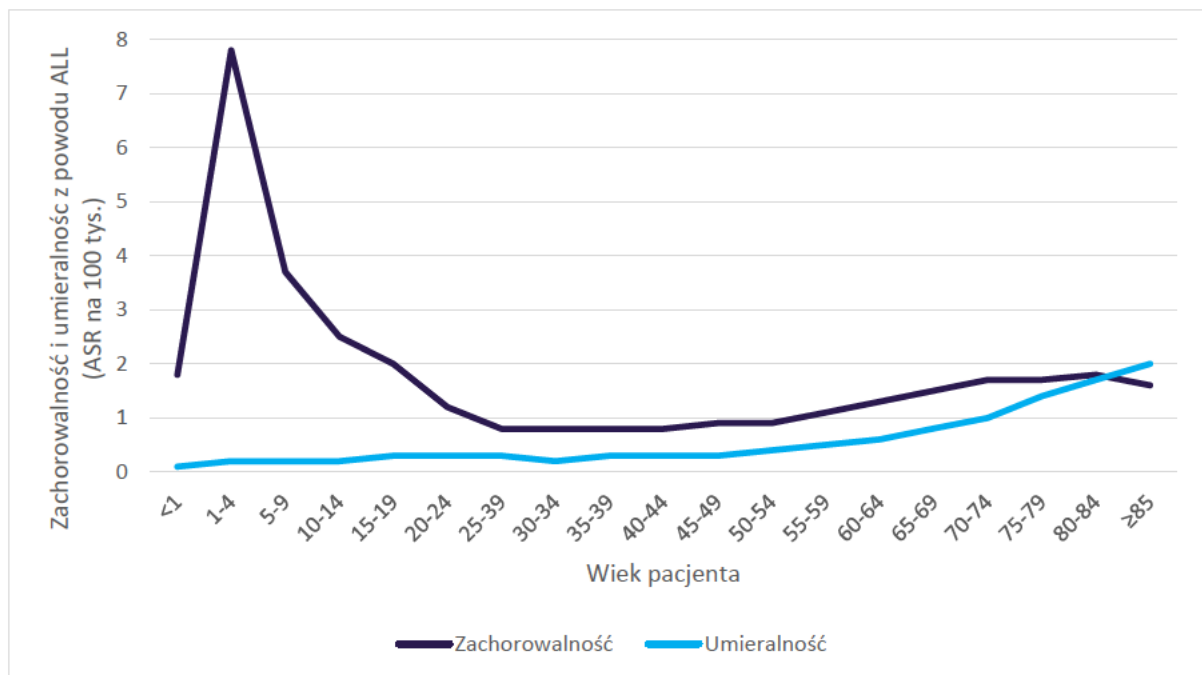
¹ Nadrzędna grupa ICD-10: C91 obejmuje schorzenia z obszaru białaczek limfatycznych, w tym poza ALL również przewlekłą i podostrą białaczkę limfocytową, białaczkę prolimfocytarną, białaczkę włochatokomórkową, białaczkę dorosłych z komórek T, inne oraz nieokreślone białaczki limfatyczne .

Tabela 1.
Zachorowalność na ALL – dane amerykańskie z lat 2015–2019 i europejskie z lat 2000–2002

Źródło	Region	Populacja	Zachorowalność	Umieralność
SEER [5]	Stany Zjednoczone	Ogółem	1,8/100 000	0,4/100 000
		Ogółem	1,28/100 000	bd
Sant 2010 [24]	Europa	Wiek 45–54 lat	0,53/100 000	bd
		Wiek 55–74 lat	1,0/100 000	bd
		Wiek 75–99 lat	1,45/100 000	bd

bd – brak danych

Wykres 1.
Zachorowalność i umieralność z powodu ALL w podziale na grupy wiekowe pacjentów (SEER, dane dla zachorowalności z lat 2015–2019, dane dla umieralności z lat 2016–2020) [25]



2.2.2. Polska

Populacyjne dane epidemiologiczne dotyczące ALL w Polsce są ograniczone. Informacje prezentowane w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczą nadrzędnej grupy ICD-10: C91 obejmującej schorzenia z obszaru białaczek limfatycznych. Zgodnie z danymi KRN liczba zachorowań jest nieco wyższa w przypadku mężczyzn niż kobiet. W 2018 i 2019 roku rozpoznano po około 2 tys. przypadków białaczek limfatycznych, a w 2020 roku ponad 1,6 tys. Roczna liczba zgonów w latach 2018–2020 z powodu białaczek limfatycznych wynosiła około 1,3–1,4 tys. i również była nieco wyższa w grupie mężczyzn (Tabela 2) [26–28].

W tym miejscu należy zaznaczyć, że spośród wszystkich zachorowań na białaczki u dorosłych 40% stanowią białaczki ostre, a wśród nich około 30% stanowią ALL, przy czym w 75% przypadków choroba rozwija się z prekursorów limfocytów B [1, 2, 29]

Tabela 2.
Zapalność i umieralność na białaczki limfatyczne (ICD-10: C91) w Polsce na podstawie danych KRN z lat 2018–2020 [26–28]

Rok	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Zachorowalność						
2018	792	2,5	1 161	4,5	1 953	bd
2019	868	2,6	1 155	4,4	2 023	bd
2020	712	2,7	949	3,9	1 661	bd
Umieralność						
2018	624	1,1	806	2,3	1 430	bd
2019	605	1,1	739	2,2	1 344	bd
2020	578	1,0	706	1,9	1 284	bd

bd – brak danych

Dostępne są również dane z lat 2004–2010 pochodzące z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych utworzonego w 2003 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Należy jednak zaznaczyć, że podstawą rejestru były dobrowolne zgłoszenia zachorowań na ostre białaczki (w tym ALL) przesyłane w formie ankiet z ośrodków hematologicznych w kraju. Wiek pacjentów włączonych do rejestru wynosił od 16 do 95 lat. Zgodnie z danymi z ww. rejestru w latach 2004–2010 ALL rozpoznawano średnio u 105 osób rocznie (zakres 75–130, mediana 105), przy czym B-ALL stanowiły 68–83% przypadków (Tabela 3) [29].

Tabela 3.
Zapalność na ALL w Polsce na podstawie danych Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z lat 2004–2010 [29]

Rok	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Liczba przypadków	130	110	113	104	106	101	75

2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

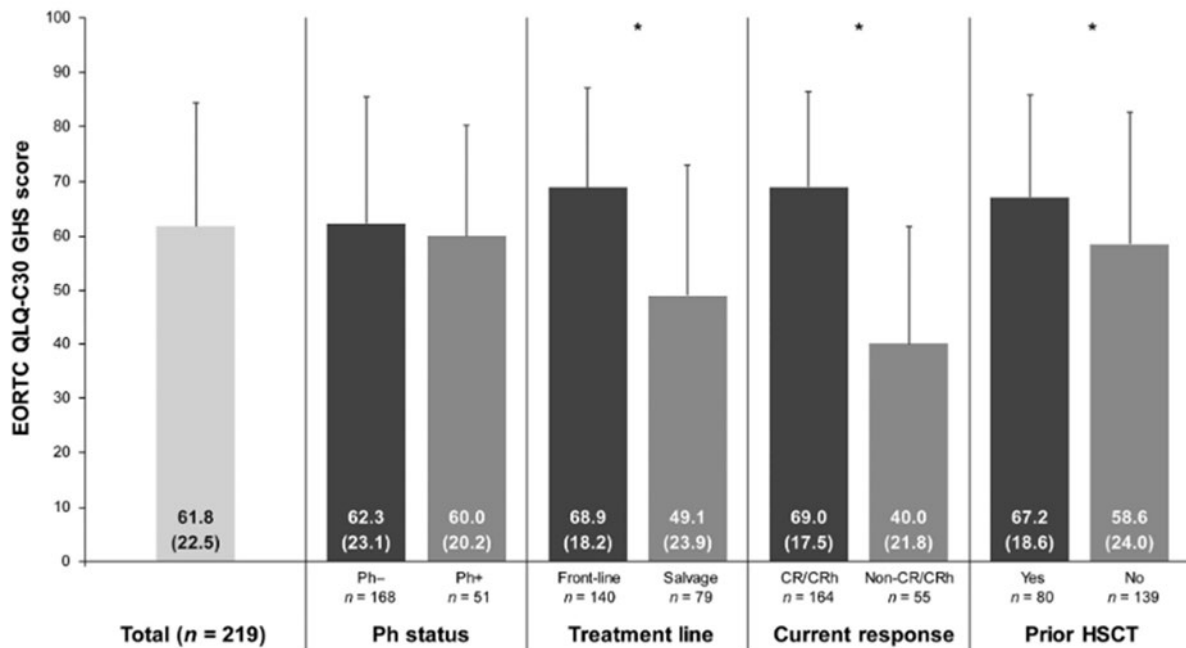
WPLYW CHOROBY NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

Wpływ ALL na jakość życia pacjentów jest skorelowany z etapem leczenia choroby oraz jej zaawansowaniem. Przeprowadzone pomiędzy 30 marca 2018 roku, a 18 stycznia 2019 roku francuskie badanie z udziałem 219 osób z B-ALL wykazało m.in. gorszą ocenę jakości życia wśród

pacjentów otrzymujących leczenie w ramach terapii ratunkowej aniżeli w pierwszej linii terapii. Najbardziej znacząca, bo aż 29-punktowa średnia różnica w jakości życia została odnotowana pomiędzy osobami w stanie całkowitej remisji a osobami, które takiej odpowiedzi nie osiągnęły (Wykres 2). Wyniki badania wskazują na negatywny wpływ ALL na wszystkie analizowane stany funkcjonalne pacjenta jak również znaczne nasilenie objawów choroby (Wykres 3). Zaobserwowano, że ponad połowa pacjentów otrzymujących terapię ratunkową wykazywała problemy z poruszaniem się, samoobsługą i wykonywaniem codziennych czynności, a więcej niż 72% osób z tej grupy zgłaszało odczuwanie bólu lub niepokoju (Wykres 4) [12].

Wykres 2.

Średnia^a ocena jakości życia u osób z B-ALL ogółem oraz w podgrupach pacjentów na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C30 [12]



*p < 0,05 dla różnicy pomiędzy podgrupami pacjentów.

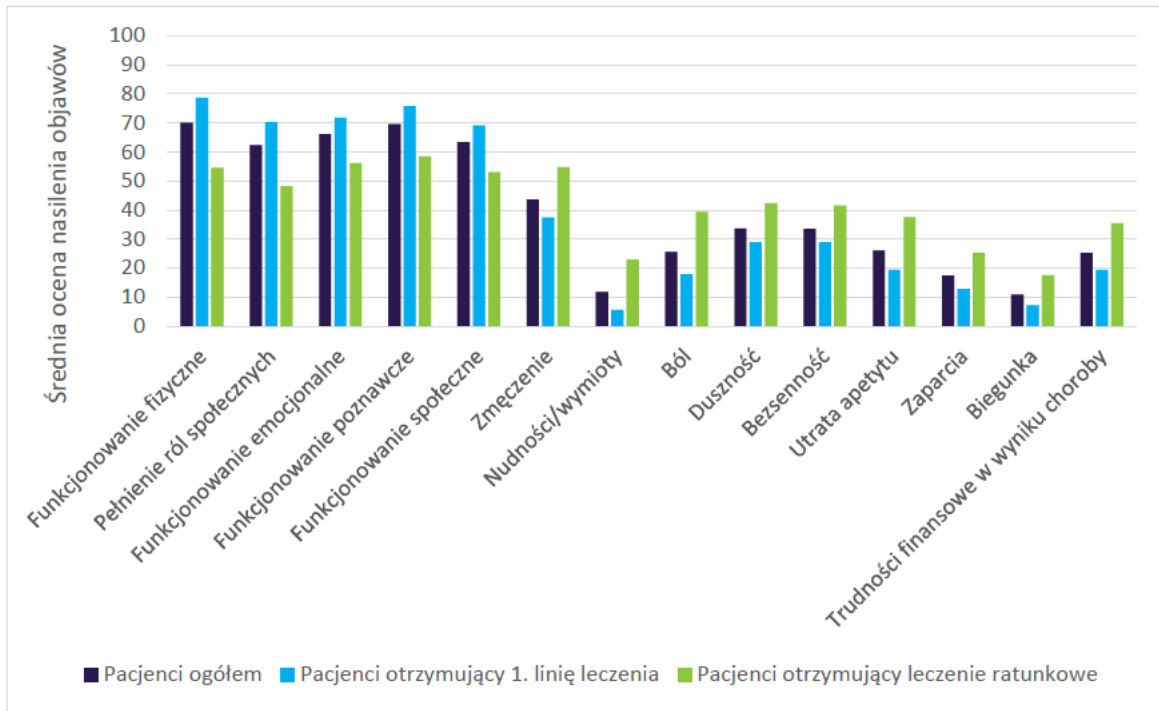
a) Wynik wyższy wskazuje na lepszą ocenę jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia.

CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*), CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with partial hematological recovery*), EORTC-QLQ-C30 – *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C-30*, GHS – ogólny stan zdrowia (ang. *global health status*) Ph – chromosom Philadelphia.

Źródło grafiki: Lepretre 2021 [12]

Wykres 3.

Średnia^a ocena nasilenia objawów u osób z B-ALL ogółem oraz w podgrupach pacjentów otrzymujących leczenie w ramach 1. linii leczenia lub terapii ratunkowej na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C30 [12]

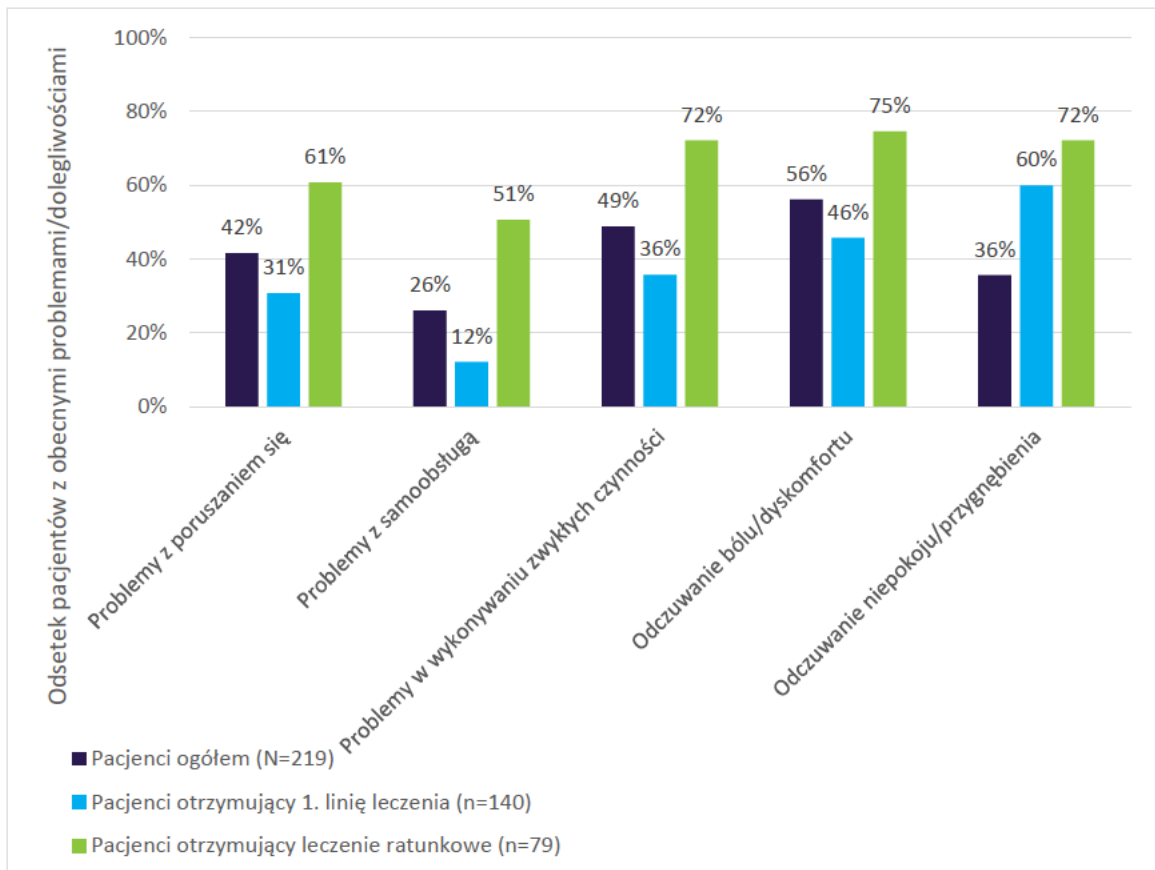


a) Wynik wyższy wskazuje na lepszą ocenę jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia.

EORTC-QLQ-C30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C-30

Wykres 4.

Odsetek pacjentów z B-ALL ogółem oraz w podgrupach pacjentów otrzymujących leczenie w ramach 1. linii leczenia lub terapii ratunkowej zgłaszających problemy lub dolegliwości w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L [12]



OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce w 2022 roku z powodu białaczek limfatycznych (dane dla kodu głównego ICD-10: C91) wydano ponad 3,5 tys. zaświadczeń o zwolnieniu lekarskim, co przełożyło się na około 63 tys. dni absencji chorobowej. Białaczki limfatyczne były podstawą do wydania w 2022 roku 101 pierwszorazowych i 291 ponownych orzeczeń rentowych z tytułu niezdolności do pracy (Tabela 4) [30]. W tym miejscu należy zaznaczyć, że ZUS nie raportuje danych w podkodach ICD-10, dlatego brak jest informacji o liczbie świadczeń wydanych konkretnie w przypadku chorych z ALL.

Tabela 4.
Świadczenia ZUS wydane w latach 2020–2022 z powodu białaczek limfatycznych (łącznie dla kodu ICD-10: C91) [30]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń		
		2020 rok	2021 rok	2022 rok
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	4 205	3 245	3 542
	Liczba dni absencji chorobowej	85 971	64 879	63 088
Orzeczenia rentowe	Pierwszorazowe	118	116	101
	Ponowne	334	314	291

ZUS – Zakład Ubezpieczeń Społecznych

2.4. Etiologia i patogeneza

ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA

W prawidłowych warunkach, wytwarzanie limfocytów w szpiku kostnym podlega ścisłej kontroli. W przypadku ALL w wyniku zaburzeń genetycznych dochodzi do zahamowania różnicowania niedojrzałych limfocytów (tzw. limfoblastów) i ich niekontrolowanej proliferacji. Wśród zmian w materiale genetycznym limfoblastów wymienić można m.in. rearanżacje i translokacje genów oraz ich mutacje, przy czym wśród dorosłych z ALL najczęstszym zaburzeniem genetycznym jest translokacja t(9;22), która prowadzi do powstania chromosomu Philadelphia (Ph), odpowiadającego obecności fuzji genów BR-ABL. Wytwarzane w przebiegu ALL niedojrzałe komórki nie są zdolne wypełniać swoich prawidłowych funkcji, a ich narastający naciek w szpiku kostnym uniemożliwia efektywną produkcję innych elementów morfotycznych krwi. Mimo, że gromadzenie się limfoblastów dotyczy głównie szpiku kostnego i krwi obwodowej, może dojść do ich agregacji również w innych obszarach, m.in. w wątrobie, śledzionie czy centralnym układzie nerwowym (mózg, rdzeń kręgowy) [1, 3, 31, 32].

Brak jest jednoznacznych przyczyn rozwoju ALL, ale uważa się, że jej powstanie jest wynikiem działania różnych czynników środowiskowych i genetycznych (Rysunek 2) [1, 3].

Rysunek 2.
Czynniki ryzyka rozwoju ALL (opracowanie własne na podstawie [1, 3])

Czynniki środowiskowe	Czynniki genetyczne
<ul style="list-style-type: none"> • ekspozycja na promieniowanie jonizujące, • narażenie na działanie substancji chemicznych (np. benzen), • zakażenia wirusowe (np. wirus Epsteina-Barr). 	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia genetyczne limfoblastów (rearanżacje i translokacje genów, mutacje), • niektóre z wrodzonych chorób genetycznych (np. zespół Downa, zespół Klinefeltera, niedokrwistość Fanconiego, zespół Blooma).

2.5. Rozpoznanie i diagnostyka

Wstępne rozpoznanie ALL oparte jest na cytomorfologicznym badaniu krwi oraz szpiku. Stwierdzenie obecności 20% limfoblastów w szpiku kostnym stanowi podstawę rozpoznania ALL. Uzupełnieniem diagnostyki jest przeprowadzenie:

- badań immunofenotypowych szpiku celem ustalenia linii komórek białczkowych oraz podtypu immunologicznego ALL,
- badań płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem oceny morfologicznej i immunofenotypowej wskazującej na cechy zajęcia centralnego układu nerwowego (w przypadku objawów neurologicznych również wykonanie rezonansu magnetycznego głowy),
- badań ultrasonograficznych i/lub tomografii komputerowej jamy brzusznej w celu oceny potencjalnego powiększenia wątroby, śledziony i węzłów chłonnych w jamie brzusznej,
- badań radiologicznych i/lub tomografii komputerowej klatki piersiowej pod kątem obecności cech poszerzenia śródpiersia [1, 4].

Immunofenotyp w przypadku B-ALL charakteryzuje się przede wszystkim ekspresją antygenów CD19, CD79a lub CD22 na powierzchni komórek. Antygen CD19 jest najbardziej uniwersalnym markerem komórek z linii B, którego ekspresja zachodzi na wszystkich etapach dojrzewania limfocytów. Wśród innych markerów mających znaczenie w procesie terapeutycznym wymienić należy przede wszystkim antygen CD20 obecny u około 40–50% chorych na ALL oraz CD22, którego ekspresja występuje w 60 do 90% przypadków. Kolejnym etapem jest wykonanie diagnostyki cytogenetycznej i molekularnej w celu zdefiniowania podtypu genetycznego choroby mającego znaczenie prognostyczne, szczególnie pod kątem obecności chromosomu Ph [1, 33–36].

2.6. Objawy, przebieg choroby i rokowanie

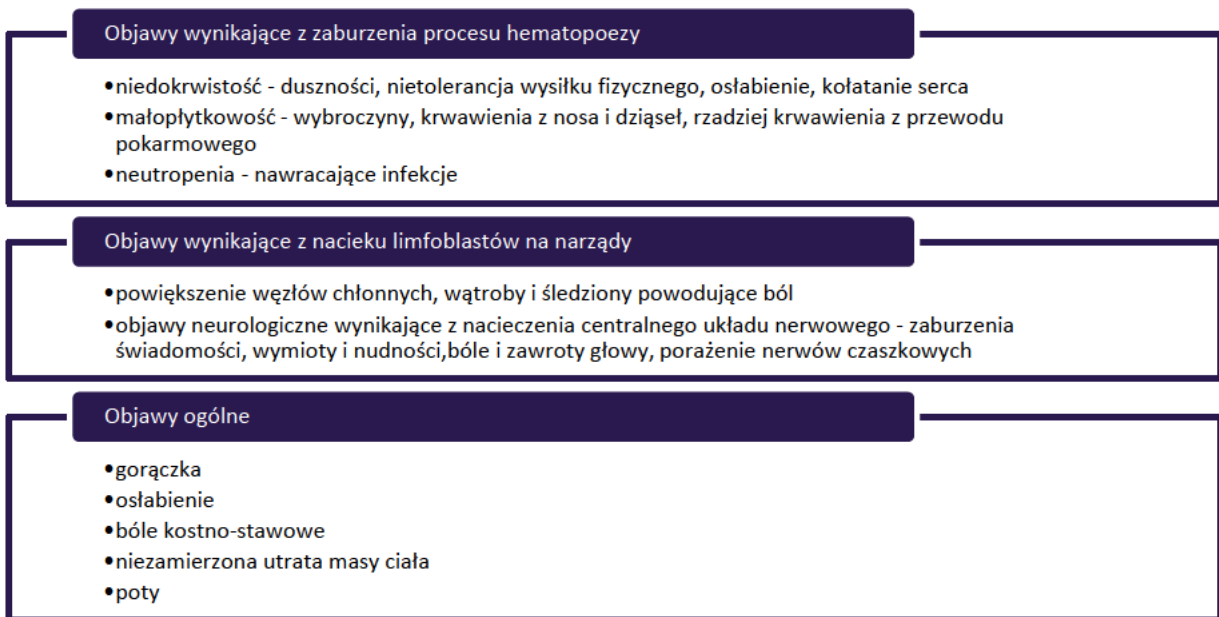
OBJAWY I PRZEBIEG CHOROBY

Objawy ALL są niespecyficzne i związane są najczęściej z niewydolnością hematopoezy, która prowadzi do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. W przypadku zajęcia tkanek i narządów

pozaszpikowych występować mogą także objawy związane z zaburzeniami pracy poszczególnych organów (Rysunek 3) [1, 3, 37].

ALL charakteryzuje nagły początek i szybki przebieg. Nieleczona ALL prowadzi do śmierci w ciągu kilku dni lub tygodni. W początkowej fazie choroba manifestować się może tylko nieprawidłowościami w badaniach morfologicznych lub powiększeniem śledziony, natomiast w zaawansowanych stadiach objawy mogą być zdominowane przez powikłania krwotoczne, neurologiczne i septyczne [1, 3, 4].

Rysunek 3.
Główne objawy ALL (opracowanie własne na podstawie [1, 3, 37])



ROKOWANIE

ALL stanowi agresywną chorobę o złym rokowaniu, w której wyróżnić można 3 grupy niekorzystnych czynników rokowniczych:

- czynniki związane z pacjentem – wiek >35 lat, rasa biała, płeć męska, obecność innych chorób współistniejących (np. zespół Downa),
- czynniki związane z chorobą – zajęcie tkanek i narządów pozaszpikowych, leukocytoza (w ALL z komórek B >30 tys./ μ l), obecność zaburzeń genetycznych (np. chromosomu Ph tj. Philadelphia), lekooporność,
- czynniki związane z leczeniem – czas uzyskania całkowitej remisji (brak remisji po 4 tygodniach leczenia indukującego), obecność minimalnej choroby resztkowej [4, 6, 31].

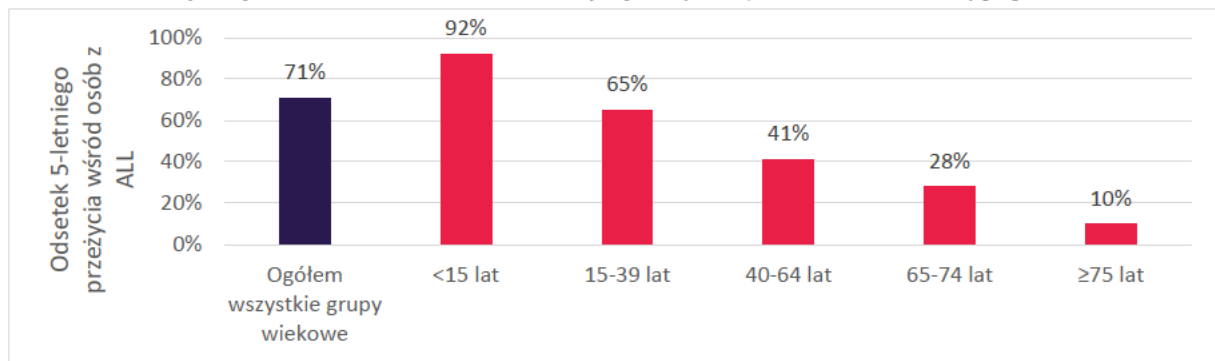
Ze złym rokowaniem w ALL nieodłącznie związany jest wiek pacjenta. Jak wskazują dane z lat 2012–2018 zebrane przez SEER, wskaźnik 5-letniego przeżycia ogółem dla wszystkich osób z ALL wynosi niemal 71%. Należy jednak zaznaczyć, że rokowanie pogarsza się wraz z wiekiem – w przypadku dzieci wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi około 92% natomiast u dorosłych w wieku poniżej 40 lat osiąga

65%, a powyżej tego wieku stopniowo maleje (Wykres 5) [5]. Związane jest to z większą częstością rozwoju ALL wysokiego ryzyka (np. z obecnym chromosomem Ph) u osób dorosłych, gorszym tolerowaniem intensywnej chemioterapii oraz wysoką częstością nawrotu choroby. Wraz z wiekiem rośnie również ryzyko obecności minimalnej choroby resztkowej, która przyczyniając się do pogorszenia efektywności terapii ALL obniża rokowanie pacjentów (Wykres 6, Wykres 7) [6, 7].

Pomimo, że u około 85–90% osób dorosłych z ALL uzyskiwana jest całkowita remisja, u 50% z tych pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, który wiąże się z odsetkiem wyleczeń poniżej 10% [6, 10]. Rokowanie pogarsza się również z każdą kolejną linią leczenia – badanie przeprowadzone z udziałem 1 706 osób z ALL z komórek B bez chromosomu Ph zdiagnozowanych w latach 1990–2013 w 11 ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy wykazało, że odsetek pacjentów z całkowitą remisją po przebyciu pierwszej, drugiej i trzeciej oraz kolejnych linii leczenia stopniowo malał i wynosił odpowiednio 40%, 21% i 11%. W badaniu zaobserwowano również malejącą długość mediany przeżycia całkowitego, wynoszącą 5,8 miesiąca po pierwszej linii leczenia, 3,4 miesiąca po drugiej oraz 2,9 miesiąca po trzeciej lub kolejnych liniach leczenia [11].

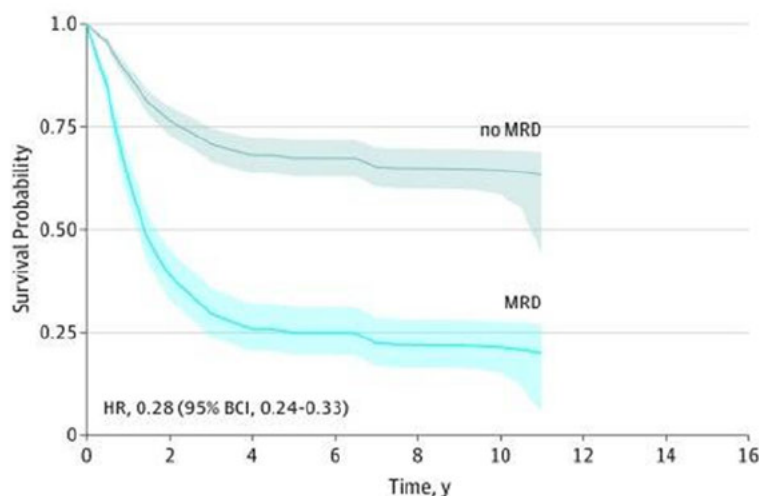
Wykres 5.

Odsetki 5-letnich przeżyć dla ALL w zależności od wieku pacjenta (SEER, dane z lat 2000–2018) [25]

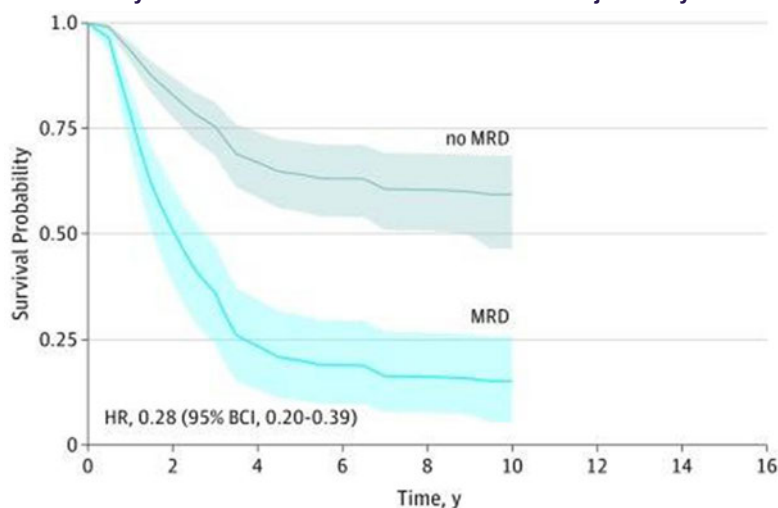


Wykres 6.

Przeżycie wolne od zdarzeń u osób dorosłych z ALL w zależności od statusu minimalnej choroby resztkowej [7]



BCI – Bayesowski przedział wiarygodności (ang. *Bayesian credible intervals*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*), no MRD – brak minimalnej choroby resztkowej (ang. *no minimal residual disease*), y – lata (ang. *years*). Źródło grafiki: Berry 2017 [7]

Wykres 7.**Przeżycie całkowite u osób dorosłych z ALL w zależności od statusu minimalnej choroby resztkowej [7]**

BCI – Bayesowski przedział wiarygodności (ang. *Bayesian credible intervals*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*), no MRD – brak minimalnej choroby resztkowej (ang. *no minimal residual disease*), y – lata (ang. *years*).
 Źródło grafiki: Berry 2017 [7]

2.7. Postępowanie terapeutyczne

2.7.1. Metody leczenia

Terapia ALL ma charakter radykalny, czyli jest prowadzona z intencją pełnego wyleczenia pacjenta. Głównym sposobem leczenia jest chemioterapia, ale ze względu na złe tolerowanie intensywnej chemioterapii przez osoby dorosłe oraz wysoką częstością nawrotu choroby pomimo uzyskiwanych remisji poszukiwane są nowe terapie [1, 6]. W związku z powyższym w zależności od podtypu czy charakteru choroby (w tym odpornej lub nawrotowej ALL) możliwe jest stosowanie różnych kombinacji leczenia, które uwzględniają również immunoterapię czy terapie celowane (Tabela 5). U chorych z postaciami opornymi i nawrotowymi ALL leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*) po uzyskaniu remisji, o ile nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji [8].

Nie ma ustalonego jednolitego międzynarodowego protokołu terapii – schematy leczenia wymieniają zwykle podobne leki, ale przy różnicach w dawkach i czasach stosowania. W Polsce leczenie ALL jest koordynowane przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, ang. *Polish Adult Leukemia Group*), która opracowuje i uaktualniana zalecane protokoły terapeutyczne [1] (Rozdz. 3).

Tabela 5.
Rodzaje terapii stosowanych w leczeniu B-ALL (opracowanie własne na podstawie [1, 16, 38–45])

Rodzaj terapii	Charakterystyka terapii	Przykłady terapii
CAR-T	Genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T pacjenta wytwarzające białko CAR, które wiążąc się z komórkami nowotworowymi doprowadza do ich apoptozy	BREX (dorośli od 26. roku życia), tisagenlecleucel (dzieci, młodzież i dorośli do 25. roku życia)
Przeciwciała monoklonalne	Przeciwciało bispecyficzne (ALL z ekspresją antygenu CD19)	Blinatumomab
	Koniugat przeciwciało-lek (ALL z ekspresją antygenu CD22)	Inotuzumab ozogamycyny
	Przeciwciało monoklonalne (ALL z ekspresją antygenu CD20)	Rytuksymab
Inhibitory kinazy tyrozynowej (ALL z obecnością chromosomu Ph)	Zahamowanie enzymów odpowiedzialnych za stymulację komórek do niekontrolowanej proliferacji	I generacja – imatynib II generacja – bosutynib, dazatynib, nilotynib III generacja – ponatynib
Chemioterapia	Zakłócenie wytwarzania nowego DNA uniemożliwiają proliferację komórek (w tym także zdrowych komórek)	Wielolekowa chemioterapia (podzielona na 4 fazy: przedleczenie, leczenie indukujące, konsolidujące i podtrzymujące remisję) lub leczenie według programu hyper-CVAD ^a

BREX – breksukabtagen autoleucl(ang. *brexucabtagene autoleucl*), CAR-T – limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (ang. *Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy*), Ph – chromosom Philadelphia. a) Leczenie według programu hyper-CVAD zakłada naprzemienne stosowanie dwóch bloków chemioterapii: bloku A złożonego z dużych dawek hiperfrakcjonowanego cyklofosfamidu oraz winkrystyny, dokсорubicyny i deksametazonu oraz bloku B złożonego z dużych dawek metotreksatu i cytarabiny.

CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia stanowi główną metodę leczenia ALL, szczególnie w 1. linii leczenia. U dorosłych stosowane są na ogół dwa typy programów chemioterapii – schematy wielolekowe oparte na protokołach pediatrycznych oraz program hyper-CVAD. Terapia w ramach schematu wielolekowego składa się zwykle z 4 faz:

- faza przedleczenia służy minimalizacji lub zapobieganiu powikłaniom metabolicznym, zakaźnym i krwotocznym w fazie indukcji remisji, w jej trakcie rozpoczyna się poszukiwanie dawcy do allo-SCT,
- faza indukcji remisji ma na celu zniszczenie jak największej liczby komórek białaczkowych w celu osiągnięcia całkowitej remisji choroby,
- faza konsolidacyjna ukierunkowana jest na zniszczenie komórek białaczkowych pozostałych po fazie indukcji remisji i ograniczenie ryzyka nawrotu choroby,
- faza pokonsolidacyjna służy podtrzymaniu uzyskanej remisji (Rysunek 4).

Uproszczony schemat chemioterapii w schemacie wielolekowym stosowanej w leczeniu B-ALL (opracowanie własne na podstawie [1, 8, 46]) [1, 8, 42, 46].

Jednocześnie z terapią systemową prowadzona jest profilaktyka lub leczenie centralnego układu nerwowego z zastosowaniem dodatkowej chemioterapii (metotreksat, cytarabina i deksametazon) [8, 42].

Większość schematów chemioterapii stosowanych w fazie indukcji remisji opiera się na stosowaniu winkrystyny, kortykosteroidów i antracyklin (daunorubicyny, doksorubicyny, idarubicyny) z ewentualnym udziałem cyklofosfamidu lub cytarabiny. Chemioterapia w fazie konsolidacyjnej zakłada najczęściej stosowanie metotreksatu, cytarabiny i asparginazy, natomiast w trakcie chemioterapii podtrzymującej leczenie opiera się zwykle na wykorzystaniu merkaptopuryny i metotreksatu lub winkrystyny [8, 46].

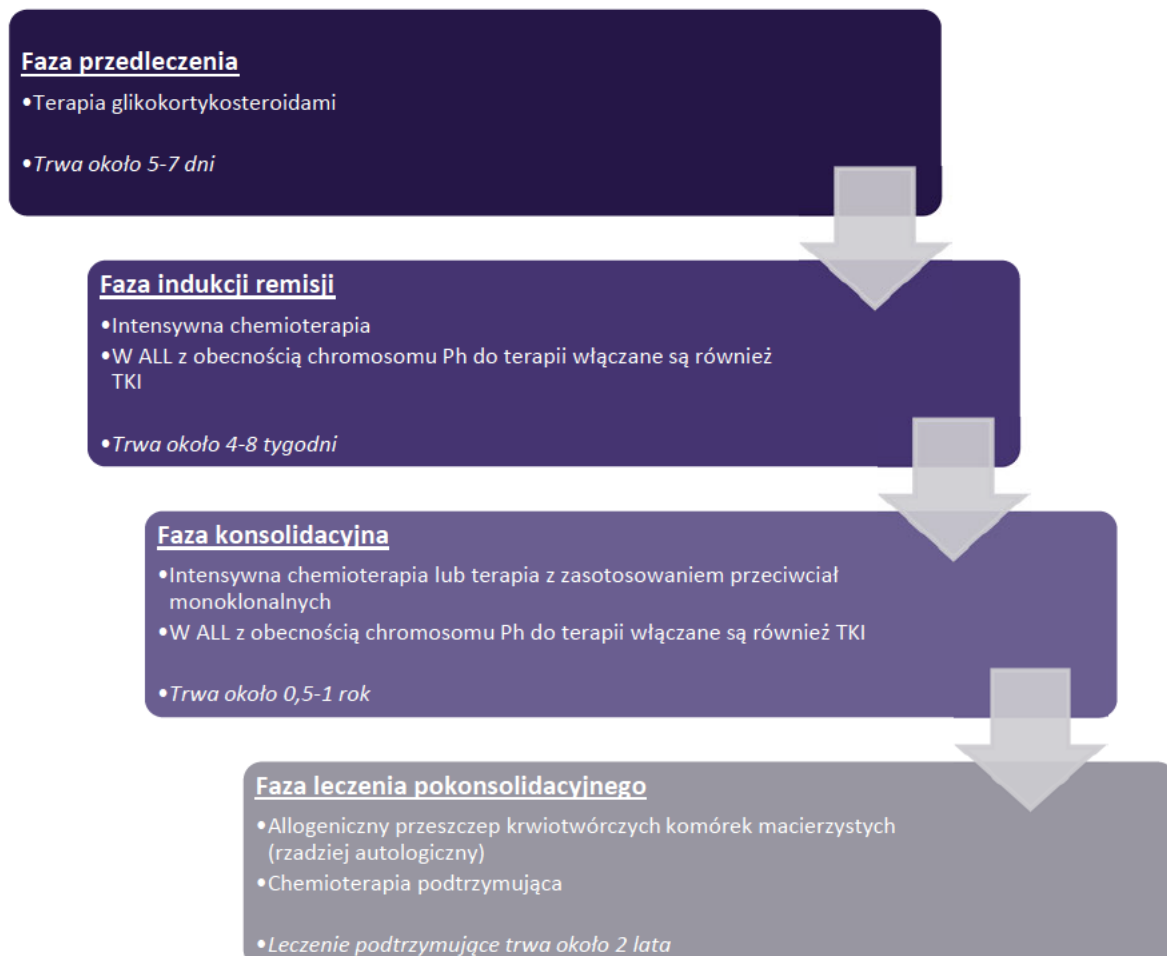
Leczenie zgodnie z programem hyper-CVAD zakłada naprzemienne stosowanie dwóch bloków chemioterapii:

- blok A – podawane duże frakcjonowane dawki cyklofosfamidu oraz dodatkowo winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon,
- blok B – podawane duże dawki metotreksatu i cytarabiny [1].

Oba typy programów chemioterapii wiążą się z różnymi działaniami niepożądanymi, w przypadku schematów wielolekowych obserwowane są zapalenia trzustki, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz toksyczność wątrobowa, natomiast stosowanie programu hyper-CVAD wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju powikłań infekcyjnych i gorączki neutropenicznej, a także potencjalnym występowaniem późnych powikłań (m.in. niepłodność i wtórne nowotwory) [1].

Rysunek 4.

Uproszczony schemat chemioterapii w schemacie wielolekowym stosowanej w leczeniu B-ALL (opracowanie własne na podstawie [1, 8, 46])



Ph – chromosom Philadelphia, TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*)

TERAPIA CELOWANA

Kinazy tyrozynowe to enzymy uczestniczące w wielu procesach komórkowych, w tym sygnalizacji, wzroście i proliferacji komórek. W ALL z obecnym chromosomem Ph może dojść do nadmiernej aktywności tych kinaz, wobec czego stosowanie ich inhibitorów blokuje nadaktywność enzymów prowadząc do ograniczenia wzrostu komórek nowotworowych [45, 46]. W związku z powyższym w przypadku ALL z chromosomem Ph kluczowym jest włączenie równoległe do stosowanego leczenia terapii celowanej inhibitorami kinaz tyrozynowych. Przy wyborze konkretnej substancji uwzględniany jest rodzaj mutacji punktowej w obrębie chromosomu Ph, poziom transkryptu oraz czas w jakim zdiagnozowano minimalną chorobę resztkową po przeprowadzonym allo-SCT. Co istotne, inhibitory kinaz tyrozynowych mogą być włączane do leczenia zarówno w pierwszej jak i w kolejnych liniach terapii [1, 8, 46]. Zastosowanie terapii celowanej może być częścią planu terapii pacjentów z ALL, u których przy braku bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-SCT po uzyskaniu remisji [1, 8, 47].

PRZESZCZEPIENIE KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Terapia z zastosowaniem wysokodawkowej chemioterapii poza zniszczeniem komórek białaczkowych, może również poważnie uszkodzić komórki macierzyste w szpiku kostnym prowadząc do rozwoju anemii i infekcji. Przeszczepione zdrowe komórki macierzyste krwi tworzą nowy nieobciążony przebyłą terapią szpik kostny i komórki krwi. Istnieją dwa główne rodzaje przeszczepów komórek macierzystych:

- allogeniczne – pacjent otrzymuje komórki macierzyste pobrane od dopasowanego lub częściowo dopasowanego dawcy, który jest lub nie jest spokrewniony z pacjentem,
- autologiczne — własne komórki macierzyste pacjenta są pobierane, przechowywane, a następnie z powrotem podawane pacjentowi po zakończeniu chemioterapii, rzadko stosowane w praktyce klinicznej leczenia ALL, możliwe do przeprowadzenia w ramach badań klinicznych [45, 46, 48].

Przeszczep komórek macierzystych może być częścią planu terapii pacjentów z ALL wysokiego ryzyka lub pacjentów, którzy nie reagują na inne metody leczenia (Tabela 6). Wskazaniem do allo-SCT w 1. remisji są niekorzystne czynniki prognostyczne związane z wysokim ryzykiem nawrotu. U chorych z oporną lub nawrotową ALL przy braku bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-SCT po uzyskaniu remisji [1, 8, 46].

Tabela 6.
Uprozczone zestawienie wskazań do przeprowadzenia SCT u pacjentów z ALL [1, 49]

Wskazanie		Allo-SCT	Auto-SCT
1. całkowita remisja	Standardowe ryzyko nawrotu	S	C
	Wysokie ryzyko nawrotu	S	N
2. całkowita remisja		S	C
≥3. całkowita remisja		C	N
Brak remisji		C	N

C — wskazanie standardowe niewystarczająco udokumentowane wynikami badań klinicznych, S – wskazanie standardowe udokumentowane wynikami badań klinicznych, N – nie rekomendowane.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

Terapia przeciwciałami monoklonalnymi polega na stosowaniu wytworzonych laboratoryjnie białek, które wykazują zdolność do przyłączania się do specyficznych antygenów reprezentowanych przez komórki (w tym komórki białaczkowe) prowadząc do apoptozy komórek nowotworowych. W odpornej lub nawrotowej B-ALL wykorzystywane są trzy rodzaje przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na jeden ze specyficznych antygenów, tj. CD19 (blinatumomab), CD20 (rytuksymab) lub CD22 (inotuzumab ozogamycyny). Blinatumomab oraz inotuzumab ozogamycyny stosowane są w monoterapii, natomiast leczenie rytuksymabem prowadzone jest razem z chemioterapią, w tym często już w pierwszej linii terapii ALL [8, 45, 46]. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych może być częścią planu terapii pacjentów z ALL u których przy braku bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-SCT po uzyskaniu remisji [1, 8, 50].

CAR-T

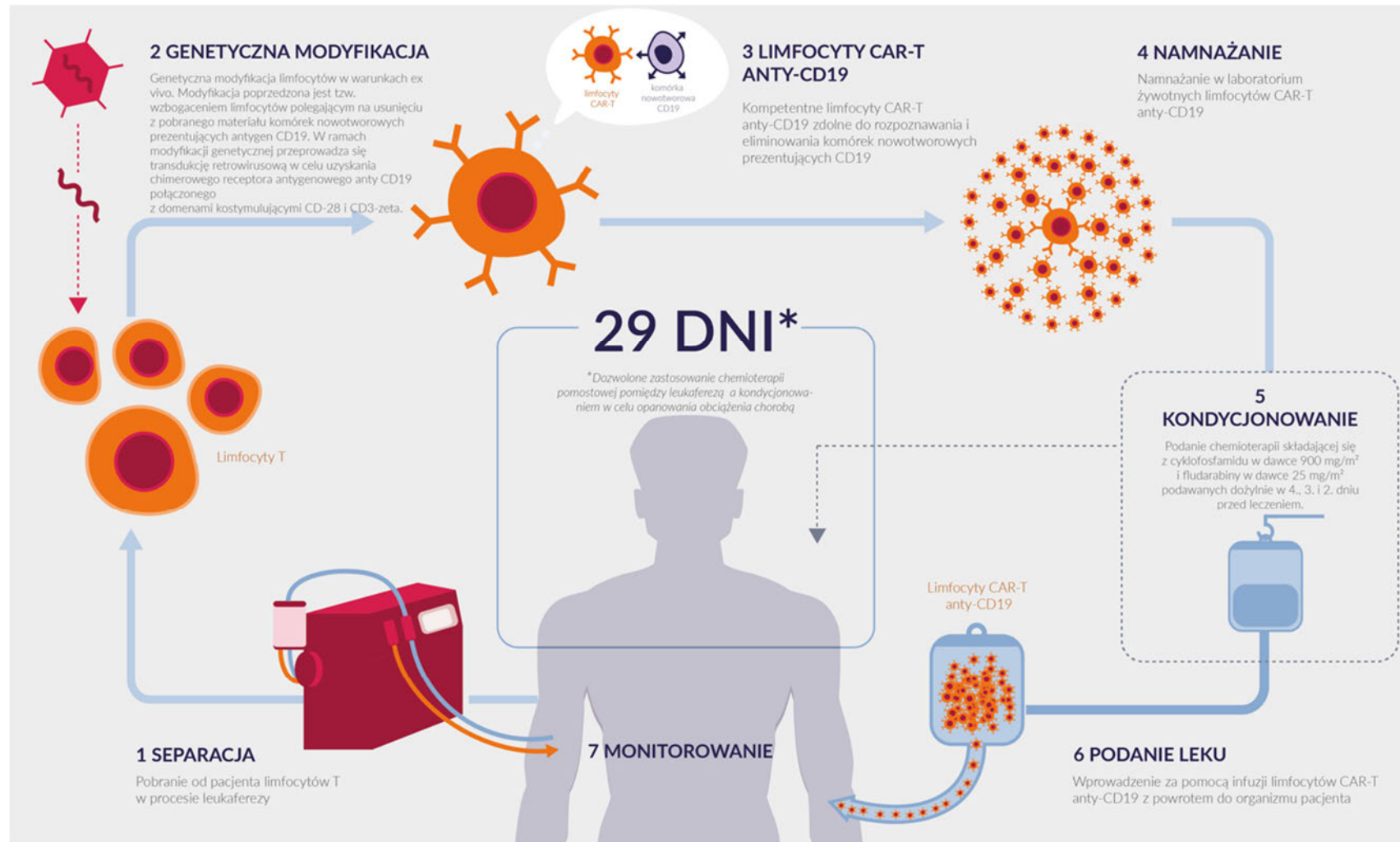
Terapia zmodyfikowanymi genetycznie autologicznymi limfocytami T z chimerowym receptorem antygenowym (CAR-T, ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*) stanowi rodzaj spersonalizowanej immunoterapii, w której limfocyty T pacjenta są modyfikowane genetycznie w laboratorium w taki sposób, aby wytwarzały białko chimerycznego receptora antygenowego (CAR, ang. *chimeric antigen receptor*), które wiążąc się z komórkami nowotworowymi doprowadza do ich apoptozy [13].

Pierwszą zarejestrowaną przez EMA i FDA terapią CAR-T we wskazaniu nawrotowej lub odpornej na leczenie ALL wywodzącej się z prekursorów limfocytów B u dorosłych pacjentów jest BREX. W dniu 19 października 2020 roku terapia BREX została zakwalifikowana przez EMA jako lek sierocy, natomiast zarejestrowana została w dniu 2 września 2022 roku przy ograniczeniu wiekowym pacjenta ≥ 26 lat. FDA zarejestrowała terapię BREX w dniu 1 października 2021 roku, u osób dorosłych bez dolnej granicy wieku, ponadto terapia ta została zatwierdzona w ramach ścieżki przyspieszonego zatwierdzania i uzyskała oznaczenia priorytetowej oceny, a także terapii przełomowej. Oznaczenie przełomowych terapii to proces mający na celu przyspieszenie opracowywania i przeglądu leków, które są przeznaczone do leczenia poważnych schorzeń, a wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek może wykazać istotną poprawę [17–19].

Terapia BREX polega na zastosowaniu genetycznie zmodyfikowanych autologicznych limfocytów T z ekspresją receptorów CAR, wiążących się z komórkami nowotworowymi prezentującymi antygeny CD19 [40]. BREX jest przygotowywany indywidualnie dla danego pacjenta z własnych zmodyfikowanych limfocytów T i przeznaczony do jednorazowego podania (infuzja dożylna). Przygotowanie zmodyfikowanych komórek poprzedza etap, w którym od pacjenta pobierane są limfocyty T w procesie leukaferazy. Etap ten obejmuje pobranie krwi pełnej do separatora oraz oddzielenie limfocytów T (proces trwa 3–6 godzin i może wymagać powtórzenia). Uzyskane w ten

sposób limfocyty są następnie genetycznie modyfikowane w laboratorium metodą transdukcji retrowirusowej w celu uzyskania ekspresji receptora CAR zawierającego myszy jednołańcuchowy fragment Fv (scFv, ang. *single chain variable fragment*) anty-CD19 połączony z domenami kostymulującymi CD-28 i CD3-zeta. Żywe limfocyty CAR-T anty-CD19 są namnażane i za pomocą infuzji wprowadzane z powrotem do organizmu pacjenta (po około 3–4 tygodniach), gdzie mogą rozpoznawać i eliminować komórki docelowe prezentujące CD19. Przed podaniem terapii CAR T pacjentowi podawana jest tzw. kondycjonująca chemioterapia, której zadaniem jest obniżenie liczby limfocytów występujących w organizmie pacjenta (Rysunek 5). Ponadto, w celu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta w okresie pomiędzy leukaferazą a podaniem CAR-T dopuszczalne jest leczenie tzw. chemioterapią pomostową [51, 52]. Co istotne, zastosowanie CAR-T może być częścią planu terapii pacjentów z ALL u których przy braku bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-SCT po uzyskaniu remisji [1, 8, 50].

Rysunek 5.
Schemat terapii BREX



2.7.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W ocenie skuteczności terapii stosuje się punkty końcowe związane z czasem informujące o momencie wystąpienia danego zdarzenia:

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od infuzji BREX do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *relapse-free survival*), definiowane jako czas od infuzji BREX do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu [53].

W ocenie skuteczności terapii w przypadku choroby szpikowej stosuje się również punkty końcowe związane z remisją choroby:

- OCR – ogólna remisja całkowita (ang. *overall complete remission*), obejmująca CR i CRi,
- CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*),
- CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with incomplete hematological recovery*),
- CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with partial hematologic recovery*),
- BFBM – hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (ang. *blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow*),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*),
- nawrót choroby (ang. *relapse*),
- brak odpowiedzi (ang. *no response*),
- nieznyany status odpowiedzi (ang. *unknown*) (Tabela 7) [53].

W ocenie skuteczności leczenia choroby pozaszpikowej dla punktów końcowych związanych z remisją choroby stosuje się zmodyfikowane kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG, ang. *International Working Group*) z 2007 roku obejmujące:

- CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*),
- SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*),
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) (Tabela 8) [53].

W tym miejscu należy zaznaczyć, że głównymi punktami końcowymi oceny remisji choroby są OCR, CR i CRi, natomiast pozostałe rodzaje odpowiedzi na leczenie stanowią dodatkowo oceniane punkty końcowe (ang. *exploratory endpoints*) [53].

Ponadto w ramach punktów związanych z odpowiedzią na leczenie stosuje się również parametr czasu trwania remisji (DOR, ang. *duration of remission*), odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej

(ang. *minimum residual disease negative rate*), odsetek przeprowadzonych allo-SCT (ang. *allo-SCT rate*) oraz poziomy przeciwciał anty-BREX we krwi [53].

Ocena bezpieczeństwa terapii najczęściej obejmuje:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej,
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [54],
- zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*), który definiuje się jako potencjalnie zagrażająca życiu toksyczność występująca po podaniu niektórych typów immunoterapii, w tym przeciwciał monoklonalnych czy limfocytów CAR-T [55].

W badaniu ZUMA-3 dla BREX zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE, wersja 4.03 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego) [53]. Od jesieni 2022 roku miała być dostępna wersja 6.0, jednakże brak informacji o jej faktycznym wdrożeniu [56].

W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [53].

Jakość życia oceniana była za pomocą kwestionariusza EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*), a także rozszerzona o skalę VAS (ang. *visual analogue scale*) [53].

Tabela 7.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na B-ALL w lokalizacji szpikowej w badaniu ZUMA-3 [53, 57]

Rodzaj odpowiedzi	Szpik kostny	Morfologia krwi	Status choroby pozaszpikowej	
			Ośrodkowy układ nerwowy	Lokalizacja inna niż ośrodkowy układ nerwowy
CR	obecność ≤5% komórek blastycznych w szpiku kostnym	płytki krwi ≥100 000/μl i ANC ≥1 000/μl)	brak oznak choroby	brak oznak choroby
CRi	obecność ≤5% komórek blastycznych w szpiku kostnym	płytki krwi <100 000/μl i ANC ≥1 000/μl lub płytki krwi ≥100 000/μl i ANC <1 000/μl	brak oznak choroby	brak oznak choroby

Rodzaj odpowiedzi	Szpik kostny	Morfologia krwi	Status choroby pozaszpikowej	
			Ośrodkowy układ nerwowy	Lokalizacja inna niż ośrodkowy układ nerwowy
CRh	obecność ≤5% komórek blastycznych w szpiku kostnym	płytki krwi ≥50 000/μl i ANC ≥500/μl (ale wartości niespełniające kryteriów dla CR)	brak oznak choroby	brak oznak choroby
BFBM	obecność ≤5% komórek blastycznych w szpiku kostnym	wartości płytek krwi i ANC nie spełniające kryteriów dla CR, CRi lub CRh	brak oznak choroby	brak oznak choroby
PR	spełnione kryteria dla jednego z następujących rodzajów odpowiedzi: CR, CRi, CRh lub BFBM			ocena PR zgodna z kryteriami IWG z 2007 roku dla B-ALL w lokalizacji pozaszpikowej (Tabela 8)
Nawrót choroby	obecność >5% komórek blastycznych w szpiku kostnym lub ≥1% krążących komórek blastycznych		obecność komórek blastycznych w płynie mózgowo-rdzeniowym	ocena PD zgodna z kryteriami IWG z 2007 roku dla B-ALL w lokalizacji pozaszpikowej (Tabela 8)
Brak odpowiedzi	niespełnienie kryteriów wymaganych do kwalifikacji dla jakiegokolwiek innego rodzaju odpowiedzi			
Nieznany	ocena nie została dokonana, jest niekompletna lub nieokreślona (jeżeli jednak choćby jeden dowolny z dostępnych parametrów służących do oceny odpowiedzi wskazuje na chorobę nawrotową może ona być zakwalifikowana do rodzaju odpowiedzi „nawrót choroby”)			

ANC – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil count*), BFBM – hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (ang. *blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow*), CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*), CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission response with incomplete hematological recovery*), CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission response with partial hematologic recovery*), IWG – Międzynarodowa Grupa Robocza (ang. *International Working Group*), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*).

Tabela 8. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów IWG z 2007 roku u chorych na B-ALL w lokalizacji pozaszpikowej w badaniu ZUMA-3

Rodzaj odpowiedzi	Badanie PET	Śledziona, wątroba	Zmiany węzłowe
CR	ujemne, niedostępne	niepowiększone	zniknięcie dotychczasowych zmian węzłowych (wielkość węzłów musi wrócić do normy) oraz brak nowych zmian węzłowych
	dodatnie, ujemne	niepowiększona śledziona i/lub wątroba albo zniknięcie dotychczasowych zmian węzłowych (wielkość węzłów musi wrócić do normy) oraz brak nowych zmian węzłowych	
PR	dowolne	≥50% zmniejszenie wymiarów SPD zmian ogniskowych lub największego wymiaru zmiany pojedynczej, bez wzrostu wielkości organu	≥50% zmniejszenie wymiarów SPD do 6 największych zmian, brak wzrostu innych zmian oraz brak nowych zmian węzłowych
PD	dowolne	wzrost o ≥50% wielkości śledziona, wątroby lub innej zmiany pozawęzłowej lub wzrost SPD o ≥50% więcej niż jednego węzła lub ≥50% wzrostu najdłuższego wymiaru węzła o poprzednim wymiarze >1 cm w osi krótkiej lub obecne nowe zmiany węzłowe	
SD	niespełnienie kryteriów wymaganych do kwalifikacji dla jakiegokolwiek innego rodzaju odpowiedzi		

CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*), PET – badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. *positron emission tomography*), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*), SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*), SPD – suma iloczynów wymiarów prostokątnych mnogich zmian (ang. *sum of the product of the diameters*).

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu nawrotowej lub opornej B-ALL w populacji docelowej, tj. u osób dorosłych w wieku ≥ 26 lat zidentyfikowano 10 opublikowanych opracowań. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.

Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla opornej lub nawrotowej B-ALL u osób dorosłych w wieku ≥ 26 lat

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Wytyczne polskie			
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL	2020	[1]
Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)	Protokół leczenia ALL	2018	[8]
Wytyczne zagraniczne			
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL	2016 (2023)	[46, 58]
	Ocena skuteczności stosowania blinatumomabu w leczeniu opornej lub nawrotowej B-ALL bez obecności chromosomu Ph	2017	[59]
	Ocena skuteczności stosowania ponatynibu w leczeniu ALL z obecnym chromosomem Ph	2017	[60]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności stosowania inotuzumabu ozogamycyny w leczeniu opornej lub nawrotowej B-ALL z ekspresją antygenu CD22	2018	[61]
	Ocena skuteczności stosowania blinatumomabu w leczeniu B-ALL z ekspresją antygenu CD19, bez obecności chromosomu Ph z $\geq 0,1\%$ minimalnej choroby resztkowej w 1. całkowitej remisji	2019	[62]
	Ocena skuteczności stosowania BREX w leczeniu B-ALL	2023	[63]
Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w immunoterapii ALL	2020	[64]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL*	2024	[47]
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL	2023	[65]
Americas Health Foundation (AHF) / Basqiera 2023	Zalecenia ekspertów klinicznych dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL dla Ameryki Południowej	2023	[66]

* Zaktualizowane w ramach uzupełnień analiz zgodnie z pismem nr OT.423.1.13.2024.8.PZ.

ALL stanowi szybko postępującą i agresywną chorobę nowotworową. Pomimo, że w 80% przypadków diagnozowana jest u dzieci, rokowanie w populacji osób dorosłych jest znacznie gorsze. Całkowita

remisja po pierwszej linii leczenia uzyskiwana jest u około 85–90% dorosłych z ALL, ale niestety u nawet połowy z tych pacjentów dochodzi do nawrotu choroby [1, 3, 4, 6, 10].

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej wśród opcji terapeutycznych określanych mianem terapii ratunkowych w opornej lub nawrotowej B-ALL u osób dorosłych w wieku ≥ 26 lat wymieniają chemioterapię, stosowanie przeciwciał monoklonalnych, inhibitorów kinaz tyrozynowych oraz CAR-T (Tabela 10).

Wybór konkretnej terapii ratunkowej powinien uwzględniać uzyskaną odpowiedź na dotychczasowe leczenie, w tym jej rodzaj i czas trwania, a także wiek pacjenta i charakterystykę choroby (obecność chromosomu Ph, ekspresja antygenów). U wszystkich osób, które uzyskały odpowiedź na zastosowaną terapię ratunkową i nie wykazują przeciwwskazań do transplantacji należy dążyć do jak najszybszego przeprowadzenia allo-SCT [1, 8, 46].

Wśród najczęściej zalecanych chemioterapii stosowanych w leczeniu ratunkowym wymienić można schematy składające się z fludarabiny i antracyklin, np. FLAG (fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), FLAM lub mini-FLAM (fludarabina, cytarabina oraz mitoksantron) [1, 8, 46, 50]. W przypadku ekspresji antygeny CD20 na $\geq 20\%$ blastów zalecane jest leczenie rytuksymabem równoległe do chemioterapii [1, 8, 47].

Stosowanie blinatumomabu oraz inotuzumabu ozogamycyny wskazywane jest jako opcja terapeutyczna u pacjentów z B-ALL bez chromosomu Ph z obecną ekspresją odpowiednio antygeny CD19 lub CD22. W przypadku osób z B-ALL z chromosomem Ph i obecną właściwą dla danej substancji ekspresją antygenów na limfoblastach terapia inotuzumabem ozogamycyny lub blinatumomabem może być włączona dopiero po niepowodzeniu leczenia odpowiednio co najmniej jednym lub dwoma inhibitorami kinaz tyrozynowych. Blinatumomab wskazany jest również w monoterapii pacjentów z ALL bez chromosomu Ph i z ekspresją antygeny CD19 ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$ [1, 8, 46, 47, 59, 61, 62, 65].

Wytyczne zalecają aby osoby z B-ALL z obecnym chromosomem Ph stosowały terapię inhibitorami kinaz tyrozynowych, w tym szczególnie II lub III generacji (terapia imatynibem należącym do I generacji inhibitorów zwykle prowadzona jest w 1. linii terapii). Leczenie z zastosowaniem inhibitorów może być prowadzone w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami [1, 8, 46, 47, 58, 60, 65].

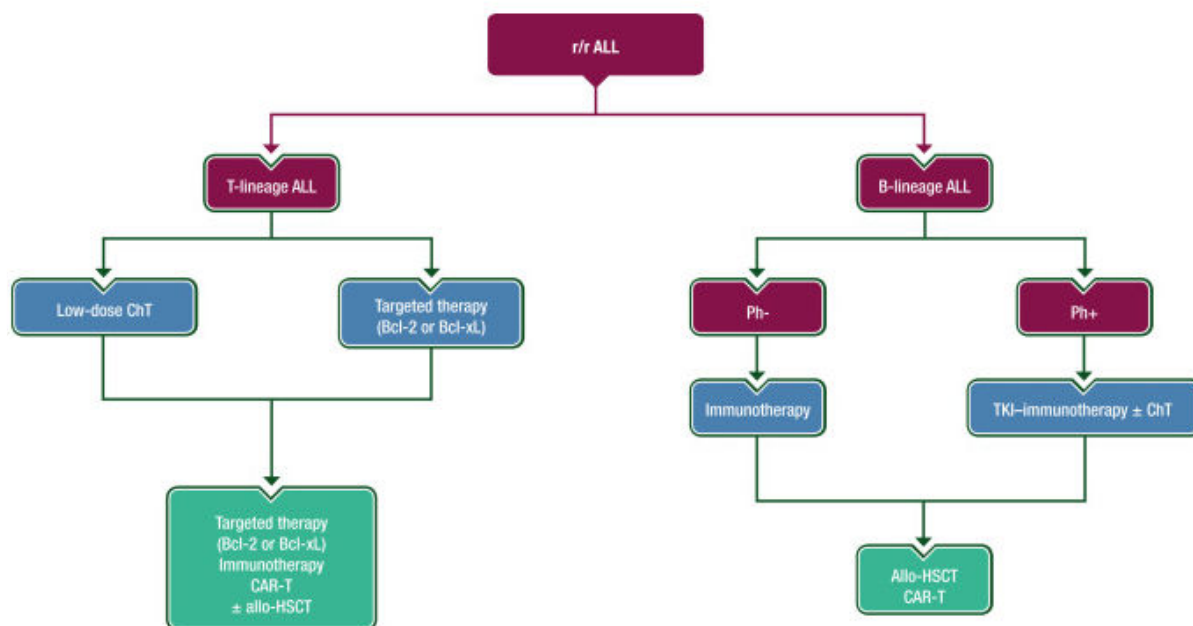
Stosowanie CAR-T w leczeniu osób z B-ALL w wieku ≥ 26 lat zalecane jest przez najnowsze wytyczne (ESMO, NCCN oraz NICE), przy czym jedynym lekiem z tej grupy terapii dostępnym w ramach omawianej populacji jest BREX:

- Wytyczne ESMO rekomendują stosowanie BREX u pacjentów bez chromosomu Ph po wcześniejszej immunoterapii, a także u pacjentów z obecnym chromosomem Ph po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem TKI z immunoterapią w skojarzeniu lub bez chemioterapii (Rysunek 6) [58].

- W przypadku B-ALL z obecnym chromosomem Ph NCCN rekomenduje stosowanie BREX po przebytym leczeniu z zastosowaniem TKI [47].
- Wytyczne NICE precyzują natomiast, że pacjenci z B-ALL z chromosomem Ph muszą przebyć terapię co najmniej 2 inhibitorami kinaz tyrozynowych, wykazywać niepowodzenie po zastosowaniu co najmniej 1 inhibitora II generacji, nie kwalifikować się do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych lub wykazywać nietolerancję wobec takiej terapii [63].

Rysunek 6.

Algorytm postępowania w terapii opornej lub nawrotowej B-ALL wg ESMO 2023 [58]



ChT – chemioterapia (ang. *chemotherapy*); TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*)

W tym miejscu należy zaznaczyć, że zastosowanie wybranej terapii ratunkowej spośród omówionych powyżej może być częścią planu leczenia pacjentów z ALL, u których przy braku bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-SCT po uzyskaniu remisji [1, 8, 47].

W toku prac uzupełniających APD zgodnie z pismem nr OT.423.1.13.2024.8.PZ dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zidentyfikowano także informacje odnośnie głosu polskich ekspertów praktyki klinicznej dotyczących priorytetów refundacyjnych na 2024 rok². Zgodnie z opiniami hematologów, członków zarządu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) na pierwszym miejscu 10-punktowej listy znalazł się breksukabtagen autoleucel w leczeniu ALL jako terapia skuteczna i bardzo potrzebna dla polskich pacjentów.

² Źródło: <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/id/6908-priorytety-refundacyjne-w-hematoonkologii-top-ten-hemato-2024>

Tabela 10.

Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania u dorosłych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z oporną lub nawrotową B-ALL [1, 8, 46, 47, 58–65]

Terapia		PALG 2018	PTOK 2020	ESMO 2016 (2023)	NICE 2017–2023	SITC 2020 ^a	NCCN 2023	AHS 2022
CAR-T	BREX	x	x	✓ (w tym Ph+ po TKI)	✓ (w tym Ph+ po TKI)	x	✓ (w tym Ph+ po TKI)	x
Chemioterapia		✓	✓	✓	x ^b	x	✓	✓
Przeciwciała monoklonalne	Rytuksymab ^c (CD20+)	✓	✓	x	x	✓	✓	x
	Blinatumomab ^d (CD19+)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Inotuzumab ozogamycyny ^e (CD22+)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inhibitory kinaz tyrozynowych (Ph+)	Imatynib (I generacja)	x	x	x	x	x	✓	x
	Bosutynib (II generacja)	x	✓	x	x	x	✓	✓
	Dazatynib (II generacja)	✓ (<55 lat) ^e	✓	✓	x	x	✓	✓
	Nilotynib (II generacja)	x	✓	✓	x	x	✓	✓
	Ponatynib ^f (III generacja)	✓ (<55 lat)	✓	✓	✓	x	✓	✓

✓ – schemat zalecany, Ph+ – ALL z obecnym chromosomem Ph, TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*)

a) Rekomendacje odnoszą się do zaleceń w obszarze immunoterapii B-ALL, z tego względu brak jest wytycznych dla stosowania chemioterapii i inhibitorów kinaz tyrozynowych.

b) Brak rekomendacji wydanych przez NICE dla stosowania chemioterapii w leczeniu B-ALL.

c) Stosowany w skojarzeniu z chemioterapią.

d) Wskazany w monoterapii nawrotowej lub opornej na leczenie B-ALL i z ekspresją antygenu CD19. U pacjentów z B-ALL z chromosomem Ph musi wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinaz tyrozynowych i nie ma alternatywnych metod leczenia. Wskazany również w monoterapii dorosłych pacjentów z B-ALL bez chromosomu Ph i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$.

e) Wskazany w monoterapii z nawrotowej lub opornej na leczenie B-ALL z ekspresją antygenu CD22, w przypadku nawrotowej lub opornej na leczenie B-ALL z chromosomem Ph+ powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej.

f) Wskazany w terapii B-ALL z obecnością chromosomu Ph z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla pacjentów których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leki stosowane w terapii opornej lub nawrotowej B-ALL finansowane są ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”, a także katalogów chemioterapii, otwartego i świadczeń dodatkowych [9, 67].

Wśród zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej metod leczenia osób w wieku ≥ 26 lat z oporną lub nawrotową B-ALL dostępne w Polsce produkty lecznicze obejmują chemioterapię, przeciwciała monoklonalne (blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny) oraz inhibitory kinaz tyrozynowych (imatynib, dazatynib i ponatynib) [9]. Ponadto, dla kwalifikujących się pacjentów refundowane ze środków publicznych są również procedury allo-SCT oraz autotransplantacji [68].

PROGRAM LEKOWY B.65 „LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10 C91.0)”

W Polsce ramach programu lekowego B.65 dla pacjentów w wieku ≥ 26 lat z oporną lub nawrotową z B-ALL refundowane są:

- ponatynib przy obecnym chromosomie Ph, w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych TKI,
- blinatumomab przy obecnej ekspresji antygenu CD19 i braku chromosomu Ph, od drugiej lub kolejnej linii leczenia,
- inotuzumab ozogamycyny przy obecnej ekspresji antygenu CD22, z lub bez obecności chromosomu Ph, od drugiej lub kolejnej linii leczenia [9].

Blinatumomab dostępny jest również dla osób dorosłych u których stwierdzono minimalną chorobę resztkową lub jej nawrót, a także dla pacjentów w wieku ≤ 18 lat. Ponadto, dla osób w wieku ≤ 25 lat refundowany jest tisagenlecleucel stanowiący terapię CAR-T (Tabela 11) [9].

Najnowsza wersja programu lekowego B.65 została wprowadzona od 1 listopada 2023 roku i pozostaje aktualna na moment uzupełnień analiz HTA, które przeprowadzono zgodnie z pismem nr OT.423.1.13.2024.8.PZ dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Tabela 11.

Podsumowanie stanu refundacyjnego w Polsce w terapii nawrotowej lub opornej B-ALL w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” [9]

Substancja czynna	Uprozczone kryteria kwalifikacji do programu		
	Wiek	Status Ph	Inne główne kryteria
W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych TKI			
Ponatinib	≥18 lat	Ph+	<ul style="list-style-type: none"> • Pomimo stosowania dazatynibu: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub całkowitej remisji cytogenetycznej po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzone utrzymywanie się dodatniej MRD w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję lub ○ wznowa hematologiczna lub progresja molekularna lub ○ stwierdzona na dowolnym etapie leczenia nietolerancja dazatynibu uniemożliwiająca jego dalsze stosowanie lub • wystąpienie mutacji T315I genu BCR-ABL na dowolnym etapie leczenia
Od drugiej lub kolejnej linii leczenia			
Blinatumomab	<1 rok	Ph-	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspresja antygenu CD19 oraz • wznowa lub brak molekularnej remisji choroby
	≥1–18 lat	Ph-	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspresja antygenu CD19 oraz • brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję (niezależnie od linii leczenia) lub • wznowa hematologiczna lub brak molekularnej remisji choroby (zastosowane co najmniej 2 schematy leczenia) lub • wznowa hematologiczna po allo-SCT lub • wznowa u dzieci, u których nie jest planowane wykonanie allo-SCT
	≥18 lat	Ph-	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspresja antygenu CD19 oraz • brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję lub • wznowa hematologiczna
Inotuzumab ozogamycyny	≥18 lat	Ph+	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspresja antygenu CD22 >1% oraz • po leczeniu przynajmniej dwoma TKI, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak całkowitej remisji lub ○ wznowa hematologiczna
		Ph-	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspresja antygenu CD22 >1% oraz • brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję lub • wznowa hematologiczna
W całkowitej remisji z MRD			
Blinatumomab	≥18 lat	Ph-	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspresja antygenu CD19 oraz • zastosowane co najmniej 3 schematy leczenia ALL oraz • całkowita remisja oraz • obecność MRD lub jej nawrót
Terapia CAR-T			
Tisagenlecleucel	≤25 lat	Ph+/-	<p>Kwalifikacji do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T powołany przez Prezesa NFZ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥2. nawrót lub nawrót po allo-SCT i po co najmniej 4 mies. przerwy pomiędzy allo-SCT a podaniem leku lub pierwotna oporność na leczenie lub chemooporność lub Ph+ z nietolerancją lub niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma TKI albo przeciwskazaniem do terapii TKI lub brak kwalifikacji do allo-SCT oraz • prawidłowa funkcja nerek oraz aktywność aminotransferazy alaninowej ≤5 razy powyżej górnej granicy normy dla wieku oraz stężenie bilirubiny <2,0 mg/dl oraz funkcja skurczowa lewej komory ≥28% lub frakcja wyrzutowa lewej komory ≥45% oraz stan sprawności wg skali Karnofsky'ego lub Lansky'ego ≥50 oraz przewidywany czas przeżycia co najmniej 12 tyg.

MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, Ph+ – obecny chromosom Philadelphia, Ph- – brak chromosomu Philadelphia, TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*)
 Kolorem zielonym oznaczono terapie dostępne dla pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥26 lat, a czerwonym terapie niedostępne w tej populacji.

KATALOG CHEMIOTERAPII

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ALL (ICD-10: C91.0) w Polsce finansowanych jest szereg leków (Tabela 12). Dwa spośród zidentyfikowanych leków refundowane są w populacji niezgodnej z docelową tj. pacjenci z B-ALL w wieku ≥ 26 lat (klofarabina refundowana u dzieci i młodzieży oraz nelarabina refundowana w ALL z komórek T). W tym miejscu należy zaznaczyć, że w ramach katalogu chemioterapii dostępne dla pacjentów z B-ALL jest przeciwciało monoklonalne (rytuksymab), inhibitory kinaz tyrozynowych I oraz II generacji (imatynib oraz dazatynib) oraz czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (filgrastym w katalogu otwartym i katalogu chemioterapii oraz pegfilgrastym w katalogu chemioterapii), które w skojarzeniu z chemioterapią są zalecane przez zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej [9].

Biorąc powyższe pod uwagę należy uznać, że składowe zalecanych przez wytyczne schematów chemioterapii w nawrotowej lub odpornej ALL, tj. FLAG (fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), FLAM lub mini-FLAM (fludarabina, cytarabina oraz mitoksantron dostępny w ramach katalogu świadczeń dodatkowych) oraz hyper-CVAD (blok A złożony z cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu dostępnego w ramach katalogu otwartego oraz blok B złożony z metotreksatu i cytarabiny) podlegają refundacji w Polsce [9].

Tabela 12.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD 10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna [9, 69]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD	KD
Bleomycyna	Bleomedac	B	Lz
Chlorambucyl	Leukeran	B	Rp
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	B	Rpz
	Cisplatinum Accord	B	Rp
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Endoxan (tabletki)	B	Rp
Cytarabina	Alexan	B	Lz
Dakarbazylna	Detimedac	B	Rp
Dazatynib ^b	Dasatinib Mylan, Dasatinib Stada, Dasatinib Zentiva, Sprycel	B	Rpz
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe	B	Rp
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord	B	Lz
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	B	Rp
	Etopozyd Accord	B	Lz
Filgrastym	Accofil, Zarzio	B	Rpz
Fludarabina	Fludara Oral	B	Rp
Idarubicyna	Zavedos	B	Lz
Ifosfamid	Holoxan	B	Lz
Imatynib ^a	Imatinib Accord, Meaxin, Nibix	B	Rpz
Kladrybina	Biodribin	B	Lz

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD	KD
Klofarabina ^c	Clofarabine Norameda	B	Rpz
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	B	Rp
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	B	Rp
	Metotreksat Accord	B	Rpz
Nelarabina ^d	Atriance	B	Rpz
Pegaspargaza	Oncaspar	B	Rpz
Pegfilgrastym ^e	Grasustek, Pelgraz, Ziextenzo,	B	Rpz
Rytuksymab	MabThera, Riximyo, Ruxience	B	Rpz
Tioguanina	Lanvis	B	Rp
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp

B – bezpłatny, KD – kategoria dostępności, LZ – lecnictwo zamknięte, OD – odpłatność, Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Kolorem czerwonym oznaczono leki niezgodne z populacją docelową, tj. B-ALL u osób dorosłych w wieku ≥ 26 lat.

a) Przy udokumentowanej obecności chromosomu Ph.

b) Leczenie dorosłych chorych na ALL z obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) oraz dorosłych chorych na kryzę limfoblastyczną przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku: oporności lub niepowodzenia leczenia (np. brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub większej odpowiedzi molekularnej po leczeniu konsolidującym remisję) albo wznowy hematologicznej lub molekularnej (narastanie mierzalnej choroby resztkowej), jeśli protokół wcześniejszego leczenia nie obejmował dazatynibu, lub gdy wystąpiły objawy nietolerancji imatynibu w trakcie wcześniejszej terapii w stopniu uniemożliwiającym dalsze jego stosowanie, lub gdy uzyskano całkowitą remisję hematologiczną lub odpowiedź molekularną w wyniku leczenia dazatynibem i prowadzone jest leczenie podtrzymujące obejmujące dazatynib, w tym po allo-SCT (w szczególności jeśli przed przeszczepieniem nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej), lub gdy przy rozpoznaniu lub na jakimkolwiek etapie leczenia stwierdzono pierwotne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego.

c) W leczeniu ALL u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

d) W leczeniu pacjentów z ALL z komórek T, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

e) Skrócenie czasu trwania neutropenii lub zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką (w przypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii z gorączką) – u dorosłych pacjentów, u których z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) konieczne jest zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej o odstępach czasu pomiędzy cyklami nie krótszych niż 14 dni.

KATALOG ŚWIADCZEŃ DODATKOWYCH

Zgodnie z katalogiem refundowanych substancji czynnych stanowiącym część A załącznika nr 2 do zarządzenia nr 141/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia refundowane jest świadczenie stanowiące podanie mitoksantronu stanowiącego składową schematów chemioterapii zalecanych przez zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej – wartość punktowa dla dawki 100 mg wynosi 1134,0000 pkt. [67].

KATALOG OTWARTY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku w ramach katalogu otwartego we wskazaniu ALL w Polsce finansowane są leki (filgrastym i deksametazon), które stanowią składową schematów chemioterapii zalecanych przez zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej (Tabela 13) [9].

Tabela 13.
Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu B-ALL [9, 69]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Skrócony zakres wskazań objętych refundacją (zgodny z ChPL)	Skrócony zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	OD	KD
Filgrastym ^a	Accofil, Zarzio	<ul style="list-style-type: none"> • skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię • mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej • przewlekła neutropenia 	<ul style="list-style-type: none"> • gorączka neutropeniczna – w przypadkach innych niż określone w ChPL; • anemia aplastyczna; • neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL; • neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL 	R	Rpz
Deksametazon ^b	Demezón, Dexamethasone Krka, Dexamethasone KRKA, Pabi-Dexamethason,	<ul style="list-style-type: none"> • stany zagrożenia życia wymagające podania glikokortykosteroidów • sytuacje kliniczne wymagające zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej 	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające (w przypadkach innych niż określone w ChPL) • nowotwory złośliwe – premedykacja (w przypadkach innych niż określone w ChPL) 	R	Rp

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz. – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

a) Czynniki stymulujący tworzenie kolonii granulocytów.

b) Glikokortykosteroid.

KATALOG ŚWIADCZEŃ WYSOKOSPECJALISTYCZNYCH

U chorych z oporną lub nawrotową B-ALL leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w tym przede wszystkim metodą allo-SCT, a rzadziej poprzez autotransplantację [1, 8, 46]. Koszty przeprowadzenia procedury przeszczepu reguluje Zarządzenie nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (Tabela 14) [68].

Tabela 14.
Koszty procedur przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych udzielanych w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia [68]

Procedura	Produkt rozliczeniowy NFZ		Wartość
	Kod	Nazwa	
	5.52.01.0001479	Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów	1 986,00 zł
Allo-SCT	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	131 068,00 zł
	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	262 079,00 zł
Auto-SCT	5.51.01.0016021	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	55 702,00 zł

Auto-SCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania BREX w terapii ALL. W tym celu przeszukano strony agencji HTA pod kątem rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz agencje zagraniczne z Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC), Kanady (CADTH), Australii (PBAC), Niemiec (IQWiG) oraz Francji (HAS), a podsumowanie informacji zawarto w tabeli poniżej (Tabela 15).

Brytyjska NICE **rekomenduje** stosowanie BREX w populacji pacjentów z B-ALL w wieku ≥ 26 lat z oporną lub nawrotową B-ALL, zarówno przy braku jak i przy obecnym chromosomie Ph. W przypadku obecności tego chromosomu wymagane jest przebycie wcześniejszej terapii co najmniej 2 inhibitorami kinaz tyrozynowych, wykazywanie niepowodzenia po zastosowaniu co najmniej 1 inhibitora II generacji, nie kwalifikowanie się do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych lub wykazywanie nietolerancji wobec takiej terapii [63].

Także kanadyjska CADTH **rekomenduje** stosowanie BREX w populacji pacjentów z B-ALL z oporną lub nawrotową B-ALL, zarówno przy braku jak i przy obecnym chromosomie Ph, jednakże w przypadku obecności tego chromosomu wymagane jest wykazywanie oporności lub nawrotu choroby po przebyciu terapii co najmniej 2 inhibitorami kinaz tyrozynowych lub wykazywanie nietolerancji wobec terapii tymi inhibitorami. W odróżnieniu od pozostałych zidentyfikowanych dokumentów wiek pacjentów w rekomendacji CADTH dla BREX wynosi ≥ 18 lat [70].

Agencja IQWiG przeprowadziła ocenę dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, tj. ocenę informacji odnośnie potencjalnej docelowej liczby pacjentów i kosztów w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego zawartych w dokumentacji firmy farmaceutycznej, co stanowi element procedury wczesnej oceny korzyści z leków sierocych do których zaliczony jest BREX. Dodatkowa **korzyść kliniczna** BREX w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 26 lat z oporną lub nawrotową B-ALL **uznana została za udowodnioną** [71].

Francuska HAS **rekomenduje** stosowanie BREX w terapii osób w wieku ≥ 26 lat z oporną lub nawrotową B-ALL po przebyciu ≥ 2 linii leczenia, jednocześnie zaznaczając, że dostępne dowody są niewystarczające, aby uzasadnić korzyść kliniczną terapii BREX w innych populacjach [72].

Terapia BREX jest również **rekomendowana** przez SMC u pacjentów w wieku ≥ 26 lat z oporną lub nawrotową B-ALL [73].

Nie zidentyfikowano informacji o trwającej lub przebytej ocenie BREX w terapii B-ALL w AOTMiT i PBAC.

Tabela 15.
 Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania BREX w B-ALL

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
NICE [63]	Pozytywna	Leczenie pacjentów w wieku ≥ 26 lat z opomą lub nawrotową B-ALL
CADTH [70]	Pozytywna	Leczenie pacjentów w wieku ≥ 18 lat z opomą lub nawrotową B-ALL
IQWiG [71]	Pozytywna	Leczenie pacjentów w wieku ≥ 26 lat z opomą lub nawrotową B-ALL
HAS [72]	Pozytywna	Leczenie pacjentów w wieku ≥ 26 lat z opomą lub nawrotową B-ALL po przebyciu ≥ 2 linii leczenia
SMC [73]	Pozytywna	Leczenie pacjentów w wieku ≥ 26 lat z opomą lub nawrotową B-ALL
AOTMiT	Brak rekomendacji	X
PBAC	Brak rekomendacji	X

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Leczenie w ramach programu lekowego

W latach 2018–2022 w ramach programu B.65 najczęściej stosowano dazatynib, czyli jedyny dostępny w ramach tego typu refundacji (w programie lekowym) inhibitor kinaz tyrozynowych II generacji, a jego stosowanie jest zalecane w skojarzeniu z innymi terapiami w B-ALL, przy obecnym chromosomie Ph m.in. w przypadku nietolerancji imatynibu zastosowanego w trakcie wcześniejszej terapii.

Podobna liczba pacjentów (po około 40) leczona była z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych (blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny). Warto także zwrócić uwagę, że w miarę włączania do programu lekowego nowych substancji czynnych obserwowany jest wzrost łącznej liczby pacjentów leczonych w programie [74].

Przy analizie ww. danych trzeba pamiętać, że terapia blinatumomabem finansowana jest nie tylko dla pacjentów dorosłych, ale również dla osób w wieku ≤ 18 lat, natomiast jedyny obecnie refundowany w Polsce lek z grupy CAR-T (tisagenlecleucel) dostępny jest wyłącznie dla pacjentów w wieku ≤ 25 lat (Tabela 16) [9].

Tabela 16.

Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” w latach 2018–2022 oraz I półroczu 2023 roku [74]

Lek	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok	2022 rok	I półrocze 2023 roku
Blinatumomab ^a	ND	10	22	33	42	18
Dazatynib	52	64	66	71	80	58
Inotuzumab ozogamycyny	ND	ND	ND	24	36	25
Ponatynib	ND	ND	11	20	22	28
Tisagenlecleucel ^b	ND	ND	ND	1	11	8

ND – nie dotyczy

a) Finansowanie w populacji osób dorosłych oraz pacjentów ≤ 18 lat.

b) Finansowanie w populacji pacjentów ≤ 25 lat.

5.2. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

U pacjentów z oporną lub nawrotową ALL przy braku bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji dąży się do jak najszybszego przeprowadzenia allo-SCT po uzyskaniu remisji [1, 8, 46]. Zgodnie z danymi udostępnionymi przez Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do Spraw Transplantacji „POLTRANSPLANT” ALL stanowi drugie po ostrej białaczce szpikowej najczęstsze wskazanie do

przeprowadzenia allo-SCT. W 2022 roku wśród osób z rozpoznaniem ALL wykonano 140 procedur allo-SCT i 4 autologiczne przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (Tabela 17) [75].

W tym miejscu należy jednak zaznaczyć, że przedstawione dane raportowane przez POLTRANSPLANT dotyczą całej populacji chorych na ALL, bez podziału na wiek pacjentów oraz nie precyzują czy odnoszą się do transplantacji przeprowadzonych u osób z ALL z komórek B lub T. Podkreślenia wymaga fakt, że tylko około 20% wszystkich ALL diagnozowana jest u osób dorosłych, a około 75% przypadków ALL rozwija się z prekursorów limfocytów B [1–4].

Tabela 17.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ALL, u których wykonano allogeniczne lub autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w Polsce w latach 2018–2022 (POLTRANSPLANT) [75–79]

Rok	Liczba pacjentów z ALL, u których wykonano autotransplantacje	Liczba pacjentów z ALL, u których wykonano allo-SCT			
		Ogółem	Od dawcy rodzinnego	Od dawcy niespokrewnionego	Od dawcy haploidentycznego
2022	4	27	94	19	140
2021	3	39	95	15	149
2020	3	33	85	15	133
2019	5	39	84	12	135
2018	4	32	89	11	132

a) Obliczone jako suma liczby pacjentów, u których wykonano allo-SCT od dawcy rodzinnego, od dawcy niespokrewnionego oraz od dawcy haploidentycznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy efektywności klinicznej określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe oraz metodyka badań (PICOS) dla analiz HTA

Obszar	Opis
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci w wieku 26 lat i starsi z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się prekursorów limfocytów B (B-ALL) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Breksukabtagen autoleucel (BREX, Tecartus®) stosowany zgodnie z zapisami ChPL
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Inotuzumab ozogamycyny (niezależnie od braku/obecności chromosomu Philadelphia Ph+/-) Chemioterapia standardowa (niezależnie od braku/obecności chromosomu Philadelphia Ph+/-) Blinatumomab (w populacji z brakiem obecności chromosomu Philadelphia Ph-) Inhibitor kinaz tyrozynowych: ponatynib (w populacji z obecnością chromosomu Philadelphia Ph+)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od nawrotu choroby, remisja choroby, odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej, bezpieczeństwo terapii, jakość życia.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne.

Ph+ i Ph- oznaczają odpowiednio populację pacjentów z obecnością lub z brakiem chromosomu Philadelphia; Ph+/- oznacza populację pacjentów niezależnie od braku lub obecności chromosomu Philadelphia.

6.1. Populacja

- Dorośli pacjenci w wieku 26 lat i starsi z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) wywodzącą się prekursorów limfocytów B spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje pacjentów o złym rokowaniu, nieskutecznie leczonych innymi rodzajami terapii, dla których konieczny jest dostęp do nowoczesnego i skutecznego leczenia CAR-T Tecartus® (Rozdz. 1.2).

6.2. Interwencja

- Breksukabtagen autoleucel (BREX, Tecartus®) stosowany zgodnie z zapisami ChPL.

6.3. Komparatory

- **Inotuzumab ozogamycyny** (w populacji niezależnie od braku/obecności chromosomu Philadelphia Ph+/-)
- **Chemioterapia standardowa** (w populacji niezależnie od braku/obecności chromosomu Philadelphia Ph+/-)
- **Blinatumomab** (w populacji z brakiem obecności chromosomu Philadelphia Ph-)
- Inhibitor kinaz tyrozynowych: **ponatynib** (w populacji z obecnością chromosomu Philadelphia Ph+)

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [81] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a **komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka medyczna**, czyli sposób postępowania, który zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Dla pacjentów z nawrotową lub oporną B-ALL w warunkach polskich powyższe kryteria spełniają protokoły leczenia obejmujące **klasyczną chemioterapię**, a także terapie refundowane w ramach programu lekowego B.65 tj. **przeciwciała monoklonalne (blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny)** oraz **inhibitor kinaz tyrozynowych (ponatynib)**.

Leczenie B-ALL jest zależne od braku lub obecności chromosomu Philadelphia (Ph). Pacjenci, u których potwierdzono obecność tego chromosomu (Ph(+)), powinni być leczeni odpowiednimi terapiami celowanymi z wykorzystaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI). Zaleca się, by pacjenci byli leczeni w szczególności TKI, w tym tymi generacji II i III. Niemniej w Polsce obecnie refundowane są ich trzy generacje (TKI I generacji imatynib, TKI II generacji dazatynib i TKI III generacji ponatynib). Kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego wskazują, że aby móc otrzymać BREX, pacjenci z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph(+)) muszą mieć wykazaną nietolerancję lub niepowodzenie co najmniej dwóch linii leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) albo muszą u nich występować przeciwwskazania do tego rodzaju leczenia. Stąd, w świetle dostępnej w Polsce ścieżki leczenia z wykorzystaniem TKI:

- wśród chorych z przeciwwskazaniami do TKI lub u osób, które przeszły nieskuteczne leczenie wszystkimi dostępnymi obecnie TKI, komparatorem jest terapia dostępna dla wszystkich chorych niezależnie od statusu chromosomu Ph (standardowa chemioterapia, inotuzumab ozogamycyny),
- natomiast wśród chorych którzy przeszli leczenie tylko dwoma z trzech TKI (a zgodnie z wytycznymi i warunkami refundacji są to najpierw imatynib, a następnie stosowany po jego niepowodzeniu dazatynib), komparatorem jest trzecia z dostępnych terapia TKI – ponatynib.

Z kolei wśród pacjentów z oporną/nawrotową B-ALL z potwierdzonym brakiem obecności chromosomu Philadelphia (Ph(-)) obecnie jest refundowane w Polsce przeciwciało monoklonalne – blinatumomab, który stanowi komparator dla BREX. Jednak zapisy proponowanego programu lekowego obejmują też chorych z chorobą oporną lub nawrotową, u których blinatumomab mógł już być zastosowany na wcześniejszym etapie/linii leczenia, stąd wśród chorych z brakiem chromosomu Ph komparatorem, podobnie jak wśród chorych Ph(+), są terapie dostępne dla wszystkich chorych niezależnie od statusu chromosomu Ph (standardowa chemioterapia, inotuzumab ozogamycyny).

Wytyczne praktyki klinicznej najczęściej zalecają stosowanie chemioterapii uwzględniającej protokoły FLAG (fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), FLAM lub mini-FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) czy hyper-CVAD (zakładający naprzemienne stosowanie dwóch bloków chemioterapii, tj. bloku A złożonego z cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu oraz bloku B złożonego z metotreksatu i cytarabina) [1, 8, 46, 82].

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od nawrotu choroby,
- remisja choroby,
- odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia.

6.5. Metodyka badań

- Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej,
- badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

7.1. Breksukabtagen autoleucel

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XL06 [51].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Tecartus®, produkt stosowany w immunoterapii, skierowany przeciwko CD19, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 domena kostymulująca CD28 i domena sygnalizacyjna CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do zabijania docelowych komórek prezentujących CD19 [51].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji [51].

Klarowna do nieprzezroczystej dyspersja barwy od białej do czerwonej [51].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt Tecartus® jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona [51].

Produkt Tecartus® jest wskazany w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie B-ALL u dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych [51].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt Tecartus® musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem Tecartus®. Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang.

cytokine release syndrome, CRS) przed infuzją musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy. Kwalifikowany ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu [51].

Dawkowanie

Produkt Tecartus® jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego [51].

Ostra białaczka limfoblastyczna

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji zawierającą dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym pojemniku. Docelowa dawka wynosi 1×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała, z maksymalnie 1×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej [51].

Zaleca się infuzję produktu Tecartus® w ciągu 2 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Należy potwierdzić dostępność leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej [51].

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)

- W 4. i 3. i 2. dniu przed infuzją produktu Tecartus® należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z podawanych dożylnie cyklofosfamidu w dawce 900 mg/m^2 w ciągu 60 minut. Zaleca się jej podanie w 2. dniu przed infuzją produktu Tecartus®. Przed infuzją produktu Tecartus® należy koniecznie podać fludarabinę w dawce 25 mg/m^2 w ciągu 30 minut [51].

Premedykacja

- Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500–1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5–25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją, aby zminimalizować ryzyko ostrych reakcji związanych z infuzją.
- Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki [51].

Monitorowanie przed infuzją

- U pacjentów z niektórymi grupami ryzyka może być wskazane wstrzymanie infuzji produktu Tecartus® [51].

Monitorowanie po infuzji

- Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji

lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.

- Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.
- Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego (w odległości 2 godzin podróży) przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji [51].

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych .

Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV), wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV) lub ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV) [51].

Nie ma doświadczenia dotyczącego wytwarzania produktu Tecartus® dla pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność HIV, aktywnym zakażeniem HBV lub aktywnym zakażeniem HCV. W związku z tym nie określono dotychczas stosunku korzyści do ryzyka stosowania w tej populacji [51].

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecartus® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [51].

Sposób podawania

Produkt Tecartus® jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego [51].

Produktu Tecartus® nie wolno naświetlać. Nie używać filtra do deplecji leukocytów [51].

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Tecartus musi być transportowany na terenie placówki w zamkniętych, odpornych na uszkodzenia, szczelnych pojemnikach [51].

Ten produkt leczniczy zawiera komórki krwi ludzkiej. Fachowy personel medyczny przygotowujący produkt Tecartus® powinien stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary), aby uniknąć możliwości przeniesienia chorób zakaźnych [51].

Przygotowanie przed podaniem

- Zweryfikować zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z oznaczeniami na metalowej kasecie z produktem Tecartus®.

- Nie wolno wyjmować worka do infuzji z produktem Tecartus® z metalowej kasety, gdy brak zgodności informacji na etykiecie dotyczącej danego pacjenta z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest ten produkt.
- Po potwierdzeniu ID pacjenta wyjąć worek do infuzji z metalowej kasety.
- Sprawdzić, czy dane pacjenta na etykiecie metalowej kasety są zgodne z danymi na etykiecie worka.
- Przed rozmrożeniem sprawdzić, czy worek do infuzji nie ma jakichkolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia worka postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego (lub niezwłocznie skontaktować się z firmą Kite) [51].

Rozmrażanie

- Umieścić worek do infuzji w drugim worku.
- Rozmrozić produkt Tecartus® w temperaturze wynoszącej około 37°C w kąpeli wodnej lub metodą suchego rozmrażania do momentu, gdy w worku do infuzji nie będzie widocznego lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozprowadzić grudki materiału komórkowego. Jeśli nadal widoczne są grudki materiału komórkowego, kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Delikatne ręczne mieszanie powinno doprowadzić do rozproszenia małych grudek materiału komórkowego. Produktu Tecartus® nie należy myć, wirować ani powtórnie odtwarzać zawiesiny w nowych nośnikach przed infuzją. Rozmrażanie powinno trwać około 3 do 5 minut.
- Po rozmrożeniu produkt Tecartus® zachowuje trwałość w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) do 3 godzin. Jednakże infuzja produktu Tecartus® powinna być rozpoczęta w ciągu 30 minut od zakończenia rozmrażania [51].

Podawanie

- Wyłącznie do jednorazowego stosowania autologicznego.
- Tocilizumab oraz sprzęt ratunkowy powinny być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Nie wolno używać filtra do deplekcji leukocytów.
- Zaleca się założenie centralnego dostępu żylnego w celu podania produktu.
- Ponownie zweryfikować ID pacjenta, w celu potwierdzenia zgodności z oznaczeniami pacjenta na worku z produktem Tecartus®.
- Zestaw do infuzji należy przepłukać przed infuzją roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol sodu/ml).
- Całą zawartość worka z produktem Tecartus® należy podać w infuzji w ciągu 30 minut metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej.

- Delikatnie masować worek podczas infuzji, aby zapobiec tworzeniu się grudek materiału komórkowego.
- Po infuzji całej zawartości worka, przepłukać zestaw do infuzji roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol sodu/ml) z tą samą szybkością infuzji, aby upewnić się, że podano całe leczenie [51].

Naświetlanie może prowadzić do inaktywacji produktu [51].

Środki ostrożności, które należy podjąć przy usuwania produktu leczniczego

Niewykorzystany produkt leczniczy oraz wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem Tecartus® (odpady stałe i ciekłe), muszą być przetwarzane i usuwane jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego [51].

Przypadkowy kontakt

W razie przypadkowego kontaktu z produktem Tecartus® trzeba stosować się do lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Tecartus®, muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym [51].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [51].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tecartus® (Tabela 19) [51].

Tabela 19.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecartus® [51]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia nieswoistymi patogenami, zakażenia wirusowe, zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze, neutropenia ^a , limfopenia ^a , leukopenia ^a , niedokrwistość ^a , małopłytkowość ^a , gorączka neutropeniczna, zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia, hipofosfatemia ^a , zmniejszone łaknienie, hipomagnezemia, hiperglikemia ^a , bezsenność, majaczenie, lęk, encefalopatia, drżenie, ból głowy, afazja, zawroty głowy, neuropatia, tachykardie, bradykardie, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, krwotok, kaszel, wysięk opłucnowy, duszność, niedotlenienie, zaparcia, nudności, biegunka, ból w jamie ustnej, ból brzucha, wymioty, wysypka, zaburzenia skórne, zaburzenia ruchowe, bóle mięśniowo-szkieletowe, niewydolność nerek, zmęczenie, obrzęk, gorączka, ból, dreszcze, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^a , zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ^a , hipokaliemia ^a , hiponatremia ^a , hipokalcemia ^a , zwiększone stężenie bilirubiny związanej ^a , zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi ^a	koagulopatia, nadwrażliwość, limfohistiocytoza, hemofagocytoza, odwodnienie, hypoalbuminemia ^a , ataksja, drgawki, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, zakrzepica, niewydolność oddechowa, obrzęk płuc, suchość w jamie ustnej, dysfagia, zmniejszenie wydalania moczu, zaburzenia widzenia, zwiększone stężenie bilirubiny ^a

a) Częstość oparta na zmianie parametru laboratoryjnego stopnia 3. lub wyższego.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tecartus® we wskazaniu ALL otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 2 września 2022 roku [17].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku, produkt leczniczy Tecartus® jest obecnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.12.FM (część IV.B.) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) [9].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym preparatem breksukabtagen autoleucel w Polsce jest Tecartus®, którego wytwórcą jest Kite Pharma EU B.V. (podmiot odpowiedzialny Kite Pharma EU B.V.) [51].

7.2. Inotuzumab ozogamycyny

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX06 [83].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw antygenowi CD22, które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrazidem N-acetylo-gamma-kalicheamicyny (CalichDMH). Inotuzumab jest humanizowanym przeciwciałem – immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4), które swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD22. Mała cząsteczka N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest produktem cytotoksycznym. N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika rozszczepialnego przez kwas. Na podstawie danych z badań nieklinicznych ustalono, że aktywność przeciwnowotworowa produktu BESPONSA wynika z wiązania się koniugatu przeciwciało-lek (ADC) z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygeny CD22, a następnie internalizacji kompleksu ADC-CD22 i wewnątrzkomórkowego uwalniania dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny przez hydrolityczne rozszczepienie łącznika. Aktywacja dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny wywołuje pęknięcia dwuniciowego DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki [83].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu) [83].

Liofilizat w postaci krążka lub proszku o barwie białej lub prawie białej [83].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy BESPONSA® jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL z chromosomem Ph powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej [83].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy BESPONSA® należy podawać pod nadzorem lekarza specjalizującego się w stosowaniu leków przeciwnowotworowych oraz w miejscu, w którym istnieje możliwość natychmiastowego skorzystania z pełnego wyposażenia reanimacyjnego [83].

Leczenie produktem BESPONSA® pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL można rozważać, jeśli wynik ekspresji antygenu CD22 przed rozpoczęciem terapii, uzyskany po przeprowadzeniu oznaczenia zwalidowaną i czułą metodą, wynosi >0% [83].

U pacjentów, u których stwierdzono krążące limfoblasty, przed podaniem pierwszej dawki zaleca się przeprowadzenie cytoredukcji z zastosowaniem skojarzonego leczenia hydroksymocznikiem, steroidami i (lub) winkrystyną do uzyskania liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$ [83].

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwgorączkowym oraz lekiem przeciwhistaminowym. U pacjentów z dużą masą nowotworu przed rozpoczęciem podawania zaleca się zastosowanie premedykacji w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego i nawodnienia. W trakcie wlewu oraz przez co najmniej 1 godzinę po jego zakończeniu pacjentów należy monitorować w kierunku reakcji związanych z wlewem [83].

Dawkowanie

Produkt BESPONSA® należy podawać w 3- lub 4-tygodniowych cyklach [83].

U pacjentów, którzy zostaną poddani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się zastosowanie 2 cykli leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia nie uzyskano CR ani CRi i stwierdzono minimalną chorobę resztkową. U pacjentów, którzy nie będą poddawani przeszczepowi, można zastosować maksymalnie 6 cykli. Leczenie pacjentów, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać [83].

W pierwszym cyklu leczenia zalecana całkowita dawka produktu BESPONSA® dla wszystkich pacjentów wynosi 1,8 mg/m² na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m²), dniu 8. (0,5 mg/m²) i dniu 15. (0,5 mg/m²). Pierwszy cykl leczenia powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi oraz (albo) w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności [83].

W kolejnych cyklach zalecana dawka produktu BESPONSA to 1,5 mg/m² na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,5 mg/m²), dniu 8. (0,5 mg/m²) i dniu 15. (0,5 mg/m²) u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi, lub 1,8 mg/m² na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m²), dniu 8. (0,5 mg/m²) i dniu 15. (0,5 mg/m²) u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi. Kolejne cykle leczenia powinny trwać 4 tygodnie [83].

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej ze względu na wiek pacjenta [83].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których stężenie bilirubiny całkowitej wynosi $\leq 1,5$ x górna granica normy (GGN), a aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AIAT) $\leq 2,5$ x GGN. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów, u których przed rozpoczęciem dawkowania stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło $> 1,5$ x GGN i AspAT/AIAT $> 2,5$ x GGN, są ograniczone. Należy przerwać stosowanie produktu aż do powrotu bilirubiny całkowitej do wartości $\leq 1,5$ x GGN i AspAT/AIAT $\leq 2,5$ x GGN przed podaniem każdej dawki, chyba że wartości te są związane z zespołem Gilberta lub hemolizą. Jeśli stężenie bilirubiny całkowitej nie powróci do wartości $\leq 1,5$ x GGN lub AspAT/AIAT nie powrócą do wartości $\leq 2,5$ x GGN, należy całkowicie zaprzestać leczenia [83].

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60–89 ml/min, 30–59 ml/min lub 15–29 ml/min, odpowiednio). Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BESPONSA® u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [83].

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BESPONSA® u dzieci (w wieku od 0 do < 18 lat). Dane nie są dostępne [83].

Sposób podawania

Produkt BESPONSA® przeznaczony jest do stosowania dożylnego. Infuzję należy podawać przez 1 godzinę [83].

Produktu BESPONSA® nie należy podawać we wstrzyknięciu ani bolusie dożylnym [83].

Przed podaniem produkt BESPONSA® należy rozpuścić i rozcieńczyć [83].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sacharoza, polisorbit 80, sodu chlorek, trometamina), potwierdzona ostra lub czynna choroba wenoobkluzyjna wątroby lub zespół niewydolności zatokowej wątroby, ciężka czynna choroba wątroby (np. marskość wątroby, guzkowy przerost regeneracyjny, aktywne zapalenie wątroby) [83].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego BESPONSA® (Tabela 20) [83].

Tabela 20.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym BESPONSA® [83]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenie (w tym posocznica i bakteriemia, zakażenia grzybicze, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zakażenia przewodu pokarmowego, zakażenia skóry, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, ból głowy, krwotok (w tym krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krwawienie z górnej części przewodu pokarmowego, krwawienie z dolnej części przewodu pokarmowego, krwawienie z nosa, ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, gorączka, zmęczenie, dreszcze, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, reakcje spowodowane podaniem infuzji	pancytopenia, nadwrażliwość, zespół rozpadu guza, hiperurykemia, wodobrzusze, wzdęcie brzucha, choroba wenoobkluzyjna wątroby, zespół niewydolności zatokowej wątroby, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym, zwiększona aktywność amylazy, zwiększona aktywność lipazy

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy BESPONSA® we wskazaniu B-ALL otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 29 czerwca 2017 roku [84].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku, produkt leczniczy BESPONSA® jest obecnie refundowany w Polsce [9].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym preparatem inotuzumabu ozogamycyny w Polsce jest BESPONSA®, którego wytwórcą jest Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC (podmiot odpowiedzialny Pfizer Service Company BV) [83].

7.3. Blinatumomab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01FX07 [85].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Blinatumomab jest bispecyficzną cząsteczką angażującą limfocyty T, która wiąże się swoiście z cząsteczką CD19, ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocytu T (TCR, ang. *T-cell receptor*) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie jest zależne od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe, natomiast zachowuje poliklonalną charakterystykę i jest niezależne od antygenów zgodności tkankowej (HLA, ang. *human leukocyte antigen*) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytym T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+[85].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji [85].

BLINCYTO® proszek (proszek do sporządzania koncentratu): proszek barwy białej lub białawej [85].

Roztwór stabilizujący: bezbarwny lub jasnożółty, przezroczysty roztwór o wartości pH 7,0 [85].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy BLINCYTO® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL i z ekspresją antygenu CD19. U pacjentów z B-ALL z

chromosomem Philadelphia musi wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinaz tyrozynowych i nie ma alternatywnych metod leczenia [85].

Produkt leczniczy BLINCYTO® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z B-ALL bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD) większą lub równą 0,1% [85].

Produkt leczniczy BLINCYTO® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z B-ALL bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych [85].

Produkt leczniczy BLINCYTO® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka B-ALL bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w ramach terapii konsolidującej [85].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kierunkiem lekarza doświadczonego w leczeniu złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego i przez niego nadzorowane. Pacjentom przyjmującym produkt BLINCYTO® należy przekazać Broszurę edukacyjną dla pacjentów i opiekunów oraz Kartę dla pacjenta [85].

Na początku leczenia nawrotowej lub odpornej na leczenie B-ALL zaleca się hospitalizację pacjenta w czasie co najmniej 9 pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w drugim cyklu [85].

Zaleca się, aby pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości lub występują obecnie klinicznie istotne zmiany patologiczne ośrodkowego układu nerwowego, hospitalizować przez co najmniej 14 dni pierwszego cyklu leczenia. Zaleca się hospitalizację trwającą co najmniej 2 dni podczas drugiego cyklu leczenia. Oceny klinicznej należy dokonać na podstawie tolerancji leczenia produktem BLINCYTO® podczas pierwszego cyklu. Należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów stwierdzono późne występowanie pierwszych zaburzeń neurologicznych [85].

Zaleca się, aby wszystkie kolejne cykle leczenia były rozpoczynane lub wznawiane (np. po przerwaniu terapii na co najmniej 4 godziny) pod nadzorem fachowego personelu medycznego lub w szpitalu [85].

Dawkowanie

Pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14-dniowym (2 tygodnie) okresem bez leczenia [85].

Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano CR + CRh można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem BLINCYTO® w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka [85].

Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała pacjenta. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała [85].

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

- Dorosłym pacjentom deksametazon w dawce wynoszącej 20 mg należy podać dożylnie 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem BLINCYTO®,
- zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia,
- przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem BLINCYTO® zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokanałową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym [85].

Dostosowanie dawki

U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL, otrzymujących produkt BLINCYTO, należy rozważyć czasowe lub definitywne przerwanie podawania produktu BLINCYTO®, jeśli wystąpią: ciężkie (stopnia 3.) lub groźne dla życia (stopnia 4.) objawy toksyczności: zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza, objawy neurotoksyczności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wszelkie inne znaczące klinicznie objawy toksyczności [85].

Jeśli po wystąpieniu działania niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana działaniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO®, chyba że podano inne zalecenia [85].

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO® u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone [85].

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy parametrów farmakokinetycznych ustalono, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki leku. Nie

przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [85].

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej przewiduje się brak wpływu początkowego stanu czynności wątroby na poziom ekspozycji na blinatumomab i nie jest konieczna modyfikacja dawki początkowej. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [85].

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO® u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 7. miesiąca życia [85].

Sposób podawania

Produkt BLINCYTO® jest przeznaczony do podawania dożylnego [85].

Produkt BLINCYTO® należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu w okresie do 96 godzin. Pompa powinna być programowalna, zamykana, nieelastomerowa i posiadać alarm [85].

Początkowa objętość roztworu (270 ml) jest większa od objętości do podania pacjentowi (240 ml) ze względu na przewidywany ubytek roztworu wynikający z przygotowania zestawu do infuzji oraz aby mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę produktu BLINCYTO® [85].

Gotowy do podania roztwór do infuzji BLINCYTO® należy podawać w infuzji zgodnie z zaleceniami wskazanymi na etykiecie na przygotowanym worku infuzyjnym z jedną ze wskazanych poniżej stałych szybkości wykonywania ciągłej infuzji:

- 10 ml/godz. w ciągu 24 godzin,
- 5 ml/godz. w ciągu 48 godzin,
- 3,3 ml/godz. w ciągu 72 godzin,
- 2,5 ml/godz. w ciągu 96 godzin [85].

Gotowy do podania roztwór do infuzji BLINCYTO® należy podawać przez cewnik do infuzji dożylnych z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskiej zdolności wiązania białek o średnicy porów 0,2 mikrometra [85].

Nie wolno przepłukiwać zestawu do przetoczeń ani cewnika dożylnego używanych do podawania produktu BLINCYTO®, zwłaszcza przy zmianie worków infuzyjnych. Przepłukiwanie przy zmianie worków lub po zakończeniu infuzji może spowodować podanie zbyt dużej dawki i powikłania z tego wynikające. Podczas podawania produktu BLINCYTO® przez wielokanałowy cewnik dożylny infuzję leku należy wykonywać przez wybrany, oddzielny kanał [85].

Czas trwania infuzji powinien określić lekarz prowadzący, uwzględniając częstość wymiany worków infuzyjnych i masę ciała pacjenta. Podana docelowa dawka terapeutyczna produktu BLINCYTO® nie zmienia się [85].

Ze względu na konieczność zachowania jałowości, worek do infuzji musi być wymieniany przez fachowy personel medyczny co najmniej raz na 96 godzin [85].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (kwas cytrynowy jednowodny (E330), trehaloza dwuwodna, lizyny chlorowodorek, polisorbitat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań), karmienie piersią [85].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego BLINCYTO® (Tabela 21) [85].

Tabela 21.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym BLINCYTO® [85]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zakażenia – drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, zespół uwalniania cytokin, bezsenność, ból głowy, drżenie, tachykardia, niedociśnienie, nadciśnienie, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha, wysypka, ból pleców, ból kończyny, gorączka, dreszcze, obrzęk, zwiększenie aktywności, enzymów wątrobowych, obniżenie poziomu, immunoglobulin, reakcje związane z infuzją	posocznica, zapalenie płuc, zakażenia, grzybicze, leukocytoza, limfopenia, nadwrażliwość, zespół rozpadu guza, stan splątania, dezorientacja, encefalopatia, afazja, parestezje, drgawki, zaburzenia poznawcze, osłabienie pamięci, zawroty głowy, senność, niedoczulica, uszkodzenie nerwu czaszkowego, ataksja, zaczerwienienie twarzy, duszność, kaszel produktywny, niewydolność oddechowa, świszczący oddech, hiperbilirubinemia, ból kości, ból w klatce piersiowej, ból, zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tecartus® we wskazaniu B-ALL otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 23 listopada 2015 roku [85].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku, produkt leczniczy BLINCYTO® jest obecnie refundowany w Polsce [9].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym preparatem blinatumomabu w Polsce jest BLINCYTO®, którego wytwórcą jest Lonza Biologics plc (podmiot odpowiedzialny Amgen Europe B.V) [85].

7.4. Ponatynib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe. Inhibitory kinaz białkowych. Kod ATC: L01EA05 [86].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Ponatynib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej BCR-ABL, która stymuluje komórki białaczkowe do niekontrolowanych podziałów. Ponatynib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC50 wynoszącą, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM [86].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki):

- Iclusig 15 mg tabletki powlekane – białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm, z symbolem „A5” wytłoczonym z jednej strony,
- Iclusig 30 mg tabletki powlekane – białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 8 mm, z symbolem „C7” wytłoczonym z jednej strony,
- Iclusig 45 mg tabletki powlekane – białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 9 mm, z symbolem „AP4” wytłoczonym z jednej strony [86].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I [86].

Produkt Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Ph z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I [86].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zalecana dawka początkowa ponatynibu wynosi 45 mg raz na dobę podawana doustnie jako tabletki powlekane aż do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia odpowiedzi na leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi. Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy [86].

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości. Pacjenci nie powinni kruszyć ani rozpuszczać tabletek. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego [86].

Pacjentów należy poinformować, aby nie pożykali pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce [86].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, talk, makrogol 4000, alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171)) [86].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Iclusig® (Tabela 22) [86].

Tabela 22.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig® (łącznie dla pacjentów z ALL i przewlekłą białaczką szpikową) [86]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenie górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, ból jamy brzusznej, biegunka, wymioty, zaparcie, nudności, zwiększenie stężenia lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wysypka, suchość skóry, świąd, ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból pleców, kurcze mięśni, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, ból,	zapalenie płuc, posocznica, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, pancytopenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, niedoczynność tarczycy, odwodnienie, zatrzymanie płynów, hipokalcemia, hiperglikemia, hiperurykemia, hipofosfatemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, hiponatremia, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, udar niedokrwieny mózgu, neuropatia obwodowa, ospałość, migrena, hiperestezja, hipestezja, parestezja, przemijający napad niedokrwieny, nieostre widzenie, suchość oka, obrzęk okołoczołowy, obrzęk powiek, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, dusznica bolesna, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, ostry zespół wieńcowy, trzępotanie przedsionków, choroba zarostowa tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe, stenoza tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca, niekiedy z zaczerwienieniem skóry, zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, dysfonia, nadciśnienie płucne, zapalenie trzustki, zwiększenie stężenia amylazy we krwi, choroba refluksowa przełyku, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość ust, krwotok żołądkowy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, swędząca wysypka, złuszcząca wysypka, rumień, łysienie, łuszczenie się skóry, nocne poty, nadmierna potliwość, wybroczyny, krwawe podbiegnięcia, ból skóry, złuszcząca zapalenie skóry, hiperkeratoza, hiperpigmentacja skóry, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból klatki piersiowej, zaburzenia wzroku, dreszcze, choroba grypopodobna, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, powstanie wyczuwalnego guzka, obrzęk twarzy

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Iclusig® we wskazaniu ALL otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 1 lipca 2013 roku [87]

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku, produkt leczniczy Iclusig® jest obecnie refundowany w Polsce [9].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym preparatem ponatynibu w Polsce jest Iclusig®, którego wytwórcą i podmiotem odpowiedzialnym jest Incyte Biosciences Distribution B.V. [86].

7.5. Chemioterapia standardowa

Poniżej przedstawiono zestawienie statusu refundacyjnego substancji stosowanych w ramach schematów chemioterapii podawanych w leczeniu nawrotowej lub opornej B-ALL, wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej FLAM, miniFLAM i FLAG, a także hyperCVAD (Tabela 23).

Tabela 23.
Charakterystyka chemioterapii standardowej stanowiącej komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu i kategorii odpłatności poszczególnych substancji [9, 67, 69]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD	KD
Katalog chemioterapii			
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Endoxan (tabletki)	B	Rp
Cytarabina	Alexan	B	Lz
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe	B	Rp
Filgrastym	Accofil, Zarzio	B	Rpz
Fludarabina	Fludara Oral	B	Rp
Metotreksat	Methodreksat-Ebewe	B	Rp
	Metotreksat Accord	B	Rpz
Pegfilgrastym ^{a,b}	Grasustek, Pelgraz, Ziextenzo,	B	Rpz
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp
Katalog otwarty			
Filgrastym ^b	Accofil, Zarzio	R	Rpz

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD	KD
Deksametazon ^e	Demezón, Dexamethasone Krka, Dexamethasone KRKA, Pabi-Dexamethason,	R	Rp
Katalog świadczeń dodatkowych			
Mitoksantron	bd	bd	bd

B – bezpłatny, bd – brak danych, KD – kategoria dostępności, Lz. – lecznictwo zamknięte, OD – odpłatność, Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz. – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

a) Skrócenie czasu trwania neutropenii lub zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką (w przypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii z gorączką) – u dorosłych pacjentów, u których z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) konieczne jest zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej o odstępach czasu pomiędzy cyklami nie krótszych niż 14 dni.

b) Czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów.

c) Glikokortykosteroid.

8. Bibliografia

1. Czyż A, Giebel S. (2020) Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok* 2:204–241.
2. ALL subtypes. Dostęp: <https://www.lls.org/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia/diagnosis/all-subtypes> (16.3.2023).
3. Ostra białaczka limfoblastyczna. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/170547> (16.3.2023).
4. Ostre białaczki limfoblastyczne. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.15.3>. (16.3.2023).
5. SEER. Acute Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html> (16.3.2023).
6. Pukownik E, Gil L, Styczyński J. (2014) Minimalna choroba resztkowa w ostrych białaczkach u dzieci i dorosłych. *Acta Haematologica Polonica* 45(4):330–339.
7. Berry DA, Zhou Sh, Higley H, Mukundan L, Fu Sh, Reaman GH, Wood BL, Kelloff GJ, Jessup JM, Radich JP. (2017) Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncology* 3(7):e170580.
8. Giebel S, Czerw T, Czyż A, Frankiewicz A, Gromek T, Hałka J, Lech-Marańda E, Piątkowska-Jakubas B, Piekarska A, Piszcz J, Szmigielska - Kapłon A, Wątek M. (2018) Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych - PALG ALL7. Dostęp: https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7_v_2019-03-10.pdf (21.3.2023).
9. MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/c4b9e37f-6ebf-42df-a3de-2fd49d3dad93> (24.10.2023).
10. Typical Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/treating/typical-treatment.html> (21.3.2023).
11. Gökbüget N, Dombret H, Ribera J-M, Fielding AK, Advani A, Bassan R, Chia V, Doubek M, Giebel S, Hoelzer D, Ifrah N, Katz A, Kelsh M, Martinelli G, Morgades M, i in. (2016) International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 101(12):1524–1533.
12. Lepretre S, Touboul Ch, Flinois A, Kutikova L, Giannopoulou Ch, Makhloufi K, Chauny J-V, Désaméricq G. (2021) Quality of life in adults with acute lymphoblastic leukemia in France: results from a French cross-sectional study. *Leukemia & Lymphoma* 62(12):2957–2967.
13. Sheykhhasan M, Manoochehri H, Dama P. (2022) Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. *Cancer Gene Therapy* 29(8):1080–1096.
14. ESMO. (2016) Evolving Field of CAR-T-Cell Therapy. Dostęp: <https://www.esmo.org/oncology-news/archive/evolving-field-of-car-t-cell-therapy> (29.3.2023).
15. Rogosic S, Ghorashian S. (2020) CAR-T cell therapy in paediatric acute lymphoblastic leukaemia – past, present and future. *British Journal of Haematology* 191(4):617–626.
16. EMA. (2022) Przegląd wiedzy na temat leku Kymriah i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kymriah-epar-medicine-overview_pl.pdf (22.3.2023).
17. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 2.9.2022 r. w sprawie zmiany warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego decyzją C(2020) 9284(final) dla "Tecartus - breksukabtagen autoleucl", sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220902156735/dec_156735_pl.pdf (21.3.2023).
18. FDA. (2014) Guidance for Industry: Expedited Programs for Serious Conditions—Drugs and Biologics. Dostęp: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-serious-conditions-drugs-and-biologics> (21.3.2023).
19. FDA. FDA approves brexucabtagene autoleucl for relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-brexucabtagene-autoleucl-relapsed-or-refractory-b-cell-precursor-acute-lymphoblastic> (21.3.2023).
20. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2021) KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet* 398(10299):491–502.
21. Kite's Tecartus® CAR T-Cell Therapy Demonstrates Overall Survival Benefit in Three-Year Follow-up of Pivotal ZUMA-3 Trial in Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostęp: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2023/2/kites-tecartus-car-t-cell-therapy->

- demonstrates-overall-survival-benefit-in-three-year-follow-up-of-pivotal-zuma-3-trial-in-relapsedrefractory-b-cel (29.3.2023).
22. Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2012) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja, Tom I, wydanie 2008. Dostęp: <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (17.3.2023).
 23. Orphanet: Ostra białaczka szpikowa. Dostęp: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=3732&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Ostra-bia-aaczka-limfoblastyczna&title=Ostra%20bia%C5%82aczka%20limfoblastyczna&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0 (16.3.2023).
 24. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz J-M, Berrino F. (2010) Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116(19):3724–3734.
 25. SEER*Explorer Application. Dostęp: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=92&data_type=4&graph_type=5&compareBy=sex&chk_sex_1=1&series=9&race=1&age_range=166&hdn_stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=1&advopt_show_apc=on&advopt_display=2 (21.3.2023).
 26. Wojciechowska U, Didkowska JA, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. (2020) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2018.pdf (17.3.2023).
 27. Didkowska JA, Wojciechowska U, Olasek P, Santos FC dos, Michałek I. (2021) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2019.pdf (17.3.2023).
 28. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. (2022) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf (17.3.2023).
 29. Seferyńska I, Warzocha K. (2014) A registry report from the Institute of Hematology and Transfusion Medicine on adult morbidity for acute leukemias between 2004–2010 in Poland made on behalf of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Hematology in Clinical Practice* 5(2):162–172.
 30. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (20.3.2023).
 31. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version - NCI. Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-all-treatment-pdq> (17.3.2023).
 32. What is acute lymphoblastic leukaemia (ALL)? Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all/about> (17.3.2023).
 33. Lanza F, Maffini E, Rondoni M, Massari E, Faini AC, Malavasi F. (2020) CD22 Expression in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biological Significance and Implications for Inotuzumab Therapy in Adults. *Cancers* 12(2):303.
 34. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Koller Ch, Pierce Sh, Huh Y, Wierda W, Keating MJ, Kantarjian HM. (2009) Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 113(25):6330–6337.
 35. Ghodke K, Bibi A, Rabade N, Patkar N, Subramanian PG, Kadam PA, Badrinath Y, Ghogale S, Gujral S, Tembhare P. (2016) CD19 negative precursor B acute lymphoblastic leukemia (B-ALL)-Immunophenotypic challenges in diagnosis and monitoring: A study of three cases. *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry* 92(4):315–318.
 36. Pui Ch-H, Jeha S. (2007) New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Reviews. Drug Discovery* 6(2):149–165.
 37. Ostra białaczka limfoblastyczna. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/pl/ostra-bialaczka-limfoblastyczna-objawy-wczesne-wykrycie> (20.3.2023).
 38. EMA. (2021) Przegląd wiedzy na temat leku Blincyto i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/blincyto-epar-medicine-overview_pl.pdf (22.3.2023).
 39. EMA. (2021) Przegląd wiedzy na temat leku Rixathon i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rixathon-epar-medicine-overview_pl.pdf (22.3.2023).
 40. EMA. (2022) Przegląd wiedzy na temat leku Tecartus i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecartus-epar-medicine-overview_pl.pdf (21.3.2023).
 41. EMA. (2017) Streszczenie EPAR dotyczącego leku Besponsa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/besponsa-epar-summary-public_pl.pdf (22.3.2023).
 42. Chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all/treatment/chemotherapy-acute-lymphoblastic-leukaemia-ALL> (22.3.2023).

43. Targeted cancer drugs and immunotherapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all/treatment/targeted-cancer-drugs-and-immunotherapy-ALL> (22.3.2023).
44. Treatment options for acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all/treatment/decisions> (22.3.2023).
45. Leukemia & Lymphoma Society. (2022) Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Dostęp: https://www.lls.org/sites/default/files/2022-07/PS33_AdultALL_2022_FINAL.pdf (22.3.2023).
46. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. (2016) Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27:v69–v82.
47. NCCN. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 4.2023 — February 05, 2024. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf (15.4.2024).
48. Giebel S. (2020) Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok* 2:527–541.
49. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Savani BN, Veys PA, Bredeson CH, Giralt SA, LeMaistre ChF. (2015) Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 21(11):1863.
50. NCCN. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 2.2023 — July 28, 2023. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf (23.3.2023).
51. EMA. (2022) ChPL Tecartus (brexucabtagene autoleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf (27.10.2023).
52. (2019) Immunoterapia CAR-T - genetycznie zmodyfikowane limfocyty T. Dostęp: <https://immunonkologia.pl/limfocyty-car-t-immunoterapia-adoptywna/> (21.3.2023).
53. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2021) KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 398(10299):491–502.
54. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/templates_applications.htm (23.5.2023).
55. Definition of cytokine release syndrome. Dostęp: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cytokine-release-syndrome> (23.5.2023).
56. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (23.5.2023).
57. EMA. (2022) Tecartus - CHMP assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (27.4.2023).
58. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, Roddie C, Ribera JM, Jerkeman M. (2023) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. Elsevier Dostęp: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)04009-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)04009-7/fulltext) (25.10.2023).
59. NICE. (2017) Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta450/chapter/1-Recommendations> (23.3.2023).
60. NICE. (2017) Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451/chapter/1-Recommendations> (23.3.2023).
61. NICE. (2018) Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta541/chapter/1-Recommendations> (23.3.2023).
62. NICE. (2019) Blinatumomab for treating acute lymphoblastic leukaemia in remission with minimal residual disease activity. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta589/chapter/1-Recommendations> (23.3.2023).
63. NICE. (2023) Brexucabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta893/chapter/1-Recommendations> (13.9.2023).
64. Boyiadzis MM, Aksentijevich I, Arber DA, Barrett J, Brentjens RJ, Brufsky J, Cortes J, Lima MD, Forman SJ, Fuchs EJ, Fukas LJ, Gore SD, Litzow MR, Miller JS, Pagel JM, i in. (2020) The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 8(2):.
65. AHS. (2023) Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Clinical Practice Guideline – Version 3. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe005-all.pdf> (25.10.2023).

66. Basquiera AL, Seiwald MC, Best Aguilera CR, Enciso L, Fernandez I, Jansen AM, Nunes E, Sanchez del Villar M, Urbalejo Cenicerros VI, Rocha V. (2023) Expert Recommendations for the Diagnosis, Treatment, and Management of Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Latin America. *JCO Glob Oncol* (9):e2200292.
67. NFZ. Zarządzenie nr 141/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2021/Zarzadzenie-141_2023_DGL (25.10.2023).
68. NFZ. Zarządzenie nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2025/Zarzadzenie-142_2023_DSOZ (25.10.2023).
69. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 28 listopada 2022 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2022/121/akt.pdf (24.3.2023).
70. brexucabtagene autoleucl | CADTH. Dostęp: <https://www.cadth.ca/brexucabtagene-autoleucl-0> (13.9.2023).
71. IQWiG. (2022) Dossierbewertung: Brexucabtagen-Autoleucl (akute lymphatische r/r B-Zell- Leukämie, ab 26 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/g22-34_brexucabtagen-autoleucl_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf (24.3.2023).
72. HAS. (2023) Évaluer les Technologies De Santé: Brexucabtagene autoleucl (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) - nouvelle(s) indication(s). Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20035_TECARTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20035_EPI763.pdf (24.3.2023).
73. SMC. Brexucabtagene autoleucl (Tecartus). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brexucabtagene-autoleucl-tecartus-full-smc2548/> (25.10.2023).
74. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl> (10.10.2023).
75. Czerwiński J, Malanowski P, Grzywacz A. (2023) Poltransplant Biuletyn Informacyjny Nr 1 (32). Dostęp: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2023_www.pdf (13.9.2023).
76. Czerwiński J, Malanowski P, Grzywacz A. (2022) Poltransplant Biuletyn Informacyjny Nr 1 (31). Dostęp: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2022_www.pdf (27.3.2023).
77. Czerwiński J, Malanowski P. (2019) Poltransplant Biuletyn Informacyjny Nr 2 (28). Dostęp: https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2_28_2019.pdf (27.3.2023).
78. Czerwiński J, Malanowski P, Grzywacz A. (2021) Poltransplant Biuletyn Informacyjny Nr 1 (30). Dostęp: https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf (27.3.2023).
79. Czerwiński J, Malanowski P, Grzywacz, Łęczycka A. (2020) Poltransplant Biuletyn Informacyjny Nr 1 (29). Dostęp: <https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2020.pdf> (27.3.2023).
81. AOTMiT. (2016) Wytuczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytuczne_AOTMiT.pdf (8.5.2023).
82. NCCN. (2022) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2022 — April 4, 2022. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf (23.3.2023).
83. EMA. (2022) ChPL Besponsa (inotuzumab ozogamicin). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_pl.pdf (27.10.2023).
84. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 29.6.2017 w sprawie wydania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Besponsa - inotuzumab ozogamicyny” na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170629138094/dec_138094_pl.pdf (7.7.2023).
85. EMA. (2023) ChPL Blincyto (blinatumomab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_pl.pdf (27.10.2023).
86. EMA. (2022) ChPL Iclusig (ponatinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/clusig-epar-product-information_pl.pdf (27.10.2023).
87. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 1.7.2013 w sprawie wydania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Iclusig - ponatynibu” na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130701126040/dec_126040_pl.pdf (7.7.2023).

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Zachorowalność na ALL – dane amerykańskie z lat 2015–2019 i europejskie z lat 2000–2002	10
Tabela 2.	Zapalność i umieralność na białaczki limfatyczne (ICD-10: C91) w Polsce na podstawie danych KRN z lat 2018–2020 [26–28].....	11
Tabela 3.	Zapalność na ALL w Polsce na podstawie danych Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z lat 2004–2010 [29]	11
Tabela 4.	Świadczenia ZUS wydane w latach 2020–2022 z powodu białaczek limfatycznych (łącznie dla kodu ICD-10: C91) [30].....	14
Tabela 5.	Rodzaje terapii stosowanych w leczeniu B-ALL (opracowanie własne na podstawie [1, 16, 38–45]	19
Tabela 6.	Uproszczone zestawienie wskazań do przeprowadzenia SCT u pacjentów z ALL [1, 49] 21	
Tabela 7.	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na B-ALL w lokalizacji szpikowej w badaniu ZUMA-3 [53, 57]	26
Tabela 8.	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów IWG z 2007 roku u chorych na B-ALL w lokalizacji pozaszpikowej w badaniu ZUMA-3	27
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla opornej lub nawrotowej B-ALL u osób dorosłych w wieku ≥ 26 lat	28
Tabela 10.	Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania u dorosłych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z oporną lub nawrotową B-ALL [1, 8, 46, 47, 58–65]	31
Tabela 11.	Podsumowanie stanu refundacyjnego w Polsce w terapii nawrotowej lub opornej B-ALL w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” [9].....	33
Tabela 12.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD 10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna [9, 69].....	34
Tabela 13.	Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu B-ALL [9, 69]	36
Tabela 14.	Koszty procedur przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych udzielanych w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia [68].....	36
Tabela 15.	Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania BREX w B-ALL	38
Tabela 16.	Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” w latach 2018–2022 oraz I półroczu 2023 roku [74].....	39
Tabela 17.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ALL, u których wykonano allogeniczne lub autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w Polsce w latach 2018–2022 (POLTRANSPLANT) [75–79].....	40
Tabela 18.	Populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe oraz metodyka badań (PICOS) dla analiz HTA.....	43
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecartus® [51]	50
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym BESPONSA® [83]	54
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym BLINCYTO® [85]	59
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig® (łącznie dla pacjentów z ALL i przewlekłą białaczką szpikową) [86]	61
Tabela 23.	Charakterystyka chemioterapii standardowej stanowiącej komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu i kategorii odpłatności poszczególnych substancji [9, 67, 69]... 62	

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Niezaspokojone potrzeby medyczne dorosłych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z ALL z komórek B.....	8
Rysunek 2. Czynniki ryzyka rozwoju ALL (opracowanie własne na podstawie [1, 3]).....	15
Rysunek 3. Główne objawy ALL (opracowanie własne na podstawie [1, 3, 37]).....	16
Rysunek 4. Uproszczony schemat chemioterapii w schemacie wielolekowym stosowanej w leczeniu B-ALL (opracowanie własne na podstawie [1, 8, 46]).....	20
Rysunek 5. Schemat terapii BREX.....	24
Rysunek 6. Algorytm postępowania w terapii opornej lub nawrotowej B-ALL wg ESMO 2023 [58].....	30

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Zachorowalność i umieralność z powodu ALL w podziale na grupy wiekowe pacjentów (SEER, dane dla zachorowalności z lat 2015–2019, dane dla umieralności z lat 2016–2020) [25].....	10
Wykres 2. Średnia ^a ocena jakości życia u osób z B-ALL ogółem oraz w podgrupach pacjentów na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C30 [12].....	12
Wykres 3. Średnia ^a ocena nasilenia objawów u osób z B-ALL ogółem oraz w podgrupach pacjentów otrzymujących leczenie w ramach 1. linii leczenia lub terapii ratunkowej na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C30 [12].....	13
Wykres 4. Odsetek pacjentów z B-ALL ogółem oraz w podgrupach pacjentów otrzymujących leczenie w ramach 1. linii leczenia lub terapii ratunkowej zgłaszających problemy lub dolegliwości w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L [12].....	13
Wykres 5. Odsetki 5-letnich przeżyć dla ALL w zależności od wieku pacjenta (SEER, dane z lat 2000–2018) [25].....	17
Wykres 6. Przeżycie wolne od zdarzeń u osób dorosłych z ALL w zależności od statusu minimalnej choroby resztkowej [7].....	17
Wykres 7. Przeżycie całkowite u osób dorosłych z ALL w zależności od statusu minimalnej choroby resztkowej [7].....	18