

Analiza Problemu Decyzyjnego

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów
z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B,
bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 0.98 – ostatnia aktualizacja dnia 19 lutego 2025 r.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Opis problemu zdrowotnego.....	18
2.1 Ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C.91).....	18
2.1.1 Etiologia i patofizjologia	19
2.1.2 Obraz kliniczny	19
2.1.3 Rozpoznanie.....	20
2.1.4 Przebieg naturalny i rokowanie.....	23
2.1.5 Epidemiologia.....	26
2.1.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	29
2.1.7 Wpływ choroby na jakość życia	35
2.1.8 Leczenie ALL	36
2.1.8.1 Wytyczne kliniczne	39
2.1.8.2 Finansowanie leczenia	48
2.1.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	51
3 Opis ocenianej interwencji – BLINCYTO (blinatumomab).....	53
3.1 Charakterystyka produktu leczniczego	54
3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	68
4 Wybór populacji docelowej.....	69
5 Liczebność populacji docelowej	71
6 Rekomendacji agencji HTA	75
6.1 Rekomendacje AOTMiT	75
6.2 Rekomendacje zagraniczne	75
7 Dobór komparatorów.....	78
8 Dobór punktów końcowych	80
9 Zakres analiz.....	83
9.1 Analiza kliniczna.....	83
9.2 Analiza ekonomiczna	85

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	86
10	Załączniki.....	88
10.1	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych 88	
10.2	Opis komparatora – chemioterapia wg protokołu PALG-ALL7	90
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu ALL	94
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	112
10.5	Wnioskowany program lekowy	131
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu	151
	Spis Tabel	152
	Spis Wykresów	154
	Piśmiennictwo	155

Wykaz skrótów

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

CRS	Zespół uwalniania cytokin (z ang. <i>Cytokine Release Syndrome</i>)
DFS	Czas wolny od choroby (z ang. <i>Disease Free Survival</i>)
DoR	Czas trwania remisji choroby (z ang. <i>Duration of Remission</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBV	Wirus Ebstein Barra
ECOG	Skala sprawności (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EFS	Okres wolny od choroby (z ang. <i>Event-Free Survival</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FFP	Osocze świeżo mrożone (z ang. <i>Fresh Frozen Plasma</i>)
FLAM	Fludarabina, cytarabina, mitoksantron
FLAMSA	Fludarabina, amsakryna, HiDAC
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>)
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
Hiper-CVAD	Cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w dużej dawce, cytarabina
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (z ang. <i>Human Leukocyte Antigens</i>)
HOVON	<i>Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSCT	Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KKP	Koncentrat Krwinek Płytkowych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LALA	<i>Adult Acute Lymphoblastic Leukemia</i>
LBL	Chłoniaki limfoblastyczne (z ang. <i>Lymphoblastic Lymphoma</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MPO	Mieloperoksydaza
MRD	Choroba resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NCI- ODWG	<i>National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NLPZ	Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne
NS	Nieistotne statystycznie
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek (z ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
Ph	Chromosom Philadelphia

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PROs	Wyniki zorientowane na pacjenta (z ang. <i>Patient Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RTG	Rentgenogram
RT-PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (z ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
SCID	Ciężki, złożony niedobór odporności (z ang. <i>Severe Combined Immunodeficiency</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TCR	Receptor T-komórkowy (z ang. <i>T-cell Receptor</i>)
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (z ang. <i>Tumor Lysis Syndrome</i>)
UHN	<i>University Health Network</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
VOD/SOS	Choroba wenookluzyjna/zespół niewydolności zatokowej wątroby (z ang. <i>Veno-Occlusive Disease/ Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)
WBC	Leukocyty (z ang. <i>White Blood Cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych
ZŻGG	Zespół Żył Głównych Górnych

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego BLINCYTO (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (z ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B, w pierwszej całkowitej remisji, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL] w ramach programu lekowego.

Blincyto posiada status leku sierocznego (EU/3/09/650), stosowanego w chorobie rzadkiej (ALL).

Problem zdrowotny

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

lymphoblastic lymphoma) są uważane za tę samą jednostkę chorobową.

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

Zgodnie z badaniem epidemiologicznym *Global Burden of Disease Study* z 2019 r. (GBD 2019) odnotowuje się globalny wzrost liczby przypadków ALL – z 66 810 przypadków w 1990 r. do 153 320 przypadków w 2019 r. Wyraźny wzrost odnotowano również wśród osób starszych, zwłaszcza w krajach o wyższym wskaźniku socjodemograficznym.

Rokowanie w rozpatrywanej jednostce chorobowej jest złe – ALL/LBL charakteryzują nagły początek i szybki przebieg. W fazie początkowej w przebiegu ALL mogą występować tylko nieprawidłowości w badaniach krwi i powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony. Z kolei w stadium zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne lub związane z lokalizacją nacieków w OUN, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do śmierci w ciągu kilku tygodni. Należy podkreślić, że przebieg kliniczny wykazuje związek z immunofenotypem, zmianami genetyczno-molekularnymi i wiekiem.

Praktyka kliniczna i niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Postępowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej ma na celu wyleczenie. Terapia ma

charakter radykalny. Leczenie pierwszej linii w ALL bez obecności genu fuzyjnego BCR-ABL1 oparte jest na czterech fazach:

- 1) przedleczenie – stosowane w celu zmniejszenia masy nowotworu oraz zapobiegnięciu lizie guza;
- 2) indukcja remisji – stosowana w celu uzyskania remisji całkowitej (CR);
- 3) **konsolidacja – etap mający na celu utrwalenie CR;**
- 4) zależnie od oceny ryzyka i/lub wyników leczenia indukującego remisję/konsolidującego: leczenie podtrzymujące z intencją zmniejszenia ryzyka nawrotu w pozostałych grupach chorych lub allo-HSCT/auto-HSCT dla chorych z grupy dużego ryzyka lub z obecnością MRD po leczeniu.

W wyborze leczenia chorych na ALL powszechnie stosuje się stratyfikację na grupy ryzyka. Za niekorzystne uznaje się m.in. t(9;22)/genu fuzyjnego *BCR-ABL1* tj. grupę pacjentów Ph+. Należy jednak zauważyć, że szczególnie złe rokowanie u chorych na ALL Ph+ odnotowywano w czasie przed wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) do protokołu leczenia ALL, kiedy to 5-letnie całkowite przeżycie wyniosło poniżej 10%, a maksymalnie 20–30% w przypadku leczenia allo-HSCT, podczas gdy upowszechnienie TKI spowodowało poprawę wskaźników remisji do poziomu powyżej 90% oraz poprawę długoterminowych wyników przeżycia.

Obecnie wydaje się, że na szczególną uwagę zasługują pacjenci z brakiem chromosomu Filadelfia (Ph-), u których wciąż stosuje się standardową chemioterapię wielolekową, nie prowadzącą do znaczącej poprawy przeżycia w tej

grupie – trzyletnie OS dla aktualnie dostępnych terapii wynosi od 49% do 65%, a pięcioletnie OS wynosi 47%. Spośród 79%–95% pacjentów osiągniętych całkowitą remisję (CR) po chemioterapii indukcyjnej około 40% doświadcza nawrotu w ciągu 5 lat.

Ze względu na jego złożoność, intensywność i ryzyko powikłań leczenie ALL/LBL powinno być prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach hematologicznych, ściśle współpracujących z ośrodkami/oddziałami transplantacyjnymi. Obecnie nie istnieje jeden obowiązujący powszechnie algorytm postępowania u chorych na ALL, a schematy leczenia są opracowywane niezależnie dla każdego kraju na podstawie założeń zespołu ekspertów klinicznych. W Polsce leczenie jest koordynowane przez PALG, która opracowuje i uaktualnia protokoły lecznicze. W chwili obecnej obowiązuje protokół PALG ALL7 opracowany w 2018 r. i zaktualizowany w 2019 r.

Zastosowanie terapii standardowej wymaga hospitalizacji w celu podania leczenia, a ponadto wielu chorych potrzebuje kolejnego przyjęcia na oddział ze względu na gorączkę neutropeniczną, będącą powikłaniem terapii. Dodatkowo, grupa chorych na B-ALL Ph- obejmuje w większości osoby starsze z ograniczoną tolerancją na intensywną chemioterapię, a powszechnie stosowanie schematów/protokoły zatwierdzone były początkowo do stosowania u dzieci i młodszych dorosłych, co dodatkowo przyczynia się do częstszego występowania powikłań. Tak duże obciążenie objawami, niekorzystne rokowania, toksyczność leczenia oraz długotrwała hospitalizacja w celu zarządzania chorobą lub reakcjami niepożądanymi wywierają głęboki wpływ na fizyczną, społeczną i emocjonalną jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQL) pacjentów, poważnie ograniczając ich codzienne

aktywności i wpływając negatywnie na życie ich samych i ich rodzin lub opiekunów.

Omówione powyżej niezaspokojone potrzeby kliniczne w zakresie wdrożenia leczenia pozwalającego na uzyskanie i utrzymanie remisji wymagają włączenia nowatorskich środków do schematów terapeutycznych tej grupy chorych. Obiecujące wyniki monoterapii blinatumomabem wskazują na jego potencjał w poprawie przeżycia i jakości życia pacjentów z B-ALL.

Oceniana interwencja

Blinatumomab to immunoterapia typu BiTE tj. bispecyficzna cząsteczka angażująca limfocyty T (z ang. *bispecific T-cell engager*), która celuje zarówno w złośliwe, jak i łagodne komórki B z ekspresją CD19 oraz w limfocyty T pacjenta wykazujące ekspresję CD3. Poprzez aktywację limfocytów T pacjenta tworzy się synapsa cytolityczna między komórkami T a docelowymi komórkami nowotworowymi. Uwalniane są wtedy granzymy i perforyny, które indukują apoptozę. Utrzymana aktywacja umożliwia proliferację limfocytów T i dalszą likwidację komórek B z ekspresją CD19.

Na terenie Unii Europejskiej lek BLINCYTO został dopuszczony do obrotu po raz pierwszy 23 listopada 2015 r. a na terenie Stanów Zjednoczonych 3 grudnia 2014 r.. 14 czerwca 2024 r. FDA rozszerzyło zakres wskazań rejestracyjnych o stosowanie w ramach terapii konsolidującej z wieloetapową chemioterapią u dorosłych i dzieci w wieku co najmniej jednego miesiąca chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19. Również na terenie Unii Europejskiej 23 stycznia 2025 r. rozszerzono zakres wskazań rejestracyjnych o

możliwość zastosowania leczenia blinatumomabem w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL].

Ocenianą interwencję stanowi **blinatumomab stosowany w monoterapii w ramach terapii konsolidującej**, w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką Produktu Leczniczego BLINCYTO, w 4 cyklach trwających po 28 dni w dawce 28ug/dobę w ciągłej infuzji.

Wybór populacji docelowej

Wnioskowany program lekowy pozwala na objęcie leczeniem blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia w pierwszej całkowitej remisji (zdefiniowanej jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych). W celu kwalifikacji należy spełnić łącznie kryteria ogólne i szczegółowe wskazane w poniżej.

Ogólne kryteria kwalifikacji:

- 1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej;
- 2) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 3) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;

- | | |
|---|--|
| <p>4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5) zgoda pacjenta (dotyczy pacjentów w wieku rozrodczym) na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</p> <p>7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</p> <p>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> | <p>7) płytki krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych);</p> <p>7) brak cech aktywnej, klinicznie znaczącej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu.</p> |
|---|--|

Wnioskowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego odpowiadają wskazaniu rejestracyjnemu i kryteriom włączenia do badania *E1910*, w którym pacjenci po indukcji z całkowitą remisją hematologiczną (CR) lub CR z częściową odnową liczby komórek krwi obwodowej (CRi) [pierwszą całkowitą remisją] kontynuowali badanie i otrzymywali chemioterapię intensyfikującą, a następnie byli randomizowani do grupy otrzymującej produkt BLINCYTO w monoterapii w ramach terapii konsolidującej (pacjenci otrzymywali dwa cykle blinatumomabu w dawce 28 μg dziennie przez 4 tygodnie z 2-tygodniową przerwą między cyklami, a następnie 3 cykle chemioterapii, 1 cykl leczenia blinatumomabem, 1 cykl chemioterapii i 1 cykl blinatumomabu – w sumie 4 cykle chemioterapii i 4 cykle leczenia blinatumomabem) lub grupy chemioterapii konsolidacyjnej (w której chorzy otrzymywali te same 4 cykle chemioterapii, do których dodano 4 cykle leczenia blinatumomabem). Należy zaznaczyć, że początkowo protokół badania *E1910* zakładał włączenie do badania i poddanie randomizacji zarówno chorych MRD-, jak i MRD+, jednak w związku z uzyskaniem w marcu 2018 r. przez blinatumomab przed FDA przyspieszonej rejestracji (*accelerated approval*) w populacji chorych na ALL MRD+ dokonano zmian w protokole badania, na podstawie których chorzy MRD+ byli przydzielani bezpośrednio do grupy blinatumomabu. Z tego względu, w głównej publikacji do badania *E1910* (Litzow 2024) przedstawiono wyniki wyłącznie dla chorych z MRD-, pomimo iż badanie to oraz

Szczegółowe kryteria kwalifikacji:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) brak obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia;
- 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;
- 6) pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność $<5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$,

oparte o nie dopuszczenie do obrotu obejmuje całą populację chorych na ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19.

Dobór komparatorów

Rozpatrywane wskazanie dotyczy blinatumomabu stosowanego w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL], czyli u pacjentów w pierwszej całkowitej remisji (zdefiniowanej jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych). Terapia ta jest rekomendowana, jako opcja preferowana, w rozważanej populacji docelowej w najnowszych zaleceniach amerykańskich (NCCN 3.2024) i europejskich (ESMO 2024). Blinatumomab jest obecnie objęty refundacją w pierwszej całkowitej remisji, ale tylko u chorych z mierzalną chorobą resztkową i na dalszym etapie leczenia – warunkiem jest zastosowanie co najmniej trzech schematów standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (przez schemat rozumie się 1-szy, 2-gi cykl leczenia indukującego, 1-szy, 2-gi, 3-ci cykl leczenia konsolidującego oraz cykle re-indukujące według obowiązującego protokołu leczenia PALG).

Przed wprowadzeniem do stosowania terapii celowanych, do których zalicza się blinatumomab, wytyczne kliniczne wskazywały, że brak jest jednego standardowego schematu postępowania u chorych na Ph- CD19+ BCP ALL. Rekomenduje się zastosowanie różnorodnych

schematów wielolekowych chemioterapii konsolidującej, które mogą różnić się zależnie od praktyki krajowej (ELN 2024a, NCCN 3.2024, PALG ALL7, PTOK 2020). Mając na uwadze zalecenia ekspertów towarzystw naukowych krajowych oraz zagranicznych i międzynarodowych opisujących opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na Ph-CD19+ BCP ALL stwierdzono, że komparatorem dla blinatumomabu w monoterapii w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest chemioterapia standardowa stosowana w ramach leczenia konsolidującego po uzyskaniu pierwszej całkowitej remisji. Ze względu na brak powszechnie obowiązującego schematu chemioterapeutycznego obowiązującego we wszystkich regionach **jako komparator należy uznać leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu – w warunkach polskich odpowiada mu schemat PALG-ALL7**. Jako komparatory w kontekście polskich warunków uznaje się schematy chemioterapeutyczne uwzględnione w protokole PALG-ALL7 objęte finansowaniem: arabinozyd cytozyny, cytarabina, cyklofosfamid, deksametazon, etopozyd, fludarabina, metotreksat, rytuksymab, pegylovana asparagina.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych

wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - o wiek 18 lat i powyżej;
 - o stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
 - o ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
 - o brak obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia;
 - o ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;
 - o pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek białaczkowych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych);
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** –blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką Produktu Leczniczego BLINCYTO [Blin+CTH];
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – standardowa terapia konsolidująca (standardowe protokoły chemioterapii zgodne z regionalną praktyką) [CTH];
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - o przeżycie całkowite (OS);
 - o przeżycie bez nawrotu choroby (RFS);
 - o odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii;
 - o wystąpienie przeciwciał przeciwko blinatumomabowi;
 - o jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta;
 - o bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane [AEs] ogółem, najczęściej występujące AEs, ciężkie AEs, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [TEAEs], zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne);
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo; nieopublikowane materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz

agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego BLINCYTO w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego BLINCYTO w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie

analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego BLINCYTO w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym BLINCYTO jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego BLINCYTO w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na Ph-CD19+ BCP ALL.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu BLINCYTO. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Ph- CD19+ BCP ALL. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjmować co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia

finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego BLINCYTO (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (z ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B, w pierwszej całkowitej remisji, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL] w ramach programu lekowego.

Blinicyto posiada status leku sierocznego (EU/3/09/650), stosowanego w chorobie rzadkiej (ALL).

2 Opis problemu zdrowotnego

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

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL/LBL; z ang. *acute lymphoblastic leukemia/ lymphoblastic lymphoma*) to nowotwór wywodzący się z komórek prekursorowych limfocytów B lub T. Charakteryzuje się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych o skąpej cytoplazmie oraz umiarkowanie zwartej lub luźnej strukturze chromatyny jądrowej, obecnych w szpiku kostnym i krwi.

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku, zaktualizowaną w 2016 roku, ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne (LBL) są uznawane za tę samą jednostkę chorobową (Hołowiecki 2024a).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej określone jest kodem C91.0, które znajduje się w podgrupie białaczek limfocytowych oznaczonych kodem C91 (ICD-10 2019). W klasyfikacji ICD-11 ALL przypisano szereg kodów: XH81V3, XH73L9, XH8GG0, XH4KA2, XH24C7, XH2MD9, XH4ZL2, XH3GU8, XH50W7 i XH7T28 (ICD-11 2024).

2.1.1 Etiologia i patofizjologia

Etiologia ALL jest nieznana, niemniej jednak pewne czynniki środowiskowe zostały powiązane z zachorowaniem na ALL. Należą do nich m.in. narażenie na benzen, promieniowanie jonizujące lub wcześniejsze poddanie się chemioterapii czy radioterapii (Puckett 2023).

Ostra białaczka limfoblastyczna charakteryzuje się zaburzeniami genetycznymi, które hamują różnicowanie komórek prekursorowych limfocytów i sprzyjają ich proliferacji. Należą do nich tak zwane duże aberracje chromosomalne (m.in. translokacje, duże delecje itd.) oraz zmiany submikroskopowe, tj. aberracje typu zmiany liczby kopii fragmentów DNA ([CNA, z ang. *copy number alterations*], np. mikroinsercje, duplikacje, delecje) i substytucje pojedynczych nukleotydów (SNV, z ang. *single nucleotide variation*). Zdarzeniem inicjującym (tzw. pierwszym uderzeniem) mogą być takie aberracje strukturalne materiału genetycznego, które prowadzą do deregulacji genów — zwykle czynników transkrypcyjnych, receptorów cytokinowych, kinaz tyrozynowych lub modyfikatorów epigenetycznych, poprzez ich fuzję z innymi genami lub ich sekwencjami wzmacniającymi. Wtórne zaburzenie genomowe (tzw. drugie uderzenie), które przyczynia do progresji białaczki, wynika najczęściej z niestabilności genetycznej indukowanej przez pierwsze wydarzenie i może obejmować między innymi CNA (zwykle obejmujące geny czynników transkrypcyjnych limfocytów) i SNV (PTOK 2020). Badania genomowe wykazały, że somatyczne, polimorficzne warianty genów *ARD5B*, *IKZF1* (gen kodujący białko Ikaros) oraz *CDKN2A* wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na ALL (iloraz szans od 1,3 do 1,9). Inne rzadkie mutacje germinalne w genach *PAX5*, *ETV6*, a zwłaszcza *p53*, również mogą silnie predysponować do rozwoju białaczki (Puckett 2023). Szacuje się, że <5% ALL występuje w zespołach genetycznych, takich jak zespół Downa, zespół Klinefeltera, niedokrwistość Fanconiego czy zespół ataksja–teleangiektazja (PTOK 2020).

2.1.2 Obraz kliniczny

Najczęstsze objawy ALL są niespecyficzne. Pacjenci z ALL zazwyczaj zgłaszają takie objawy jak nocne poty, łatwe powstawanie siniaków, bledność skóry, niewyjaśniona limfadenopatia, osłabienie, utrata masy ciała, powiększenie wątroby i śledziony (hepatosplenomegalia) lub trudności w oddychaniu (Puckett 2023). Objawy te są podobne do tych obserwowanych np. w AML, przy czym w ALL powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony występuje w 50% przypadków, a objawy niedokrwistości i małopłytkowości są mniej nasilone (Hołowiecki 2024).

U niektórych pacjentów może wystąpić zespół żyły głównej górnej (Puckett 2023). Może również pojawić się ból kości (Hołowiecki 2024, Puckett 2023) stwierdzany u 25% pacjentów (Hołowiecki 2024), zmiany psychiczne oraz skąpomocz (Puckett 2023). ALL może także objawiać się powiększeniem jąder, bólem układu mięśniowo-szkieletowego, masą w śródpiersiu oraz przypadkowo wykrytymi nieprawidłowościami w morfologii krwi obwodowej (Puckett 2023). Do wczesnego zajęcia OUN częściej dochodzi 3% w B-ALL i 8% w T-ALL. W T-ALL/LBL często występuje powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia i duża leukocytoza (Hołowiecki 2024).

2.1.3 Rozpoznanie

Dla postawienia rozpoznania ALL podstawowe znaczenie mają wyniki przeprowadzonych badań morfologicznych i immunofenotypowych szpiku, które opisano w tabeli poniżej (Hołowiecki 2024, PTOK 2020).

Tabela 1. Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego oraz oceny zajęcia narządów limfatycznych i pozalimfatycznych według wytycznych European Society of Medical Oncology (PTOK 2020).

Badanie diagnostyczne	Kategoria zaleceń do wykonania badania	Stwierdzane nieprawidłowości
Morfologia i rozmaz krwi z oceną mikroskopową	obligatoryjne	- leukocytoza lub leukopenia - cytopenie O - obecność komórek blastycznych
Ocena cytologiczna rozmazu szpiku	obligatoryjne	obecność $\geq 20\%$ limfoblastów
Ocena immunofenotypowa:		
- MPO - markery linii B: CD19, CD79a, cCD22, TdT, CD10, CD20, CD24, cIgM, sIg (kappa lub lambda) - markery linii T: cCD3, TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, TCR α/β, TCR γ/δ - markery komórek macierzystych i komórek mieloidalnych: CD34, CD13, CD33, CD117	obligatoryjne	- MPO(–) - markery linii B lub T na $> 20\%$ komórek prekursorowych (CD3, CD79a $> 10\%$) - fenotyp prekursorów B - fenotyp prekursorów T Fenotyp ETP
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego:		
- ocena morfologiczna - ocena immunofenotypowa	obligatoryjne	cechy zajęcia OUN
RTG klatki piersiowej i/lub CT klatki piersiowej	obligatoryjne	poszerzenie śródpiersia
USG jamy brzusznej i/lub CT jamy brzusznej	obligatoryjne	- hepatomegalia - splenomegalia - powiększenie węzłów chłonnych w jamie brzusznej
Rezonans magnetyczny głowy	celowe w przypadku objawów neurologicznych	cechy zajęcia OUN

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Pierwszym etapem postępowania diagnostycznego jest ocena cytomorfologiczna szpiku. Badanie histopatologiczne szpiku pobranego metodą trepanobiopsji wykonuje się u chorych na ALL/LBL, jeśli nie można uzyskać szpiku przy użyciu biopsji aspiracyjnej, a także u chorych na LBL w celu oceny stopnia nacieczenia szpiku (PTOK 2020).

Do ustalenia rozpoznania ALL niezbędne jest stwierdzenie obecności 20% lub więcej limfoblastów w szpiku. Jeśli stopień nacieczenia szpiku jest niższy niż 20%, to zgodnie z klasyfikacją WHO chorobę definiuje się jako chłoniaka limfoblastycznego (PTOK 2020). W około 20% przypadków przeważają cechy chłoniaka limfoblastycznego: nacieki obejmują głównie węzły chłonne, a w szpiku komórki białaczkowe stanowią <20–25%; w takich postaciach może być potrzebne badanie histopatologiczne z oceną immunohistochemiczną węzła chłonnego lub innej zajętej tkanki pobranej chirurgicznie (Hołowiecki 2024, PTOK 2020).

W celu ustalenia pełnego rozpoznania konieczne są badania cytogenetyczne i molekularne (Hołowiecki 2024), opisane w tabeli poniżej. Badania te pozwalają na ustalenie podtypu genetycznego choroby według WHO oraz dostarczają informacji o znaczeniu prognostycznym (PTOK 2020).

Tabela 2. Badania cytogenetyczne i molekularne niezbędne do ustalenia podtypu ALL z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi (PTOK 2020).

Badanie diagnostyczne	Kategoria zaleceń do wykonania badania	Podtyp ALL
Badania cytogenetyczne/ FISH/ RT-PCR	obligatoryjne	- ALL z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych: - z obecnością chromosomu Ph/BCR-ABL1 - z t(v;11q23); rearanżacją KMT2A (poprzednio MLL) - z t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 - inne zaburzenia cytogenetyczne związane z wysokim ryzykiem (hipodiploidia, t(8;14), del(6q), del(7p), del(17p), -7, +8, złożone zaburzenia (≥ 5 klonalnych nieprawidłowości)
CGH/ SNP/ GEP/ NGS	rekomendowane w badaniach klinicznych	- ALL z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych: - ALL typu <i>BCR-ABL1-like</i> - ETP ALL - aberracje <i>IKZF1</i>, <i>CLRF2</i>, <i>MLL</i>, <i>TP53</i>, <i>CREBBP</i>, <i>RAS</i> - T-ALL z zaburzeniami <i>NOTCH/FBW7-unmutated/RAS/PTEN</i>

CGH — hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (z ang. *comparative genomic hybridization*); **ETP** — wczesne prekursorzy limfocytów T (z ang. *early T-cell precursors*); **FISH** — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (z ang. *fluorescence in situ hybridization*); **GEP** — oznaczenie ekspresji określonych genów (z ang. *gene expression profiling*); **NGS** — sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. *next generation sequencing*); **RT-PCR** — reakcja łańcuchowa polimerazy poprzedzonej odwrotną transkrypcją (z ang. *reverse transcriptase polymerase chain reaction*); **SNP** — ocena polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (z ang. *single nucleotide polymorphism*); **T-ALL** — T-komórkowa ostra białaczka limfoblastyczna (z ang. *T-cell acute lymphoblastic leukemia*).

Badania cytogenetyczne wykonuje się w celu ustalenia podtypu ALL/LBL z powtarzalnymi nieprawidłowościami chromosomalnymi o znaczeniu rokowniczym (PTOK 2020). Ich wykonanie pozwala na wyróżnienie podtypów immunofenotypowych ALL, opisanych w tabeli poniżej. W ramach tej klasyfikacji

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

wyróżnia się ALL/LBL z linii limfocytów B [B-ALL] i T [T-ALL], a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych (Hołowiecki 2024a).

Tabela 3. Podtypy immunofenotypowe ostrych białaczek i chłoniaków limfoblastycznych (Hołowiecki 2024a).

Podtyp	Immunofenotyp	Względna częstość występowania
ALL/LBL z linii B		74%
pre-pre-B (pro-B)	CD19, CD79a+, CD10–, CD22+, HLA-DR+, TdT+	11%
common	CD10+, CD79a+, CD19, HLA-DR+, TdT+	50%
pre-B	CyIgM, CD10–, CD19+, CD79a+, CD22+, HLA-DR+, TdT+	9%
ALL/LBL z linii T		26%
ETP	CD1a–, cyCD3+, CD7+, CD2–/+, CD4–, CD8–, ≥1 wczesny marker linii mieloidalnej (CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, CD65)	8%
pro-T	CD1a–, cyCD3+, CD7+, CD34+/-, CD4–, CD8–	8%
pre-T	CD1a–, cyCD3+, CD7+, CD34+/-, CD4–, CD8–	8%
podtyp tymocytowy (korowy)	CD1a+, sCD3+, CD4+, CD8+	13%
podtyp z dojrzałych komórek T	CD1a–, sCD3+, CD34–, CD4+/CD8– lub CD4–/CD8+	5%

Pogrubioną czcionką zaznaczono markery typowe.
cy – ekspresja w cytoplazmie; ETP – podtyp z wczesnych prekursorów komórek T; s – ekspresja na powierzchni.

Do najnowszych technik badań molekularnych, które znajdują zastosowanie w diagnostyce ALL, należą macierze porównawczej hybrydyzacji genomowej (a-CGH, z ang. *array comparative genomic hybridization*), wysokoprzepustowe metody oceny polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, z ang. *next-generation sequencing*), a także macierze ekspresji genów. Metody te pozwalają na identyfikację submikroskopowych rearanżacji genomowych, które nie są wykrywalne konwencjonalnymi metodami cytogenetycznymi. Udowodniono, że zmiany te mogą istotnie wpływać na rokowanie i przeżycie chorych na ALL. Przeprowadzenie opisanych badań molekularnych pozwala również na uzupełnienie klasyfikacji immunofenotypowej o klasyfikację molekularną. Klasyfikacja WHO z 2022 r. (opisana w tabeli poniżej) w B-ALL/LBL wyróżnia postaci zdefiniowane genetycznie i molekularnie, pozostałe określa się jako „B-ALL/LBL, nieokreślone” (Hołowiecki 2024). Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph+ z obecnością translokacji (9;22) zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genów *BCR-ABL*. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph-.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 4. Klasyfikacja nowotworów z prekursorów limfocytów (białaczek/chłoniaków limfoblastycznych) wg WHO z 2022 r. (Hołowiecki 2024).

Białaczki/chłoniaki limfoblastyczne	
Białaczki/chłoniaki limfoblastyczne B-komórkowe	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy, nieokreślony (NOS)
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z wysoką hiperdiploidią
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z hipodiploidią
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z iAMP21
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z fuzją <i>BCR-ABL1</i> , tj. t(9;22)(q34;q11.2)
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z cechami podobnymi do <i>BCR-ABL1</i>
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z rearanżacją <i>KMT2A</i>
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z fuzją <i>ETV6-RUNX1</i> , tj. t(12;21)(p13.2;q22.1)
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z cechami podobnymi do <i>ETV6-RUNX1</i>
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z fuzją <i>TCF3-PBX1</i> , tj. t(1;19)(q23;p13.3)
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z fuzją <i>IGH-IL3</i> , tj. t(5;14)(q31.1;q32.1)
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z fuzją <i>TCF3-HLF</i>
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy z innymi określonymi zmianami genetycznymi
Białaczki/chłoniaki limfoblastyczne T-komórkowe	białaczka/chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy, nieokreślony inaczej (NOS)
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny z wczesnych prekursorów komórek T

Ostrą białaczkę limfoblastyczną należy różnicować z ostrą białaczką szpikową, przewlekłą białaczką limfocytową i postaciami białaczkowymi innych chłoniaków nie-Hodgkina. Służą temu badania cytomorfologiczne i immunofenotypowe szpiku i/lub krwi. Chłoniak limfoblastyczny wymaga różnicowania z innymi agresywnymi chłoniakami. Niezbędne w tym celu jest badanie histopatologiczne z oceną immunohistochemiczną pobranych tkanek, najczęściej węzłów chłonnych (PTOK 2020).

Do zaplanowania leczenia konieczne jest jak najszybsze wykonanie badań pozwalających różnicować ALL/LBL z linii limfocytów B [B-ALL] i T [T-ALL], zidentyfikować ALL Ph+ i określić grupę ryzyka (Hołowiecki 2024a).

Do oceny stopnia zaawansowania LBL stosuje się klasyfikację z Lugano (zmodyfikowana klasyfikacja z Ann Arbor). Dla ALL nie stosuje się stopniowania zaawansowania (PTOK 2020).

2.1.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Podobnie jak AML, ALL/LBL charakteryzują nagły początek i szybki przebieg (PTOK 2020). W fazie początkowej w przebiegu ALL mogą występować tylko nieprawidłowości w badaniach krwi i powiększenie

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

węzłów chłonnych lub śledziony. Z kolei w stadium zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne lub związane z lokalizacją nacieków w OUN, śródpiersiu i innych narządach (Hołowiecki 2024), które bez leczenia prowadzą do śmierci w ciągu kilku tygodni (Hołowiecki 2024, PTOK 2020).

Należy podkreślić, że przebieg kliniczny wykazuje związek z immunofenotypem, zmianami genetyczno-molekularnymi i wiekiem (Hołowiecki 2024a).

Kryteria dobrego rokowania obejmują: wiek poniżej 30 lat, brak nieprawidłowości cytogenetycznych, liczba białych krwinek poniżej 30 000, uzyskanie pełnej remisji w ciągu 4 tygodni, natomiast czynniki złego rokowania obejmują: wiek powyżej 60 lat (Puckett 2023), stan sprawności ogólnej >1 wg ECOG (Hołowiecki 2024), obecność nieprawidłowości cytogenetycznych (np. t(9;22), t(4;11)), brak osiągnięcia remisji w ciągu 4 tygodni, obecność prekursorowych komórek B w liczbie ponad 100 000 (Puckett 2023).

Największe znaczenie praktyczne mają wskaźniki niekorzystnego rokowania oparte na odpowiedzi na leczenie:

- 1) mała wrażliwość na GKS (blasty we krwi obwodowej $>1000/\mu\text{l}$ po fazie przedleczenia);
- 2) blastoza w szpiku po 8–15 dniach leczenia indukującego $>5\%$;
- 3) uzyskanie CR po >1 cyklu indukcji;
- 4) utrzymywanie się MRD $>10^{-3}$ po leczeniu indukującym lub $>10^{-4}$ po konsolidacji (Hołowiecki 2024).

Najistotniejszym czynnikiem obciążającym rokowanie, decydującym o stratyfikacji pacjentów do grup standardowego i wysokiego ryzyka, jest obok zmian cytogenetycznych, jest status MRD monitorowanej w badaniu immunofenotypowym lub molekularnym na poszczególnych etapach leczenia (Hołowiecki 2024, PTOK 2020).

Zgodnie z protokołem terapeutycznym Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) ALL7 do niekorzystnych czynników prognostycznych, których obecność stanowi wskazanie do przeprowadzenia allo-HSCT w pierwszej remisji, należą:

- 1) MRD oceniana metodą MFC równa lub wyższa niż 0,1% po indukcji remisji;
- 2) MRD oceniana metodą MFC równa lub wyższa niż 0,01% w trakcie i/lub po konsolidacji remisji;
- 3) brak remisji po pierwszej indukcji remisji lub wznowa po leczeniu lub w jego trakcie;
- 4) zajęcie OUN w przebiegu ALL;
- 5) t(4;11)/ rearanżacja MLL;

- 6) wyjściowa leukocytoza powyżej 30 G/l w ALL z prekursorów B-komórkowych i powyżej 100 G/l w ALL z prekursorów T-komórkowych (PTOK 2020).

Obecność t(9;22)/genu fuzyjnego *BCR-ABL1* uznaje się za niezależny czynnik bardzo wysokiego ryzyka i wskazanie do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (allo-HSCT) w pierwszej remisji choroby, niezależnie od MRD. Chorzy, u których nie stwierdza się żadnego z wymienionych niekorzystnych czynników prognostycznych, są stratyfikowani do grupy ryzyka standardowego (PTOK 2020). Należy jednak zauważyć, że szczególnie złe rokowanie u chorych na ALL Ph+ odnotowywano w czasie przed wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) do protokołu leczenia ALL. W okresie tym 5-letnie całkowite przeżycie (OS) wyniosło poniżej 10%, a maksymalnie 20–30% w przypadku leczenia allo-HSCT, podczas gdy upowszechnienie TKI spowodowało poprawę wskaźników remisji do poziomu powyżej 90% oraz poprawę długoterminowych wyników przeżycia (Yoon 2024).

Spośród grup chorych zwyczajowo zaliczanych do grupy ryzyka standardowego na szczególną uwagę zasługują pacjenci z brakiem chromosomu Filadelfia (Ph-). Przeżycie całkowite pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL z prekursorów limfocytów B i Ph- pozostaje niskie, gdyż trzyletnie OS dla aktualnie dostępnych terapii wynosi od 49% do 65% (Bassan 2023, Marks 2022, Ribera 2018), a pięcioletnie OS wynosi 47% (Bassan 2020). Słabe wyniki leczenia tej grupy pacjentów wynikają głównie z ograniczonej trwałości remisji po zastosowaniu wielolekowej chemioterapii w pierwszej linii leczenia (Geyer 2017, Goekbuget 2021c, Pourhassan 2023, Sasaki 2021). Mimo, że względnie wysoki odsetek pacjentów (od 79% do 95%) osiąga całkowitą remisję (CR) po chemioterapii indukcyjnej (Baek 2023, Bassan 2020, Bradstock 2016, Goekbuget 2021b, Jabbour 2023b, Jain 2021, Marks 2022, Maury 2016, Ribera 2018) około 40% z nich doświadcza nawrotu w ciągu 5 lat (Bassan 2020, Ribera 2021). Odsetek pacjentów w pierwszej całkowitej remisji (CR1), u których nastąpił nawrót, był podobny pomiędzy różnymi protokołami chemioterapii w badaniach interwencyjnych, z 3-letnim skumulowanym wskaźnikiem nawrotu (CIR) wynoszącym od 23% do 31% (Bassan 2023, Marks 2022), 4-letnim CIR wynoszącym 41% (Maury 2016) oraz 5-letnim CIR wahającym się od 38% do 41% (Bassan 2020, Ribera 2021). Podobnie analizując inne wskaźniki 3-letnie przeżycie wolne od choroby (DFS) wynosiło od 46% do 58% (Ribera 2018), natomiast 4-letnie przeżycie wolne od nawrotu (RFS) wynosiło od 36% do 66% (Baek 2023, DeAngelo 2015), a 5-letnie RFS wynosiło od 44% do 49% (Bassan 2020, Bradstock 2016).

2.1.5 Epidemiologia

Ostra białaczka limfoblastyczna

Świat i Europa

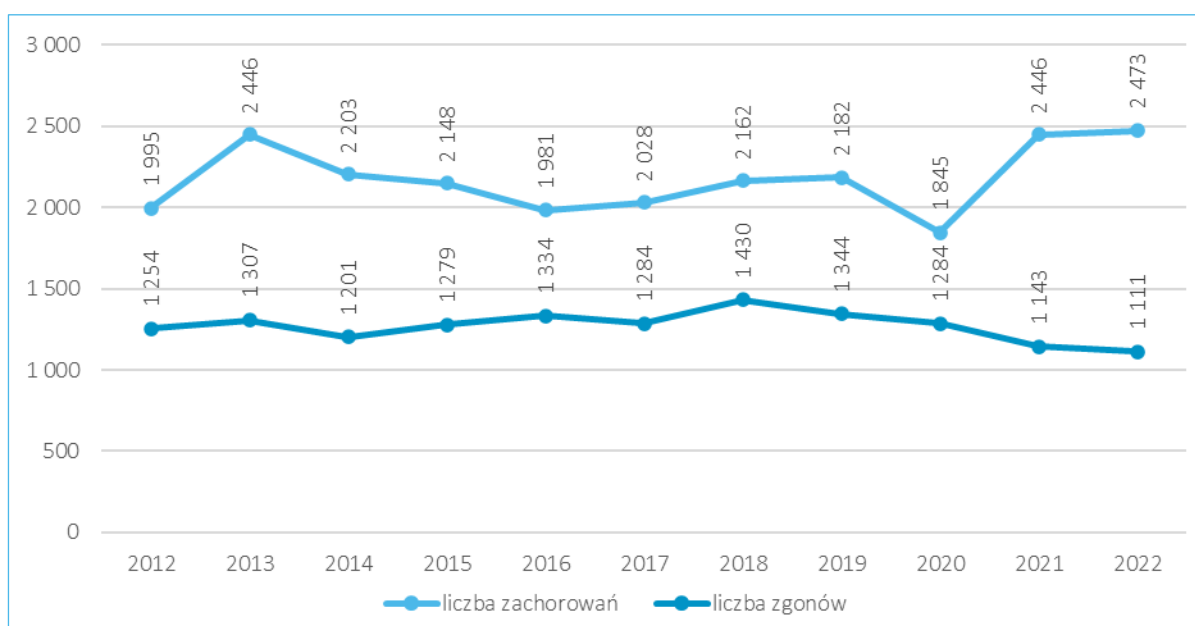
Zachorowania na ALL stanowią około 75% wszystkich ostrych białaczek u dzieci i około 20% u dorosłych (Hołowiecki 2024). Badania wskazują, że najwyższa zachorowalność na ALL występuje u dzieci w wieku od 1 do 4 lat, następnie gwałtownie spada i osiąga najniższy poziom u dorosłych w wieku od 25 do 45 lat. Około 60% przypadków ALL diagnozowanych jest przed 20. rokiem życia (Yi 2020).

Zgodnie z badaniem epidemiologicznym, które uwzględniało dane z 204 krajów zebrane w ramach badania *Global Burden of Disease Study* z 2019 r. (GBD 2019), odnotowano globalny wzrost liczby przypadków ALL – z 66 810 przypadków w 1990 r. do 153 320 przypadków w 2019 r. Standaryzowany wiekiem wskaźnik zapadalności wzrastał o 1,61% rocznie w tym okresie. Wyraźny wzrost odnotowano również wśród osób starszych, zwłaszcza w krajach o wyższym wskaźniku socjodemograficznym (Hu 2022).

Polska

Dane dotyczące rocznej liczby nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce są udostępniane przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), jednak dane publikowane są ogółem, bez uwzględnienia podziału białaczek na ostre i przewlekłe (tj. dla ICD-10: C91). Tym samym, nie ma możliwości wyszczególnienia zachorowalności na ALL z tychże danych. Zgodnie z danymi raportowanymi do KRN liczba zachorowań i zgonów z powodu tego rozpoznania pozostawała na względnie stałym poziomie w latach 2012-2019. Od 2020 r., czyli momentu rozpoczęcia pandemii COVID-19 odnotowuje się spadek liczby zgonów. Liczba zachorowań spadła w 2020 r., ale w kolejnych latach wzrosła do poziomu nie odnotowywanego przed pandemią.

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w latach 2012-2022 r. (KRN 2024).



W 2022 r. odnotowano 2 473 rozpoznań dla ICD-10 C91 oraz 1 111 zgonów w tej grupie nowotworów. Szczegółowe dane o liczbach zachorowań/zgonów oraz współczynniki zachorowalności i śmiertelności w podziale na płeć zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Liczba zachorowań i współczynnik zachorowalności z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w 2022 r. (KRN 2024).

	Liczba zachorowań	ASW	ASE	Współczynnik surowy
kobiety	1 050	3,36	5,08	5,37
mężczyźni	1 423	5,22	8,97	7,78
ogółem	2 473	4,20	6,72	6,54

ASE – standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności odnoszący się do standardowej populacji Europy;

ASW – standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności odnoszący się do standardowej populacji świata.

Tabela 6. Liczba zgonów i współczynnik śmiertelności z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w 2022 r. (KRN 2024).

	Liczba zgonów	ASW	ASE	Współczynnik surowy
kobiety	453	0,83	2,14	2,32
mężczyźni	658	1,84	4,99	3,60
ogółem	1 111	1,25	3,21	2,94

ASE – standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności odnoszący się do standardowej populacji Europy;

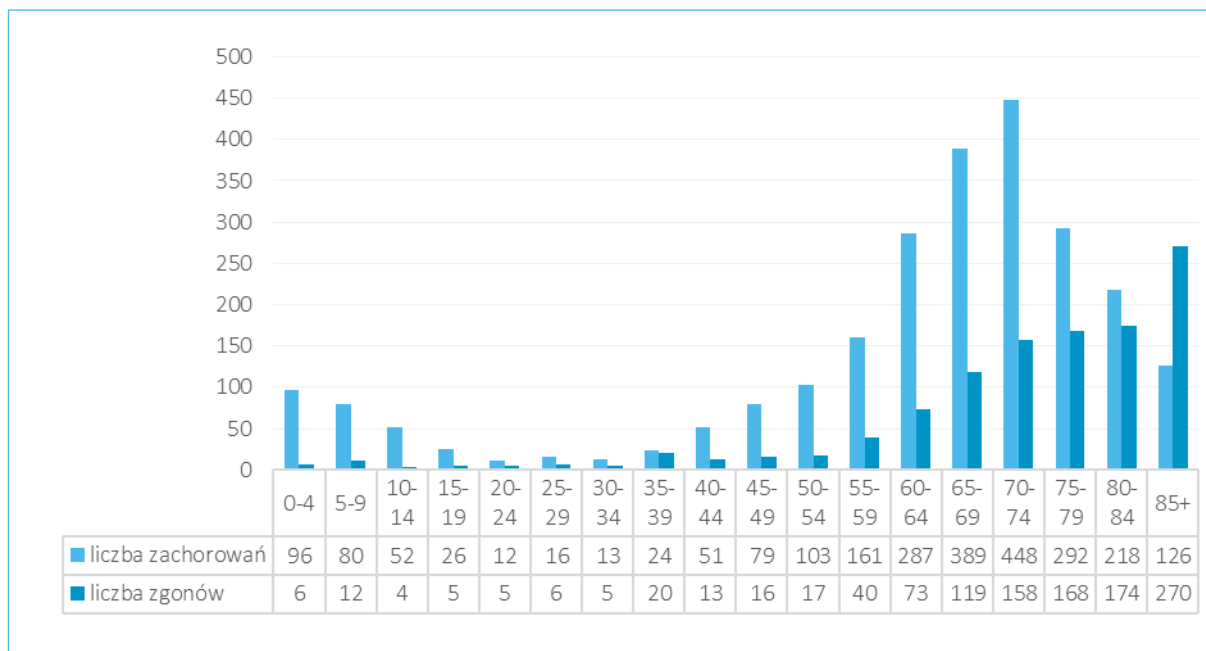
ASW – standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności odnoszący się do standardowej populacji świata.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Na wykresie poniżej zobrazowano liczbę zachorowań i zgonów z powodu rozpoznania C91 wg ICD-10 w 2022 r. w podziale na grupy wiekowe. Niemniej jednak dane KRN budzą wątpliwości, ponieważ wskazują na znaczną liczbę zachorowań wśród osób starszych, prawdopodobnie zaniżając zachorowania u dzieci.

Wykres 2. Liczba zachorowań i zgonów z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w 2022 r. w podziale na grupy wiekowe (KRN 2024).



Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) w skali Polski pochodzą z raportu Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (*Seferyska 2014*), który analizował przypadki w okresie od 2004 do 2010 r. Raport ten opierał się na szpitalnych rejestrach oraz dobrowolnie przekazywanych danych z ośrodków hematologicznych w Polsce. Średnia roczna liczba zgłoszonych przypadków ALL w tym okresie wynosiła 105 (zakres 75-130, mediana 105), co stanowiło około 16,3% wszystkich przypadków ostrych białaczek. Surowy współczynnik zachorowalności na ALL oszacowano na poziomie 0,4 przypadków na 100 000 osób w wieku 18 lat i starszych. W analizowanym okresie nie stwierdzono wyraźnego trendu wzrostowego zachorowalności.

ALL bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ALL z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) stanowi <30% przypadków (*Hołowicki 2024*). Częstość występowania podtypu ALL Ph+ zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. Wariant ten występuje u około 20%

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

doroślejszej populacji chorych, a u osób >60 roku życia częstość zwiększa się do 35-54%. U dzieci częstość występowania chromosomu Ph wynosi około 3% (AOTMiT 939/2020).

Szacuje się, że chorzy na B-ALL stanowią 75-85% wszystkich przypadków ALL (Chiaretti 2013, Gökbüget 2012, Moorman 2007, Oriol 2010, Thomas 2004). Spośród nich pacjenci z BCP ALL to 90-95% (Fielding 2007, Moorman 2010), a ekspresję CD19 stwierdza się u 98% z nich. Na podstawie danych literaturo- wych udział chorych Ph- wynosi 77% (Fardell 2017, Moorman 2007, NCI 2024, Westbrook 1992).

2.1.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Zgodnie z badaniem GBD 2019 obciążenie chorobowe związane z ostrą białaczką limfoblastyczną (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło 23,2 (95% CI: 19,1; 27,0)/ 100 tys. DALY i 21,5 (95% CI: 17,6; 25,1)/ 100 tys. YLL. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Obciążenie chorobowe związane z ostrą białaczką limfoblastyczną (AOTMiT TLK 7/2021).

Płeć	DALY/100 tys.	YLL/100 tys.
kobiety	18,0 (95% CI: 13,4 ; 22,7);	21,5 (95% CI: 17,6 ; 25,1)
mężczyźni	28,8 (95% CI: 22,1 ; 35,3)	16,3 (95% CI: 12,1; 20,7)
ogółem	23,2 (95% CI: 19,1; 27,0)	26,9 (95% CI: 20,4 ; 33,4)

DALY – lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. *Disability Adjusted Life-Years*); **YLL** – utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu / utracone lata życia (z ang. *Years of Life Lost*).

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

W badaniu przeprowadzonym w szpitalu w Belgii, oceniającym koszty związane z leczeniem dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph(-) B-komórkową nawracającą lub oporną na leczenie, oszacowano średnie koszty całkowite przypadające na jednego pacjenta z uwzględnieniem wydatków wynikających z chemioterapii, HSCT, hospitalizacji oraz postępowania ambulatoryjnego. Analiza uwzględniała zarówno koszty z perspektywy płatnika jak i pacjenta (Maertens 2017). W poniższej tabeli (Tabela 8) przedstawiono wyniki obliczeń.

Tabela 8. Średni, całkowity koszt terapii dorosłego pacjenta z R/R ALL Ph(-) w Belgii (Maertens 2017).

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

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na białaczkę limfatyczną stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Białaczka limfatyczna jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu białaczki limfatycznej w 2017 roku wydano 3 352 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 73 556. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2016, wzrasta każdego roku (ZUS 2024). Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela (Tabela 9).

Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 (ZUS 2024).

Rok	Absencja chorobowa [dni]	Liczba zaświadczeń lekarskich
2017	73 556	3 352
2016	78 821	3 514
2015	73 481	3 252
2014	71 870	3 165
2013	62 864	2 829

Rok	Absencja chorobowa [dni]	Liczba zaświadczeń lekarskich
2012	65 814	2 928

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2017 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C91 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 141 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 70 osób. Zanotowano, że w 2017 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem białaczki limfatycznej zostały przedstawione poniżej (Tabela 10) (ZUS 2024).

Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 C91 (ZUS 2024).

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

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W ubiegłym roku (2017) ogółem wydano 114 pierwszorazowych i 310 ponownych orzeczeń rentownych. Wartość ta jest zbliżona do liczby orzeczeń wydawanych we wcześniejszych latach. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono poniżej (Tabela 11) (ZUS 2024).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane białaczką limfatyczną (ZUS 2024).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2017	114	87	23	4	310	241	66	3
2016	126	100	23	3	344	258	81	5
2015	138	95	42	1	342	260	78	4
2014	125	100	25	-	344	249	94	1
2013	148	106	41	1	322	247	73	2
2012	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2017	7	4	2	1	63	48	15	-
2016	12	8	2	2	88	60	24	4
2015	18	9	8	1	71	51	18	2
2014	13	9	4	-	70	48	22	-
2013	18	13	5	-	54	45	8	1
2012	12	5	7	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	18	11	7	-	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy								
2017	75	56	16	3	138	109	27	2
2016	77	63	13	1	154	122	31	1
2015	90	67	23	-	170	135	33	2
2014	83	69	14	-	173	127	45	1
2013	96	71	24	1	167	128	38	1
2012	72	54	17	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	68	49	16	3	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy								
2017	32	27	5	-	109	84	24	1
2016	37	29	8	-	102	76	26	-
2015	30	19	11	-	101	74	27	-
2014	29	22	7	-	101	74	27	-
2013	34	22	12	-	101	74	27	-
2012	22	19	3	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	18	12	6	-	bd.	bd.	bd.	bd.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Chorzy z rozpoznaniem białaczki limfatycznej mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD - 10 C91 przyznano 38 osobom, w tym 18 kobietom i 20 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2016, gdzie rentę przyznano 45 osobom. W porównaniu do wcześniejszych lat w roku 2017 wydano mniej orzeczeń o przyznaniu renty socjalnej. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej (Tabela 12) (ZUS 2024).

Tabela 12. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C91 (ZUS 2024).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	38	20	18	-
2016	45	30	13	2
2015	54	32	22	-
2014	46	26	20	-
2013	60	38	22	-
2012	58	30	25	3

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę S – choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupy: S01 – intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż., S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA i S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego, na podstawie których oszacowano koszty związane z leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10 C91.0). Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach jednorodnych grup pacjentów z tytułu intensywnego leczenia ostrych białaczek > 17 r.ż. (S01) (NFZ 2024).

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C91	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C91
2010	815	1045	44 737,65	180	8 052 777,00
2009	1012	1446	40 706,84	231	9 403 280,00

W 2016 roku średnia wartość hospitalizacji w grupie dorosłych pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki wynosiła 54 709,28 zł. Odnotowano 169 hospitalizacji sygnowanych kodem ICD10-C.91.0 w 2016 roku. Na podstawie powyższych danych oszacowano, że całkowity koszt hospitalizacji związanych z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem ICD10-C91.0 wyniósł w 2016 roku 9 245 868 zł. Należy zwrócić uwagę, że kwota ta była wyższa w porównaniu z wcześniejszymi latami (NFZ 2024).

W tabelach poniżej przedstawiono koszty związane z przeszczepem allogenicznym wśród pacjentów z rozpoznaniem C91.0. [Tabela 14](#) przedstawia koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w zakresie układu HLA (S22), a [Tabela 15](#) dotyczy kosztów przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (NFZ 2024).

Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (S22) (NFZ 2024).

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

W 2016 roku w ramach NFZ rozliczono 168 hospitalizacji pacjentów w związku z allogenicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w zakresie HLA (S22) o sumarycznym koszcie wynoszącym prawie 23 miliony złotych. Całkowity koszt hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD10-C.91.0 w 2016 roku wynosił ponad 3 miliony złotych. Nakłady ponoszone w zadanym przedziale czasowym przedstawiono szczegółowo w tabeli powyżej ([Tabela 14](#)) (NFZ 2024).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 15. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) (NFZ 2024).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C91	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C91
2016	451	460	274 617,70	59	16 202 442,00
2015	413	422	272 735,70	50	13 636 784,00
2014	395	400	271 608,90	60	16 296 533,00
2013	324	329	278 199,70	49	13 631 784,00
2012	257	262	276 548,40	40	11 061 938,00
2011	251	253	271 017,70	51	13 821 904,00
2010	234	238	266 173,30	62	16 502 745,00
2009	78	79	255 223,30	14	3 573 126,00

W 2016 roku w ramach NFZ rozliczono 460 hospitalizacji pacjentów z tytułu allogenicznych przeszczepów komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) o sumarycznym koszcie przekraczającym 126 milionów złotych. Całkowity koszt hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD10-C.91.0 w 2016 roku wynosił ponad 16 milionów złotych. Nakłady ponoszone w zadanym przedziale czasowym przedstawiono szczegółowo w tabeli powyżej (Tabela 15) (NFZ 2024).

2.1.7 Wpływ choroby na jakość życia

Ostra białaczka limfoblastyczna wiąże się z wysokim obciążeniem objawami, które obejmują osłabienie i zmęczenie, zwiększoną podatność na zakażenia, gorączkę, duszności, ból, utratę masy ciała oraz łatwe powstawanie siniaków lub krwawienia (Danhauer 2013, Howell 2015). Tak duże obciążenie objawami, niekorzystne rokowania, toksyczność leczenia oraz długotrwała hospitalizacja w celu zarządzania chorobą lub reakcjami niepożądanymi wywierają głęboki wpływ na fizyczną, społeczną i emocjonalną jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQL) pacjentów, poważnie ograniczając ich codzienne aktywności (Danhauer 2013, Leak Bryant 2015).

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Choroba wpływa w sposób negatywny nie tylko na jakość życia pacjentów, ale jest również poważnym obciążeniem dla ich rodzin i opiekunów. W badaniu przeprowadzonym wśród opiekunów nastoletnich i dorosłych pacjentów z ALL wykazano wysoki poziom obciążenia opiekunów – wynik dla obiektywnego obciążenia w Family Burden Interview (FBI) wyniósł 21,77, a wynik subiektywnego obciążenia FBI 1,83. Najbardziej obciążającą sferą okazały się trudności finansowe, tuż za którymi uplasowały się zakłócenia w organizacji czasu wolnego rodziny (Kumari 2018).

2.1.8 Leczenie ALL

Postępowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej ma na celu wyleczenie. Terapia ma charakter radykalny i oparta jest na czterech fazach:

- 1) przedleczenie – stosowane w celu zmniejszenia masy nowotworu oraz zapobiegnięciu lizie guza;
- 2) indukcja remisji – stosowana w celu zyskania remisji całkowitej (CR);
- 3) **konsolidacja – etap mający na celu utrwalenie CR;**
- 4) zależnie od oceny ryzyka i/lub wyników leczenia indukującego remisję/konsolidującego: leczenie podtrzymujące z intencją zmniejszenia ryzyka nawrotu w pozostałych grupach chorych lub allo-HSCT/auto-HSCT dla chorych z grupy dużego ryzyka lub z obecnością MRD po leczeniu (Hołowiecki 2024a, Hołowiecki 2024).

Ze względu na jego złożoność, intensywność i ryzyko powikłań leczenie ALL/LBL powinno być prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach hematologicznych, ściśle współpracujących z ośrodkami/oddziałami transplantacyjnymi. W Polsce leczenie jest koordynowane przez PALG, która opracowuje i uaktualnia protokoły lecznicze (PTOK 2020). W chwili obecnej obowiązuje protokół PALG ALL7 opracowany w 2018 r. i zaktualizowany w 2019 r.

Tabela 16. Fazy leczenia ALL (Hołowiecki 2024a, Hołowiecki 2024).

Faza leczenia	Cel	Stosowane leczenie
1. Leczenie wstępne (tzw. przedleczenie)	Zmniejszenie masy nowotworu w celu uniknięcia zespołu rozpadu nowotworu	Stosuje się deksametazon (w dawce 10 mg/m ² /d) u chorych na ALL Ph+ dodatkowo TKI (podawane w skojarzeniu z deksametazonem), a w T-ALL dodatkowo cyklofosfamid (w dawce 200 mg/m ² /d), maksymalnie przez 5 dni
2. Indukcja remisji	Uzyskanie całkowitej remisji hematologicznej (CR, <5% blastów w badaniu cytologicznym szpiku)	Stosuje się polichemioterapię (najczęściej winkrystyna, antracykliną [np. daunorubicyną], deksametazon i pegaspargaza, ew. rytuksymab [u chorych z ekspresją CD20 na ≥20% komórek blastycznych]; zwykle przez 4 tyg.).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Faza leczenia	Cel	Stosowane leczenie
		Po indukcji należy określić stan remisji na podstawie mielogramu i ocenić MRD metodą cytometrii przepływowej (pożądane <10–3) lub RQ-PCR (obowiązkowo w przypadku ALL Ph+). Chorzy z CR z MRD <0,1% przechodzą bezpośrednio do fazy konsolidacji. U chorych z CR z MRD ≥0,1% stosuje się przed konsolidacją drugą indukcję z użyciem innych leków: FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) u chorych w wieku <40 lat i miniFLAM u chorych w wieku ≤40 lat. U chorych na B-ALL bez remisji po konsolidacji i redukcji, oprócz schematów FLAM i miniFLAM, zaleca się zastosowanie blinatumomab jako pomost do allo-HST. U chorych z ekspresją CD22 ma >1% blastów zalecany jest inotuzumab ozogamycyny.
3. Konsolidacja remisji	Utrwalenie CR	Polega na sekwencyjnym podawaniu dużych lub średnich dawek leków przeciwnowotworowych Konsolidacja I: (rozpoczęta w 6.–7. tyg. od początku całego leczenia po indukcji I albo w 12.–13. tyg. leczenia po indukcji II): etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1. i 8., deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.–4. oraz 8.–11., rytuksymab i.v. 375 mg/m² w dniach 0. i 7. (w ALL CD20+), metotreksat i.v. 1500 mg/m² we wlewie 24-godzinny (3500 mg/m² w przypadku zajęcia OUN) w dniach 1 i 8.; profilaktyka zajęcia OUN – i.t. metotreksat 15 mg, cytarabina 40 mg, deksametazon 4 mg 1× w trakcie całego cyklu, ale ≥1 tydz. po metotreksacie i.v. Konsolidacja II: (u chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR z MRD <0,1%, planowo w 9.–11. tyg. leczenia): cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1. oraz 18., cytarabina i.v. 2 × 2 g/m² w dniach 2., 3., 19. i 20., pegaspargaza i.v. 2000 IU/m² (maks. 3750 IU) w dniach 5. oraz 22., rytuksymab i.v. 375 mg/m² w dniach 1. oraz 18. (w ALL CD20+); profilaktyka zajęcia OUN – i.t. metotreksat 15 mg, cytarabina 40 mg, deksametazon 4 mg 1× w trakcie cyklu, ≥1 tydz. po cytarabinie i.v. Po konsolidacji II wykonuje się biopsję aspiracyjną szpiku z oceną remisji i MRD. Konsolidacja III: (u chorych z grupy standardowego ryzyka planowo w 15–16 tyg. leczenia): metotreksat i.v. 1500 mg/m² we wlewie 24-godzinny (3500 mg/m² we wlewie 4-godzinny w przypadku zajęcia OUN) w dniach 1 i 8., deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.–4. oraz 8.–11., etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1 i 8., rytuksymab i.v. 375 mg/m² w dniu 1. (u chorych z ekspresją CD20 na ≥20% blastów); profilaktyka zajęcia OUN – i.t. metotreksat 15 mg, cytarabina 40 mg, deksametazon 4 mg 1× w trakcie cyklu, ≥1 tydz. po metotreksacie i.v.
2 Indukcja i 3. Konsolidacja remisji u chorych Ph+	Uzyskanie i utrwalenie CR	Stosuje się TKI (imatynib, dasatynib, ponatynib, ew. nilotynib) w skojarzeniu z chemioterapią z ograniczeniem liczby (wykluczenie asparaginazy, a u chorych w wieku >55 lat antracykliny) i liczby dawek/podań cytostatyków w porównaniu z ALL Ph–lub z blinatumomabem, lub z samymi GKS (u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii)
4. Leczenie pokonsolidujące	Zmniejszenie ryzyka nawrotu	W grupie wysokiego ryzyka ustalonego przed leczeniem (tj. z t(4;11), rearanżacją <i>KMT2A (MLL)</i>, z ALL podobną do ALL Ph+, leukocytozą >30 000/μl w B-ALL lub >100 000/μl w T-ALL, z zajęciem OUN) oraz w grupie wysokiego ryzyka ustalonego na podstawie odpowiedzi na leczenie (MRD po indukcji >0,1% lub MRD po konsolidacji >0,01%) wskazane jest przeprowadzenie allo-HSCT. U chorych na B-ALL (CD19+) w pierwszej lub drugiej remisji MRD ≥0,1% po chemioterapii zaleca się

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Faza leczenia	Cel	Stosowane leczenie
		leczenie pomostowe blinatumomabem w celu uzyskania MRD(-) przed allo-HSCT.
		U chorych Ph+ zaleca się rozważenie allo-HCT u chorych kwalifikujących się do tej procedury, a u pozostałych leczenie podtrzymujące TKI do czasu wystąpienia nawrotu lub nietolerancji.
		U pozostałych chorych zaliczanych do grupy standardowego ryzyka i u chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT stosuje się leczenie podtrzymujące (m.in. merkaptopuryna i metotreksat) lub auto-HSCT. W czasie leczenia należy monitorować MRD i w razie wzrostu należy przeprowadzić kwalifikację do procedury allo-HSCT.
		Leczenie podtrzymujące (14 cykli co 6 tyg.): prednizon p.o. 40 mg/m ² w dniach 1.–7., winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1., daunorubicyna 50 mg/m ² (40 mg/m ² w grupie ≥40 lat) i.v. w dniu 1. (w pierwszych 6 cyklach), merkaptopuryna p.o. 90 mg/m ² w dniach 8.–42., metotreksat p.o. 15 mg/m ² w dniach 8., 15., 22., rytuksymab i.v. 375 mg/m ² co 6 tyg. w 1. roku leczenia (tylko ALL z CD20 na >20% blastów, lek podawać przed podaniem cytostatyku z premedykacją [GKS, NSLPZ i lek antyhistaminowy]).
		Leczenie należy dostosowywać do odpowiedzi. W razie zmniejszenia liczby leukocytów <2000/μl lub liczby płytek <50 000/μl trzeba zmniejszyć dawki leków lub zrobić przerwę w leczeniu. Należy pamiętać o osobniczej nadwrażliwości na merkaptopurynę.

alloHSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*);
FLAM – fludarabina, cytarabina, mitoksantron; **TKI** –inhibitor kinaz tyrozynowych.

Celem leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na terapię (CR, z ang. *complete response*), możliwie jak najwcześniej. CR stwierdza się u pacjentów, u których po leczeniu indukcyjnym odnotowuje się poziom hemoglobiny (bez transfuzji) >10g/dl, poziom płytek krwi $100 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$, poziom neutrofilii $>1,5 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$, brak krążących komórek blastycznych we krwi obwodowej i płynie mózgowo-rdzeniowym, prawidłowe wyniki badania szpiku kostnego (<5% blastów). Odpowiedź częściową (PR, z ang. *partial response*) stwierdza się przy spełnieniu przez pacjenta podobnych kryteriów, jak podano powyżej, jednak dopuszcza się występowanie blastów w szpiku kostnym w odsetku wynoszącym 5-25%. Stwierdzenie w szpiku kostnym poziomu blastów >25% może świadczyć o pierwotnej oporności choroby. Najlepszą ocenę odpowiedzi na leczenie można uzyskać analizując minimalną chorobę resztkową (MRD, z ang. *minimal residual disease*) (ELN 2024). Powyższy termin dotyczy obecności submikroskopowych komórek ALL w szpiku kostnym u pacjentów w remisji. Stwierdzenie MRD na poziomie $\geq 10^{-4}$ pomiędzy 4 a 22 tygodniem po indukcji/wczesnej konsolidacji leczenia świadczy o oporności na leczenie i może zwiastować jawny nawrót hematologiczny (Bassan 2011).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Leczenie choroby odpornej i nawrotowej

Wczesny nawrót należy traktować podobnie jak oporność na zastosowane leczenie tj. dążyć do uzyskania CR oraz jak najszybszego przeprowadzenia allo-HSCT, przy czym preferuje się leczenie w ramach badań klinicznych. Najczęściej występuje oporność na leczenie drugiego typu. Obecnie wg NCCN w leczeniu odpornej i nawrotowej B-ALL Ph⁻ wskazane są: blinatumomab lub inotuzumab ozogamycyny, a w dalszej kolejności – tisagenlecleucel. Alternatywnie można rozważyć protokoły chemoterapii oparte na lekach niewykazujących krzyżowej oporności z lekami pierwszej linii, np. zaleconych przez PALG program FLAM, miniFLAM, FLAMSA (fludarabina i asparagina + HiDAC) lub HyperCVAD/MA; u chorych z ekspresją CD20 na >20% blastów, chemioterapię kojarzy się z rytuksymabem. W T-ALL/LBL zaleca się leczenie nelarbiną, ewentualnie stosowaną w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem. W dalszej kolejności należy rozważyć bortezomib + chemioterapię, daratumumab, HiDAC, miksantron z etopozydem i cytarabiną, wenetoklaks + chemioterapię (decytabina lub hiper-CVAD lub nelarbina). W późnych nawrotach bez zmiany dominującego immunofenotypu skuteczne może być powtórzenie leczenia pierwszej linii, a następnie wykonanie allo-HSCT. W ALL Ph⁺ należy zastosować TKI inny niż uprzednio (np. dazatynib, ponatynib), w celu zmniejszenia ryzyka powstawania kolejnych mutacji będących przyczyną oporności zaleca się możliwie szybkie wykonanie allo-HSCT (*Hołowiecki 2024a*).

2.1.8.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 12.02.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia konsolidującego u chorych na ALL z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph⁻ CD19⁺ BCP ALL]. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2025.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- stanowisko grupy polskich ekspertów (*Lech-Marańda 2024*);
- *Polską Grupą ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych* w 2019 r. (*PALG ALL7*) oraz *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* w 2020 r. (*PTOK 2020*) – w obu dokumentach powołano się na opracowany przez ekspertów PALG protokół PALG ALL7, w związku z czym w niniejszej analizie opisywano je łącznie;
- *European Society for Medical Oncology* z 2024 r. (*ESMO 2024*);
- *European LeukemiaNet* z 2024 r. (*ELN 2024a*);

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

- *National Comprehensive Cancer Network z 2024 r. (NCCN 3.2024).*

Biorąc pod uwagę wyniki badania *E1910* polscy eksperci uważają, że blinatumomab powinien być stosowany w ramach konsolidacji, w sekwencji z chemioterapią u wszystkich dorosłych chorych na Ph– B-ALL w pierwszej CR, bez względu na stan MRD (*Lech-Marańda 2024*).

Według wytycznych *ESMO 2024*, konsolidacja z zastosowaniem blinatumomabu poprawia odpowiedź MRD i wyniki leczenia u chorych z ALL Ph-, z utrzymującą się chorobą resztkową po indukcji i konsolidacji [siła rekomendacji: I, A]. Ponadto, konsolidacja z wykorzystaniem blinatumomabu poprawia wyniki leczenia u chorych z ALL Ph- z całkowitą odpowiedzią MRD po indukcji [II, A].

Wytyczne *NCCN 3.2024* u chorych z ALL Ph-z MRD-, którzy osiągnęli hematologiczną odpowiedź na leczenie (CR1) po indukcji zalecają leczenie konsolidujące blinatumomabem naprzemiennie z chemioterapią wielolekową (na podstawie wyników badania *E1910*). W przypadku pacjentów z utrzymującym się/rosnącym MRD (lub MRD niedostępnym) wytyczne *NCCN* zalecają leczenie monoterapią blinatumomabem.

Zgodnie z zaleceniami *ELN 2024a*, ze względu na różnorodność protokołów konsolidacyjnych oraz brak badań randomizowanych, nie można jednoznacznie wskazać jednego standardowego schematu. Preferowane są schematy oparte na podejściu pediatrycznym. Warto jednak zaznaczyć, że wytyczne te wskazują, że wobec bardzo obiecujących wyników wstępnych, zaleca się udział pacjentów nowozdiagnozowanych w badaniach klinicznych z udziałem nowych cząsteczek, w tym blinatumomabu. Dodatkowo, zastosowanie blinatumomabu w leczeniu chorych z wykrywalną MRD jest traktowane jako standard postępowania w leczeniu I linii.

Wytyczne *PALG ALL7*, *PTOK 2020* oraz *ELN 2024a* rekomendują różnorakie wielolekowe schematy chemioterapii konsolidującej, w tym oparte na wysokich dawkach metotreksatu (HD-MTX) i cytarabiny (HD-AC), które przenikają do OUN. Eksperci *NCCN (NCCN 3.2024)* wymieniają szereg preferowanych i innych zalecanych schematów konsolidacji, różniących się intensywnością i składem, w zależności od wieku pacjenta i obecności chorób współistniejących.

Szczegółowy opis rekomendacji prezentuje tabela poniżej.

Tabela 17. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie																										
Stanowisko polskich ekspertów, 2024 (Lech-Marañda 2024)	Biorąc pod uwagę wyniki badania E1910 polscy eksperci uważają, że blinatumomab powinien być stosowany w ramach konsolidacji, w sekwencji z chemioterapią u wszystkich dorosłych chorych na Ph– B-ALL w pierwszej CR, bez względu na stan MRD.																										
Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, 2019 (PALG ALL7)	<u>Terapia konsolidacyjna w ALL Ph–</u> - Celem leczenia konsolidującego remisję jest pogłębienie odpowiedzi na leczenie — podtrzymanie CR i dalsza redukcja MRD. - Leczenie obejmuje zwykle 6–8 bloków chemioterapii opartych na dużych dawkach cytostatyków, przede wszystkim metotreksatu, cytarabiny i cyklofosfamidu. Zastosowanie metotreksatu i cytarabiny w dużych dawkach zapewnia ich penetrację do OUN i zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby w tej lokalizacji. W tej fazie stosuje się również kortykosteroidy i L-asparaginazę. - Leczenie konsolidujące według PALG stosowane u chorych na ALL Ph(–) w wieku do 55 lat i u chorych powyżej 55 lat przedstawiono w tabelach poniżej. - Według protokołu PALG ALL7 u pacjentów w wieku do 55 lat, którzy otrzymali tylko jeden cykl indukujący remisję, należy zastosować dwa cykle konsolidacji. Po każdym z nich następuje ocena stanu remisji i MRD. Po drugim cyklu konsolidacji następuje stratyfikacja do grup ryzyka na podstawie oceny stanu MRD na poszczególnych etapach leczenia, wyjściowego zajęcia OUN, wyjściowej leukocytozy oraz obecności t(4;11). - U chorych zakwalifikowanych do grupy ryzyka standardowego, u których nie będzie stosowane allo–HSCT, należy podać trzeci cykl konsolidacji. U osób w wieku powyżej 55 lat stosuje się dwa lub trzy cykle konsolidujące remisję o zredukowanej intensywności dawki w porównaniu z chorymi młodszymi.																										
	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2020 (PTOK 2020)	Faza konsolidacji u chorych na ALL Ph– w wieku do 55 lat <table><tr><th rowspan="2">Lek</th><th rowspan="2">Dawka</th><th colspan="2">Dni</th></tr><tr><th>Po indukcji I</th><th>Po indukcji II</th></tr><tr><td colspan="4">Konsolidacja I (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%, oraz wszystkich chorych w CR po 2 cyklach indukcji)</td></tr><tr><td>metotreksat i.v.</td><td>1500 mg/m² we wlewie 24-godzinnym i.v. ¹ (3500 mg/m² w przypadku zajęcia OUN we wlewie 4-godz.)</td><td>36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)</td><td>78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)</td></tr><tr><td>deksametazon i.v.</td><td>10 mg/m²</td><td>36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)</td><td>78.–81., 85.–88. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)</td></tr><tr><td>etopozyd i.v.</td><td>100 mg/m²</td><td>36., 43. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)</td><td>78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)</td></tr><tr><td>rytuksymab ² i.v</td><td>375 mg/m²</td><td>35., 42. (dzień przed rozpoczęciem 6. i 7. tygodnia chemioterapii)</td><td>77., 84. (dzień przed rozpoczęciem 12. i 13. tygodnia chemioterapii)</td></tr></table>	Lek	Dawka	Dni		Po indukcji I	Po indukcji II	Konsolidacja I (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%, oraz wszystkich chorych w CR po 2 cyklach indukcji)				metotreksat i.v.	1500 mg/m ² we wlewie 24-godzinnym i.v. ¹ (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN we wlewie 4-godz.)	36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	deksametazon i.v.	10 mg/m ²	36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	78.–81., 85.–88. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	etopozyd i.v.	100 mg/m ²	36., 43. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	rytuksymab ² i.v	375 mg/m ²	35., 42. (dzień przed rozpoczęciem 6. i 7. tygodnia chemioterapii)
Lek	Dawka	Dni																									
		Po indukcji I	Po indukcji II																								
Konsolidacja I (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%, oraz wszystkich chorych w CR po 2 cyklach indukcji)																											
metotreksat i.v.	1500 mg/m ² we wlewie 24-godzinnym i.v. ¹ (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN we wlewie 4-godz.)	36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)																								
deksametazon i.v.	10 mg/m ²	36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	78.–81., 85.–88. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)																								
etopozyd i.v.	100 mg/m ²	36., 43. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)																								
rytuksymab ² i.v	375 mg/m ²	35., 42. (dzień przed rozpoczęciem 6. i 7. tygodnia chemioterapii)	77., 84. (dzień przed rozpoczęciem 12. i 13. tygodnia chemioterapii)																								
BLINCYTO® (blinatumomab)	w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19																										

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie	
	<u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy	<u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy
trójkolkowe i.t. ³ (metotreksat / arabinosyd cytozyny/ deksametazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 8. tygodniu
		raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 14. tygodniu
Konsolidacja II (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%)		
cyklofosfamid i.v.	1000 mg/m ²	57., 74. (9.–11. tydzień leczenia: doby 1. oraz 18.)
cytarabina i.v. ⁴	2 × 2 g/m ²	58., 59., 75., 76. (9.–11. tydzień leczenia, doby 2.–3. oraz 19.–20.)
pegylowana asparaginaza i.v. ⁵	2000 j.m./m ² (maks. 3750 j.m.)	61., 78. (9.–11. tydzień leczenia, doby 15. oraz 22.)
rytuksymab i.v. ²	375 mg/m ²	57., 74. (9.–11. tydzień leczenia: doby 1. oraz 18.) <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy
trójkolkowe i.t. ³ (metotreksat / arabinosyd cytozyny/ deksametazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie (czyli w 12. tygodniu leczenia)
Konsolidacja III (dotyczy chorych z grupy standardowego ryzyka)		
metotreksat i.v.	1500 mg/m ² we wlewie 24-godzinnym i.v. ¹ (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN we wlewie 4-godz.)	99., 106. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)
deksametazon i.v.	10 mg/m ²	99.–103., 106.–110. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)
etopozyd i.v.	100 mg/m ²	99., 106. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)
rytuksymab ² i.v.	375 mg/m ²	99. (15. tydzień leczenia: 1. doba) <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy
trójkolkowe i.t. ³ (metotreksat/ arabinosyd cytozyny/ deksametazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 17. tygodniu

1 – 10% dawki w 30-min. wlewie i.v., a następnie 90% dawki w 23,5-godz. wlewie i.v.;

2 – dotyczy chorych z ekspresją CD20 na ≥ 20% blastów;

3 – wykonanie punkcji lędźwiowej (PL) powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (płytki krwi [PLT, z ang. *platelets*]) i układu krzepnięcia (czas częściowej trombolastyny po aktywacji [APTT, z ang. *activated partial thromboplastin time*], międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, z ang. *international normalized ratio*], fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/l i/lub zaburzeń krzepnięcia chorego należy przygotować za pomocą substytucji koncentratu krwinek płytkowych (kkp), świeżo mrożonego osocza (FFP, z

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie	
	ang. <i>fresh frozen plasma</i>) oraz stosowania leków przeciwwkrwotocznych. Wystąpienie tych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe; 4 – 45-min. wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu stosowania fludarabiny, następnie co 3 h; 5 – pobranie surowicy w dniach 20., 27. i 34. w celu oznaczenia aktywności asparaginazy (Asp) i anty-Asp.	
	Faza konsolidacji u chorych na ALL Ph– w wieku do 55 lat	
Lek	Dawka	Dni
Konsolidacja mini-FLAM (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR oraz wszystkich chorych na T-ALL w CR po 1 lub 2 cyklach indukcji)		
fludarabina i.v	2 × 15 mg/m ² *	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)
cytarabina i.v	8 × 100 mg/m ² **	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)
mitoksantron i.v.	10 mg/m ²	38. (6. tydzień leczenia: 3. doba)
rytuksymab i.v. ¹	375 mg/m ²	35., 42. premedykacja: steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy
trójlekowe i.t. ² (metotreksat/ arabinozyd cytozyny/ deksa- metazon)	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu
Konsolidacja II i III (dotyczy chorych niekwalifikowanych do allo-HSCT lub z odroczonym allo-HSCT)		
rytuksymab i.v. ¹	375 mg/m ²	Konsolidacja II: 70. Konsolidacja III: 105. premedykacja: steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy (dzień przed podaniem cytostatyków: dzień przed rozpoczęciem 11. i 16. tygodnia chemioterapii)
cytarabina i.v.	2 g/m ² (wlew 3-godz., przed metotreksatem)	Konsolidacja II: 71. (11. tydzień leczenia, 1. doba cyklu) Konsolidacja III: 106. (16. tydzień leczenia, 1. doba cyklu)
metotreksat i.v. ³	Bez zajęcia OUN 1500 mg/m ² # (wlew 24-godz.) W przypadku zajęcia OUN 3500 mg/m ² (wlew 4-godz.)	Konsolidacja II: 71. (11. tydzień leczenia, 1. doba cyklu) Konsolidacja III: 106. (16. tydzień leczenia, 1. doba cyklu)
pegylowana asparaginaza i.v. ⁴	1000 jm./m ²	Konsolidacja II: 85. (13. tydzień leczenia, 15. doba cyklu) Konsolidacja III: 120. (18. tydzień leczenia, 15. doba cyklu)

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	trójkolkowe i.t. ² (metotreksat/ arabinozyd cytozyny/ deksa- metazon) 15 mg/40 mg/4 mg raz w trakcie cyklu (nie wcześniej niż 7 dni po MTX, czyli w 12. i 17. tygodniu leczenia) * – 30-min. wlew co 12 h; ** – 45-min. wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu stosowania fludarabiny, następnie co 3 h; # – 10% dawki w 30-min. wlewie i.v., a następnie 90% dawki w 23,5-godz. wlewie i.v.; 1 – dotyczy chorych z ekspresją CD20 na ≥ 20% blastów; 2 – wykonanie punkcji lędźwiowej (PL) powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (płytki krwi [PLT, z ang. <i>platelets</i>]) i układu krzepnięcia (czas częściowej trombolastyny po aktywacji [APTT, z ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>], międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, z ang. <i>international normalized ratio</i>], fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/l i/lub zaburzeń krzepnięcia chorego należy przygotować za pomocą substytucji koncentratu krwinek płytkowych (kkp), świeżo mrożonego osocza (FFP, z ang. <i>fresh frozen plasma</i>) oraz stosowania leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie tych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe; 3 – leukoworyna (folinian wapnia) w dawce 50 mg i.v. jest podawana dobę po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 h 8 razy lub do chwili obniżenia stężenia MTX < 0,1 μmol/l. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50–100 mg i.v. co 4–6 h, jeśli stężenie MTX wynosi ≥ 20 μmol w 0. godzinie; nie mniej niż 1 μmol/l w 24. godzinie; co najmniej 0,1 μmol/l w 48. godzinie po zakończeniu wlewu MTX. Alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywane < 7,0); 4 – pobranie surowicy w dniach 20., 27. i 34. w celu oznaczenia aktywności asparaginy (Asp) i anty-Asp.
	<u>Dokument prezentuje częściowe uaktualnienie wytycznych ESMO z 2016 r. (ESMO 2016), dotyczące wyłącznie nowych terapii. Poniżej opisano zalecenia, które dodano w aktualizacji, a które dotyczyły fazy konsolidacji.</u> W wytycznych przywołano wyniki badania <i>E1910</i>, do którego włączono chorych na ALL Ph– leczonych za pomocą protokołu chemioterapii opartego na schemacie Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), zmodyfikowanego na podstawie protokołu ECOG2993/UKALLXII. Pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) i byli MRD-ujemni (<0,01% w cytometrii przepływowej), randomizowano do grupy kontrolnej bez dodatkowego leczenia lub do czterech dodatkowych cykli blinatumomabu podczas terapii konsolidującej. Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w grupie z blinatumomabem, w porównaniu do 71,4 miesiąca w grupie kontrolnej (P = 0,003). Badanie potwierdziło wyższość terapii konsolidującej z blinatumomabem u starszych dorosłych z ALL Ph– z MRD-." • Konsolidacja z zastosowaniem blinatumomabu poprawia odpowiedź MRD i wyniki leczenia u chorych na ALL Ph– i obecnością MRD po indukcji i konsolidacji [I, A]; • Konsolidacja z zastosowaniem blinatumomabu poprawia wyniki leczenia u chorych na ALL Ph– z całkowitą odpowiedzią MRD po indukcji [II, A];
European Society for Medical Oncology, 2024 r. (ESMO 2024)	<u>Terapia konsolidacyjna w ALL Ph–</u> • Terapia konsolidacyjna jest stosowana u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR), aby poprawić wyniki leczenia. Najskuteczniejsze podejście obejmuje rotacyjne cykle wielolekowe, zwłaszcza z zastosowaniem metotreksatu w wysokiej dawce (HD-MTX) oraz cytarabiny w wysokiej dawce (HD-AC), które mają zdolność przenikania do ośrodkowego układu nerwowego. Schemat oparty na protokole Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) zawiera także fazę opóźnionej reindukcji. Typowa terapia konsolidacyjna trwa co najmniej 6 miesięcy i obejmuje 6–8 cykli leczenia.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
National Comprehensive Cancer Network, 2024 r. (NCCN 3.2024)	• Kluczowe leki: HD-AC (4–8 dawek w dawce 1–3 g/m²), PEG-ASP i HD-MTX (1–1,5 g/m², a następnie zastosowanie kwasu folinowego) podawane są w blokach. Wyższe dawki MTX (3–5 g/m²) są stosowane zwłaszcza u pacjentów wysokiego ryzyka oraz u chorych na T-ALL. • Skuteczność wyższych dawek MTX: W badaniu randomizowanym wykazano lepsze wyniki u pacjentów otrzymujących dawkę 3 g/m² MTX w porównaniu do 0,5 g/m², choć niższa dawka jest rzadko stosowana. W badaniu fazy II u młodzieży i młodych dorosłych zastosowano niższą dawkę MTX z tygodniową modyfikacją dawek (tzw. styl Capizzi). W badaniach pediatrycznych MTX w stylu Capizzi (u pacjentów do 30. roku życia) dał lepsze wyniki w T-ALL w porównaniu do MTX w dawce 5 g/m², ale nie w B-ALL. • Różnorodność protokołów konsolidacyjnych: Ze względu na różnorodność protokołów konsolidacyjnych, porównywalne wyniki po uwzględnieniu wieku pacjentów i klasy ryzyka oraz brak badań randomizowanych, obecnie nie można jednoznacznie zalecić jednego schematu jako standardu opieki (SoC) w ALL Ph–. Preferowane są schematy oparte na podejściu pediatrycznym. • Zaleca się silnie uczestnictwo (lub przyjęcie) w ramach prospektywnych badań klinicznych. Doświadczenie oraz ustalone wytyczne w ośrodkach są istotne przy adaptacji różnych protokołów. Warto jednak zaznaczyć, że wytyczne te wskazują, że wobec bardzo obiecujących wyników wstępnych, zaleca się udział pacjentów nowozdiagnozowanych w badaniach klinicznych z udziałem nowych cząsteczek, w tym blinatumomabu. Dodatkowo, zastosowanie blinatumomabu w leczeniu chorych z wykrywalną MRD jest traktowane jako standard postępowania w leczeniu I linii.
	<u>Terapia konsolidacyjna w ALL Ph–: zasady terapii systemowej, jeśli MRD-/niedostępne – zaleca się schematy wielolekowe z dodanym blinatumomabem (na podstawie wyników badania E1910) lub blinatumomabem w monoterapii (w przypadku chorych, u których brak możliwości zastosowania schematów wielolekowych):</u> • <u>pacjenci AYA (młodzi dorośli i nastolatki) bez istotnych chorób współistniejących:</u> ○ preferowane schematy leczenia: ▪ schemat CALGB 10403: cyklofosfamid, cytarabina, merkaptopuryna, pegaspargaza, winkrystyna; ▪ schemat DFCI ALL oparty o DFCI Protocol 00-01: deksametazon, doksorubicyna, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, winkrystyna; ○ inne zalecane schematy: schemat PTHEMA ALL-96 (wiek <30 lat): cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, deksametazon, etopozyd, merkaptopuryna, metotreksat w wysokich dawkach, pegaspargaza, winkrystyna; • <u>wyłącznie dla dorosłych <65 lat bez istotnych chorób współistniejących:</u> ○ inne zalecane schematy: ▪ schemat z dopasowaniem dawki (dose-adjusted) CALGB 8811 Larson: cyklofosfamid, cytarabina, deksametazon, doksorubicyna, merkaptopuryna, pegaspargaza, tioguanina, winkrystyna; ▪ inotuzumab ozogamycyny + mini-hyper-CVD: hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, deksametazon, inotuzumab ozogamycyny naprzemiennie z cytarabiną, metotreksatem, inotuzumab ozogamycyny, z lub bez sekwencyjnego blinatumomabu; ▪ schemat MRC UKALLXII/ECOG 2993: cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, deksametazon, etopozyd, tioguanina, winkrystyna; • <u>Zarówno dla pacjentów AYA, jak i dorosłych <65 lat bez istotnych chorób współistniejących:</u> ○ preferowane schematy leczenia: schemat ECOG 1910 (preferowany dla dorosłych w wieku <65 lat): cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, deksametazon, etopozyd, merkaptopuryna, metotreksat w wysokich dawkach, pegaspargaza, winkrystyna, rytuksymab w chorobie CD20-dodatkowej, naprzemiennie z blinatumomabem; ○ inne zalecane schematy:

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	▪ schemat ECOG 1910 (dla pacjentów AYA): cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, deksametazon, etopozyd, merkaptopuryna, metotreksat w wysokich dawkach, pegaspargaza, winkrystyna, rytuksymab w chorobie CD20-dodatniej, naprzemiennie z blinatumabem; ▪ schemat GRAALL-2005: Cyklofosfamid, cytarabina, deksametazon, etopozyd, merkaptopuryna, metotreksat w wysokich dawkach, pegaspargaza, winkrystyna, rytuksymab w chorobie CD20-dodatniej; ▪ schemat z dopasowaniem dawki (<i>dose-adjusted</i>) HyperCVAD: hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, naprzemiennie z metotretksatem w wysokich dawkach, cytarabina w dostosowanych dawkach, rytuksymab w chorobie CD20-dodatniej, z lub bez sekwencyjnego blinatumomabu; ▪ schematy czterolekowe (wiek <60 lat): cyklofosfamid, cytarabina, etopozyd, merkaptopuryna, metotreksat w wysokich dawkach, pegaspargaza, rytuksymab w chorobie CD20-dodatniej; ▪ schemat USC/MSKCC ALL oparty o CCG-1882 (wiek od ≥18 do <60 lat): cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, deksametazon, metotreksat w wysokich dawkach, pegaspargaza, prednizon, tioguanina, winkrystyna; • <u>Dorośli ≥65 lat lub dorośli z istotnymi chorobami współistniejącymi:</u> ○ inne zalecane schematy: ▪ niska intensywność: • winkrystyna + prednizon; • POMP: merkaptopuryna, winkrystyna, metotreksat, prednizon; ▪ umiarkowana intensywność: • schemat ALLOLD07 (schemat oparty na PETHEMA): cytarabina, metotreksat w wysokich dawkach, pegaspargaza; • schemat EWALL: cytarabina, metotreksat w wysokich dawkach, pegaspargaza; • schemat GMALL: cytarabina, metotreksat, rytuksymab w chorobie CD20-dodatniej; • schemat GRAALL: cyklofosfamid, cytarabina, deksametazon, doksorubicyna, merkaptopuryna, winkrystyna; • zmodyfikowany protokół DFCI 91-01: deksametazon, doksorubicyna, merkaptopuryna, pegaspargaza, winkrystyna; ▪ wysoka intensywność • schemat CALGB 9111: cyklofosfamid, cytarabina, deksametazon, doksorubicyna, merkaptopuryna, pegaspargaza, tioguanina, winkrystyna; • schemat ECOG 1910: cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, deksametazon, etopozyd, merkaptopuryna, metotreksat w wysokich dawkach, pegaspargaza, winkrystyna, rytuksymab w chorobie CD20-dodatniej, naprzemiennie z blinatumomabem; • dostosowany dawkowo HyperCVAD: hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, naprzemiennie z metotretksatem w wysokich dawkach, cytarabina w dostosowanych dawkach, rytuksymab w chorobie CD20-dodatniej, z lub bez sekwencyjnego blinatumomabu; ▪ Immunoterapia • niska intensywność: schemat ALLIANCE A041703: blinatumomab

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	• umiarkowana intensywność: ○ schemat ALL-INITIAL-1: cyklofosamid, cytarabina, deksametazon, idarubicyna, metotreksat w wysokich dawkach, pegaspargaza, winkrystyna, z rytuksymabem w chorobie CD20-dodatkowo ○ inotuzumab ozogamycyny + mini-hyperCVD: hiperfrakcjonowany cyklofosamid, winkrystyna, deksametazon, inotuzumab ozogamycyny naprzemiennie z cytarabiną, metotreksatem, inotuzumab ozogamycyny, z lub bez sekwencyjnego blinatumomabu

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

2.1.8.2 Finansowanie leczenia

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową, finansowaniem ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii objęte są poniższe preparaty:

- *bleomycin sulphate*,
- *carboplatinum*,
- *chlorambucilum*,
- *cisplatinum*,
- *cladribinum*,
- *clofarabinum* (w przypadku leczenia 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),
- *cyklophosphamidum*,
- *cytarabinum*,
- *dacarbazineum*,
- *dasatinib* (we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną 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 przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (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),
- *doxorubicinum*,

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

- *epirubicinum*,
- *etoposidum*,
- *fludarabinum*,
- *ifosfamidum*,
- *imatynibum* (z udokumentowaną obecnością chromosomu Filadelfia [ALL Ph+]),
- *mercaptopurinum*,
- *methotrexatum*,
- *nelarabinum* (w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych),
- *pegaspargasum*,
- *rituximabum*,
- *tioguaninum*,
- *vincristinum* (MZ 18/12/2024).

Ponadto, zgodnie z zarządzeniem nr 78/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 sierpnia 2024 r. w warunkach polskich finansowaniu we wnioskowanym wskazaniu podlega również mitoksantron (NFZ 78/2024/DGL), a podanie chemioterapeutyków (np. arabinozydu cytozyny) stosowanych w leczeniu ALL może być rozliczone w ramach JGP wg grupy S01 – Intensywne leczenie ostrych białaczek >17 r.ż.

W ramach obowiązującego programu lekowego „*Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C 91.0)*” (załącznik B.65 do MZ 18/12/2024; pełną treść programu zamieszczono w rozdziale 10.4) refundacją objęte są:

- w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL – ponatynib;
- od 2. lub kolejnej linii leczenia – blinatumomab (w leczeniu dzieci i dorosłych bez obecności chromosomu Filadelfia) i inotuzumab ozogamcyny (w leczeniu dorosłych bez względu na obecność chromosomu Filadelfia);
- w leczeniu pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD), u których stosowano uprzednio co najmniej trzy schematy standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej – blinatumomab (w leczeniu dorosłych bez obecności chromosomu Filadelfia);

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

- w przypadku nawrotu choroby lub oporności na wcześniejsze leczenie – terapię CAR-T tisagenlecleucel (dla pacjentów w wieku do 25 lat włącznie) lub breksukabtagen autoleucel (dla pacjentów w wieku 26 lat i powyżej).

Należy jednak podkreślić, że żaden z leków stosowanych w programie lekowym nie jest finansowany jako część leczenia konsolidującego.

2.1.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Zachorowania na ALL stanowią poważny problem zdrowotny – w latach 1990-2019 liczba nowych przypadków ALL wzrosła na świecie o 1,29%, przy czym wyraźny wzrost odnotowano wśród osób starszych, zwłaszcza w krajach o wyższym wskaźniku socjodemograficznym (Hu 2022). Również w Polsce zauważa się ten trend – w okresie po pandemii COVID-19 liczba zachorowań na ALL wzrosła do nieodnotowywanej wcześniej liczby 2 473, a zdecydowana większość zachorowań przypadała na osoby w wieku co najmniej 30 lat, z wyraźnym udziałem osób z grup powyżej 60 lat (dane za 2022 r.; KRN 2024). Należy przy tym zauważyć, że ostra białaczka limfoblastyczna wiąże się z wysokim obciążeniem objawami, które obejmują osłabienie i zmęczenie, zwiększoną podatność na zakażenia, gorączkę, duszności, ból, utratę masy ciała oraz łatwe powstawanie siniaków lub krwawienia (Danhauer 2013, Howell 2015).

W wyborze leczenia chorych na ALL powszechnie stosuje się stratyfikację na grupy ryzyka. Za niekorzystne uznaje się m.in. t(9;22)/genu fuzyjnego *BCR-ABL1* tj. grupę pacjentów Ph+. Należy jednak zauważyć, że szczególnie złe rokowanie u chorych na ALL Ph+ odnotowywano w czasie przed wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) do protokołu leczenia ALL, kiedy to 5-letnie całkowite przeżycie wyniosło poniżej 10%, a maksymalnie 20–30% w przypadku leczenia allo-HSCT, podczas gdy upowszechnienie TKI spowodowało poprawę wskaźników remisji do poziomu powyżej 90% oraz poprawę długoterminowych wyników przeżycia (Yoon 2024). Obecnie wydaje się, że na szczególną uwagę zasługują pacjenci z brakiem chromosomu Filadelfia (Ph-), u których w ramach pierwszej linii leczenia wciąż stosuje się standardową chemioterapię wielolekową, nie prowadzącą do znaczącej poprawy przeżycia w tej grupie – trzyletnie OS dla aktualnie dostępnych terapii wynosi od 49% do 65% (Bassan 2023, Marks 2022, Ribera 2018), a pięcioletnie OS wynosi 47% (Bassan 2020), a spośród 79%-95% pacjentów osiagających całkowitą remisję (CR) po chemioterapii indukcyjnej (Baek 2023, Bassan 2020, Bradstock 2016, Goekbuget 2021b, Jabbour 2023b, Jain 2021, Marks 2022; Maury 2016, Ribera 2018) około 40% doświadcza nawrotu w ciągu 5 lat (Bassan 2020, Ribera 2021). W warunkach polskich, w ramach obowiązującego programu lekowego nie jest uwzględnione leczenie konsolidujące dla chorych w pierwszej remisji, przez co może być ono prowadzone wyłącznie w oparciu o standardową chemioterapię zgodną z protokołem PALG ALL-7. Jedynie chorzy w pierwszej całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową mogą otrzymać blinatumomab w monoterapii, ale tylko w przypadku uprzedniego zastosowania co najmniej trzech schematów standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (przez schemat rozumie się 1-szy, 2-gi cykl leczenia indukującego, 1-szy, 2-gi, 3-ci cykl leczenia konsolidującego oraz cykle reindukujące według obowiązującego protokołu leczenia PALG). Szybki nawrót choroby po leczeniu

standardowym z wykorzystaniem chemioterapii wielolekowej wiąże się z koniecznością wykonania (jednego, lub też większej liczby) przeszczepu, oraz zastosowaniem leków dostępnych w obecnym programie lekowym: blinatumomabu, inotuzumabu ozogamycyny lub technologii CAR-T. Zastosowanie terapii standardowej wymaga hospitalizacji w celu podania leczenia, a ponadto wielu chorych potrzebuje kolejnego przyjęcia na oddział ze względu na gorączkę neutropeniczną, będącą powikłaniem terapii. Dodatkowo, grupa chorych na B-ALL Ph- obejmuje w większości osoby starsze z ograniczoną tolerancją na intensywną chemioterapię, a powszechnie stosowane schematów/protokoły zatwierdzone były początkowo do stosowania u dzieci i młodszych dorosłych, co dodatkowo przyczynia się do częstszego występowania powikłań. Tak duże obciążenie objawami, niekorzystne rokowania, toksyczność leczenia oraz długotrwała hospitalizacja w celu zarządzania chorobą lub reakcjami niepożądanymi wywierają głęboki wpływ na fizyczną, społeczną i emocjonalną jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQL) pacjentów, poważnie ograniczając ich codzienne aktywności i wpływając negatywnie na życie ich samych i ich rodzin lub opiekunów.

Omówione powyżej niezaspokojone potrzeby kliniczne w zakresie wdrożenia leczenia pozwalającego na uzyskanie i utrzymanie remisji wymagają włączenia nowatorskich środków do schematów terapeutycznych tej grupy chorych. **Obiecujące wyniki monoterapii blinatumomabem w ramach leczenia konsolidującego wskazują na jego korzystny wpływ na poprawę przeżycia całkowitego i jakości życia pacjentów z B-ALL.** Ponadto, uzyskane wyniki w zakresie przeżycia bez nawrotu choroby pozwalają wnioskować, że dzięki wprowadzeniu blinatumomabu jako część terapii konsolidującej, czyli na wcześniejszym niż obecnie dostępny w programie etapie leczenia, u części pacjentów unikniemy nawrotu choroby, wykonania kosztownej procedury przeszczepienia i związanych z tym powikłań, oraz unikniemy kosztów leczenia nawrotów z wykorzystaniem leków obecnie finansowanych w programie: blinatumomabu, inotuzumabu ozogamycyny czy leczenie CAR-T.

Objęcie refundacją blinatumomabu jest również wskazywane jako najważniejszy priorytet refundacyjny w grupie chorych na ALL Ph-, będący w opinii ekspertów kluczowy dla utrzymania międzynarodowych standardów leczenia hematologicznego w Polsce. Biorąc pod uwagę wyniki badania *E1910* polscy eksperci uważają, że blinatumomab powinien być stosowany w ramach konsolidacji, w sekwencji z chemioterapią u wszystkich dorosłych chorych na Ph- B-ALL w pierwszej CR, bez względu na stan MRD (*Lech-Marańda 2024*).

3 Opis ocenianej interwencji – BLINCYTO (blinatumomab)

Blinatumomab to immunoterapia typu BiTE tj. bispecyficzna cząsteczka angażującą limfocyty T (z ang. *bispecific T-cell engager*), która celuje zarówno w złośliwe, jak i łagodne komórki B z ekspresją CD19 oraz w limfocyty T pacjenta wykazujące ekspresję CD3. Poprzez aktywację limfocytów T pacjenta tworzy się synapsa cytolityczna między komórkami T a docelowymi komórkami nowotworowymi. Uwalniane są wtedy granzymy i perforyny, które indukują apoptozę. Utrzymana aktywacja umożliwia proliferację limfocytów T i dalszą likwidację komórek B z ekspresją CD19 (*ChPL BLINCYTO 2025, Lantz 2024*).

Na terenie Unii Europejskiej lek BLINCYTO został dopuszczony do obrotu po raz pierwszy 23 listopada 2015 r. (*ChPL BLINCYTO 2025*) a na terenie Stanów Zjednoczonych 3 grudnia 2014 r. (*FDA BLINCYTO 2014*). 14 czerwca 2024 r. FDA rozszerzyło zakres wskazań rejestracyjnych o stosowanie w ramach terapii konsolidującej z wieloetapową chemioterapią u dorosłych i dzieci w wieku co najmniej jednego miesiąca chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 (*FDA BLINCYTO 2024*). Również na terenie Unii Europejskiej 23 stycznia 2025 r. rozszerzono zakres wskazań rejestracyjnych o możliwość zastosowania leczenia blinatumomabem w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL] (*KE BLINCYTO 2025*).

Blinicyto posiada status leku sierocego (EU/3/09/650), stosowanego w chorobie rzadkiej (ALL), przyznany przez Komisję Europejską 24 lipca 2009 roku, następnie podtrzymany 18 stycznia 2019 roku oraz 22 grudnia 2020 roku.

Ocenianą interwencję stanowi blinatumomab stosowany w monoterapii w ramach terapii konsolidującej, w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką Produktu Leczniczego BLINCYTO, w 4 cyklach trwających po 28 dni w dawce 28ug/dobę w ciągłej infuzji.

3.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23 stycznia 2025 r. (*ChPL BLINCYTO 2025*).

Tabela 18. Opis ocenianej interwencji – BLINCYTO (blinatumomab).

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia
	Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/15/1047/001
Daty	Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2015 r.
	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marca 2023 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 23 stycznia 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe – Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała z lekiem
Kod ATC	L01FX07
Dostępne preparaty	BLINCYTO 38,5 mikrograma proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Mechanizm działania</u> 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 limfocyty T (ang. T-cell receptor, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie jest zależne od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe, natomiast zachowuje poliklonalną charakterystykę i jest niezależne od antygenów zgodności
BLINCYTO® (blinatumomab)	w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

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

Działanie farmakodynamiczne

U badanych pacjentów obserwowano jednolitą odpowiedź immuno-farmakodynamiczną. W czasie trwającej 4 tygodnie ciągłej infuzji odpowiedź farmakodynamiczna charakteryzowała się aktywacją i początkową redystrybucją limfocytów T, szybkim zmniejszeniem liczby obwodowych limfocytów B oraz przemijającym wzrostem poziomu cytokin.

Po rozpoczęciu podawania blinatumomabu w infuzji lub zwiększeniu dawki leku obserwowano redystrybucję obwodowych limfocytów T (tj. adhezję limfocytów T na powierzchni śródbłonna naczyń krwionośnych i (lub) ich transmigrację w głąb tkanek). W ciągu pierwszych 1-2 dni liczba limfocytów T zmniejszała się, a następnie u większości pacjentów powracała do poziomu początkowego w ciągu 7 do 14 dni. U nielicznych chorych obserwowano wzrost liczby limfocytów T powyżej poziomu początkowego (ekspansja limfocytów T).

U większości pacjentów podczas leczenia dawka $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ /dobę lub $\geq 9 \mu\text{g}/\text{dobę}$ liczba obwodowych limfocytów B gwałtownie się zmniejszała do niewykrywalnego poziomu. Nie wykazano ponownego wzrostu liczby obwodowych limfocytów B w trwającym 2 tygodnie okresie przerwy (bez leku) pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia blinatumomabem. Niepełne zmniejszenie liczby limfocytów B obserwowano w przypadku podawania leku w dawkach wynoszących $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ /dobę i $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ /dobę oraz u nielicznych osób nieodpowiadających na leczenie wyższymi dawkami.

U dzieci i młodzieży nie oznaczano poziomu limfocytów we krwi obwodowej.

Oznaczano poziom cytokin IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, a także TNF- α oraz IFN- γ i stwierdzono największy wzrost stężeń IL-6, IL-10 i IFN- γ . Przemijające zwiększenie stężenia cytokin odnotowano w okresie 2 pierwszych dni po rozpoczęciu podawania blinatumomabu w infuzji. Podczas infuzji zwiększone stężenie cytokin powróciło do stanu początkowego w ciągu 24-48 godzin. W następnych cyklach leczenia zwiększenie stężenia cytokin wystąpił u mniejszej liczby pacjentów i był on słabiej zaznaczony niż w okresie pierwszych 48 godzin pierwszego cyklu leczenia.

Właściwości farmakokinetyczne

Wydaje się, że u dorosłych pacjentów farmakokinetyka blinatumomabu jest liniowa w zakresie dawek od 5 do $90 \mu\text{g}/\text{m}^2$ /dobę (co odpowiada w przybliżeniu dawce 9-162 $\mu\text{g}/\text{dobę}$). Po podaniu leku w ciągłej infuzji stężenie stanu stacjonarnego w surowicy krwi (Css) osiągnęte było w ciągu jednego dnia i nie zmieniało się z upływem czasu. Wzrost średnich wartości Css był mniej więcej proporcjonalny do dawki w ocenianym zakresie dawek. W przypadku stosowania dawek klinicznych wynoszących 9 mikrogramów/dobę i 28 mikrogramów/dobę w leczeniu nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej średnia wartość Css wynosiła odpowiednio 228 (SD 356) pg/ml i 616 (SD 537) pg/ml. Farmakokinetyka blinatumomabu u pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B była podobna do występującej u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną.

Dystrybucja

Szacunkowa średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) wynosiła 4,35 (SD 2,45) L po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji dożylniej.

Metabolizm

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

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

Eliminacja

Szacunkowa średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji u pacjentów otrzymujących lek podczas badań klinicznych wyniosła 3,11 (SD 2,98) l/godz. Średni okres półtrwania produktu wynosił 2,10 (SD 1,41) godziny. W przypadku podawania blinatumomabu w badanych dawkach klinicznych tylko niewielka (pomijalna) ilość leku wydalana była z moczem. Pole powierzchni ciała, płeć i wiek. Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji, aby ocenić wpływ danych demograficznych na farmakokinetykę blinatumomabu. Wyniki analizy wskazują na to, że wiek (od 7 miesięcy do 80 lat) i płeć nie mają wpływu na farmakokinetykę blinatumomabu. Pole powierzchni ciała (od 0,37 do 2,70 m²) wpływa na farmakokinetykę blinatumomabu. Jednak wpływ jest bardzo niewielki u osób dorosłych, a dawkowanie w przeliczeniu na pole powierzchni ciała zaleca się stosować u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetyki blinatumomabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

W analizach farmakokinetycznych wykazano mniej więcej dwukrotną różnicę średnich wartości klirensu blinatumomabu między pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności a osobami z prawidłową czynnością nerek. Stwierdzono jednak znaczną zmienność międzyosobniczą (CV% do 96,8%), a wartości klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mieściły się zasadniczo w takim samym zakresie, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie przewiduje się znaczącego klinicznie wpływu czynności nerek na wyniki leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetyki blinatumomabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens blinatumomabu oceniano na podstawie początkowych stężeń ALAT i AspAT. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak związku między stężeniami ALAT lub AspAT a klirensiem blinatumomabu.

Dzieci i młodzież

Wydaje się, że u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B farmakokinetyka blinatumomabu jest liniowa w zakresie dawek od 5 do 30 mikrogramów/m² pc./dobę. W zalecanych dawkach 5 i 15 mikrogramów/m² pc./dobę średnie (SD) stężenie stanu stacjonarnego (C_{ss}) wynosiło odpowiednio 162 (179) i 533 (392) pg/ml. Średnia oszacowana (SD) objętość dystrybucji (V_z), klirens (CL) i biologiczny okres półtrwania (t_{1/2,z}) wynosiły odpowiednio 3,91 (3,36) l/m², 1,88 (1,90) l/godz./m² pc. i 2,19 (1,53) godziny.

Farmakokinetykę blinatumomabu u pacjentów w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ALL z komórek prekursorowych linii B scharakteryzowano za pomocą średniej oszacowanej (SD) wartości C_{ss} dla dawki 15 mikrogramów/m² pc./dobę i CL wynoszącego odpowiednio 921 (1 010) pg/ml i 0,988 (0,450) l/godz./m² pc.; obserwowane wartości nie zostały uznane za różniące się klinicznie od wartości u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B. Objętość dystrybucji i okres półtrwania nie mogły zostać oszacowane.

Wskazanie

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia musi wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinaz tyrozynowych (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKIs) i nie ma alternatywnych metod leczenia.

- Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) większą lub równą 0,1%.
- Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. miesiąca życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych.
- Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. miesiąca życia w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w ramach terapii konsolidującej.
- Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 (patrz punkt 4.2 ChPL).

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.

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

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

W przypadku dzieci i młodzieży w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B zaleca się hospitalizację w czasie co najmniej 3 pierwszych dni cyklu.

Podczas leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji zaleca się hospitalizację pacjenta w czasie co najmniej 3 pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w drugim cyklu.

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

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

Dawkowanie i sposób podawania

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

Dawkowanie**Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B**

Pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B 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.

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

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

Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu BLINCYTO w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B

Masa ciała	Cykl 1.			Kolejne cykle	
	Dni 1-7	Dni 8-28	Dni 29-42	Dni 1-28	Dni 29-42
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	9 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji	28 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji		28 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji	
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	5 mikrogramów/ m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 mikrogramów/ dobę)	15 mikrogramów/ m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu	15 mikrogramów/ m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

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

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

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

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

Faza wstępna leczenia u pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi

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

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

W razie rozważania zastosowania produktu BLINCYTO w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową należy potwierdzić jej obecność za pomocą zwalidowanego oznaczenia ilościowego o czułości co najmniej 10-4 (patrz punkt 5.1 ChPL). Niezależnie od wyboru techniki wykonywania oznaczeń MRD muszą być one wykonywane przez wykwalifikowany personel laboratorium zaznajomiony z daną techniką i postępujący zgodnie z zaleceniami technicznymi.

Pacjenci mogą otrzymać 1 cykl leczenia indukcyjnego, a następnie maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidującej produktem BLINCYTO. Jeden cykl indukcji lub konsolidacji z zastosowaniem produktu BLINCYTO składa się z 28 dni (4 tygodni) dożylnego podawania leku w ciągłej infuzji, po których występuje 14-dniowy (2 tygodnie) okres bez leczenia (łącznie 42 dni). U większości pacjentów odpowiadających na leczenie blinatumomabem odpowiedź występuje po 1. cyklu (patrz punkt 5.1 ChPL). W związku z tym u pacjentów, u których po 1. cyklu leczenia nie wystąpi poprawa parametrów hematologicznych i (lub) poprawa stanu klinicznego, lekarz prowadzący musi dokonać oceny stosunku możliwych korzyści do ryzyka, wynikającego z kontynuacji leczenia. Zalecaną dobową dawkę przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Zalecane dawkowanie produktu BLINCYTO dla dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B:

Masa ciała	Cykl(e) leczenia	
	Dni 1-28	Dni 29-42
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	15 mikrogramów/m ² pc./dobę	

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

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

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

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

Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji

Produkt BLINCYTO należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji, po których następuje 14 dniowy (2-tygodniowy) okres bez leczenia. Pacjenci mogą otrzymać maksymalnie 4 cykle leczenia konsolidującego produktem BLINCYTO.

Zalecaną dobową dawkę według masy ciała przedstawiono w Tabeli 3. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).

Tabela 3. Zalecane dawkowanie produktu BLINCYTO w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji

Masa ciała	Cykle konsolidacji (cykle 1-4)	
	Dni 1-28	Dni 29-42
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	15 mikrogramów/m ² pc./dobę (nie więcej niż 28 mikrogramów/dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

Dorośli pacjenciom deksametazon w dawce wynoszącej 20 mg należy podać dożylnie w ciągu 1 godziny przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem BLINCYTO.

Dzieciom i młodzieży deksametazon w dawce wynoszącej 5 mg/m² pc. (nie więcej niż 20 mg) należy podać przed pierwszą dawką produktu BLINCYTO w pierwszym cyklu oraz podczas wznawiania wlewu po przerwie trwającej co najmniej 4 godziny w pierwszym cyklu.

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

Dostosowanie dawki

Należy rozważyć czasowe lub definitywne przerwanie podawania produktu BLINCYTO, jeśli wystąpią: ciężkie (stopnia 3.) lub groźne dla życia (stopnia 4.) objawy toksyczności (patrz punkt 4.4): zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza, objawy neurotoksyczności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wszelkie inne znaczące klinicznie objawy toksyczności.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

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 w tabeli 4 poniżej podano inne zalecenia.

Tabela 4. Modyfikacje dawki produktu BLINCYTO

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

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

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

Szczególne grupy pacjentów*Osoby w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), patrz punkt 5.1 ChPL. Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy parametrów farmakokinetycznych ustalono, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 5.2 ChPL). Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej przewiduje się brak wpływu początkowego stanu czynności wątroby na poziom ekspozycji na blinatumomab i nie jest konieczna modyfikacja dawki początkowej (patrz punkt 5.2 ChPL). Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia są ograniczone. Obecnie dostępne dane dotyczące dzieci przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1 ChPL.

Sposób podawania

Produkt BLINCYTO jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Instrukcja dotycząca postępowania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

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.

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.

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

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.

Ważne informacje: nie wolno przepłukiwać linii infuzyjnej używanej 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.

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.

Zmiana worków infuzyjnych

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)	
Przeciwwskazania	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL - Karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
	Zaburzenia neurologiczne Obserwowano zaburzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do zaburzeń neurologicznych stopnia 3. (wg klasyfikacji CTCAE wersja 4.0) lub cięższych (poważne lub groźne dla życia) występujących po rozpoczęciu podawania blinatumomabu zalicza się: encefalopatię, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientację oraz zaburzenia koordynacji i równowagi. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Większość zaburzeń ustąpiła i rzadko prowadziła do zaprzestania leczenia produktem BLINCYTO. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie. U pacjentów z występującymi w przeszłości przedmiotowymi i podmiotowymi objawami neurologicznymi (takimi jak: zawroty głowy, niedoczulica, osłabienie odruchów, drżenie, zaburzenia czucia, parestezje i pogorszenie pamięci) wykazano wzrost częstości występowania zaburzeń neurologicznych (takich jak drżenie, zawroty głowy, stan splątania, encefalopatia i ataksja). Wśród tych pacjentów mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia neurologicznego zawierała się w pierwszym cyklu leczenia.
	Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów, u których w danym momencie lub w przeszłości występowały znaczące klinicznie, nieprawidłowe zmiany w OUN (np. padaczka, napady drgawkowe, porażenie, afazja, udar mózgu, poważne urazy mózgu, otępienie, choroba Parkinsona, choroby mózdzku, organiczny zespół mózgowy i psychoza), dlatego doświadczenia związane z leczeniem tych osób są ograniczone. W tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia zaburzeń neurologicznych może być zwiększone. W przypadku stosowania BLINCYTO u tych pacjentów należy zachować większą ostrożność i starannie rozważyć stosunek korzyści wynikających z leczenia do ryzyka wystąpienia zaburzeń neurologicznych.
	Doświadczenia związane ze stosowaniem blinatumomabu u pacjentów z potwierdzonymi czynnymi zmianami w OUN lub płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) są ograniczone. Jednak w badaniach klinicznych pacjenci leczeni byli blinatumomabem po wyeliminowaniu komórek blastycznych z płynu mózgowo-rdzeniowego w wyniku zastosowania wybiórczego leczenia zmian w OUN (np. chemioterapii dokanałowej). Dlatego możliwe jest rozpoczęcie leczenia produktem BLINCYTO po usunięciu komórek nowotworowych z płynu mózgowo-rdzeniowego.
	Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii produktem BLINCYTO wykonać badanie neurologiczne u pacjentów i monitorować ich w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. wykonując próbę pisania). W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych, aby osiągnąć ich ustąpienie może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku wystąpienia napadu drgawek zaleca się zastosowanie odpowiednich przeciwdrgawkowych produktów leczniczych (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki wtórnej.
	Zakażenia w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

BLINCYTO® (blinatumomab)

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

U pacjentów otrzymujących blinatumomab obserwowano występowanie poważnych zakażeń, w tym: posocznicy, zapalenia płuc, bakteriemii, zakażeń oportunistycznych oraz zakażeń w miejscu wprowadzenia cewnika. Niektóre z tych zakażeń były groźne dla życia lub śmiertelne. U dorosłych pacjentów, u których stopień sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił początkowo 2, poważne zakażenia występowały częściej niż u chorych, których wynik oceny sprawności wg ECOG wynosił < 2. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u pacjentów z czynnym, niekontrolowanym zakażeniem jest ograniczone.

Pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku rozwoju zakażenia może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków zespołu uwalniania cytokin (stopień ≥4.) u pacjentów otrzymujących BLINCYTO (patrz punkt 4.8 ChPL).

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą być przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zespołu uwalniania cytokin, zalicza się: gorączkę, osłabienie, ból głowy, niedociśnienie, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz nudności; niezbyt często zdarzenia te powodowały konieczność definitywnej rezygnacji ze stosowania produktu BLINCYTO. Czas upływający do momentu wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosił średnio 2 dni. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń.

Z zespołem uwalniania cytokin często wiązał się zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) i zespół przesiąkania włosniczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS) (np. niedociśnienie, hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi) (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów z zespołem przesiąkania włosniczek należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

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

Reakcje na infuzję mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.8 ChPL). Reakcje na infuzję zwykle występowały szybko, w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu wlewu. Jednak niektórzy pacjenci zgłaszali opóźnienie wystąpienia reakcji na infuzję lub jej wystąpienie w późniejszych cyklach leczenia. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów reakcji na infuzję, zwłaszcza na początku pierwszego i drugiego cyklu leczenia, a w razie wystąpienia reakcji zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) pomocniczo w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin ważne jest, aby rozpocząć leczenie produktem BLINCYTO (1. cykl, dni 1.-7.) dawką początkową, zalecaną w punkcie 4.2 ChPL.

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

Zespół rozpadu guza

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków (stopień ≥4.) zespołu rozpadu guza u pacjentów otrzymujących BLINCYTO.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

Aby uniknąć wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas leczenia produktem BLINCYTO, należy zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze i lecznicze, w tym intensywne nawodnienie pacjenta i podanie leków przeciwdnawych (takich jak allopuryinol lub rasburiyaka), zwłaszcza u pacjentów ze znaczną leukocytozą lub z rozległymi zmianami nowotworowymi. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zespołu rozpadu guza, kontrolując między innymi czynność nerek i równowagę płynów w okresie pierwszych 48 godzin po zakończeniu pierwszej infuzji. W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie częstości występowania zespołu rozpadu guza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami lub prawidłową czynnością nerek. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2 ChPL).

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

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

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Leczenie produktem BLINCYTO wiązało się z przemijającym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych. Większość zdarzeń tego rodzaju odnotowano w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu stosowania i nie było konieczności przerwania ani zaprzestania leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL).

Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania produktu BLINCYTO należy kontrolować aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia bilirubiny całkowitej, szczególnie w ciągu pierwszych 48 godzin w pierwszych 2 cyklach leczenia. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki, zagrażające życiu lub zakończone zgonem, było zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO w badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Leczenie wysokimi dawkami steroidów może przyczynić się, w niektórych przypadkach, do wystąpienia zapalenia trzustki.

Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zapalenia trzustki. Do oceny stanu pacjenta można zastosować badanie fizykalne, laboratoryjną ocenę aktywności amylazy i lipazy w surowicy, obrazowanie jamy brzusznej, np. badanie USG, oraz inne odpowiednie metody diagnostyczne. W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2 ChPL).

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka produktu leczniczego – BLINCYTO (blinatumomab)

Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) należy monitorować pacjentów w celu wykrycia jej objawów podmiotowych i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, patrz punkt 4.8 ChPL.

Nawrót bez ekspresji antygenu CD19

U pacjentów z nawrotem otrzymujących produkt BLINCYTO zgłaszano ALL z komórek prekursorowych linii B bez ekspresji antygenu CD19. Należy zwrócić szczególną uwagę na ocenę ekspresji antygenu CD19 podczas badania szpiku kostnego.

Konwersja ALL w ostrą białaczkę szpikową (AML)

Konwersja ALL w AML była rzadko zgłaszana w przypadku pacjentów z nawrotem otrzymujących produkt BLINCYTO, włączając tych bez nieprawidłowości immunofenotypowych i/lub cytogenetycznych stwierdzonych przy wstępnej diagnozie. Wszystkich pacjentów z nawrotem należy monitorować pod kątem wystąpienia AML.

Szczepienia ochronne

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem BLINCYTO. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe wirusy co najmniej przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem BLINCYTO, w czasie leczenia i do czasu powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych po ostatnim cyklu leczenia produktem BLINCYTO.

Ze względu na możliwość zmniejszenia liczby komórek B u noworodków po ekspozycji na blinatumomab podczas życia płodowego, należy monitorować noworodki w tym zakresie i szczepienia ochronne szczepionkami zawierającymi żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba komórek B we krwi powróci do stanu prawidłowego (patrz punkt 4.6 ChPL).

Zapobieganie ciąży

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia produktem BLINCYTO i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6 ChPL).

Błędne podanie leku

Podczas leczenia produktem BLINCYTO zdarzały się przypadki błędnego podania leku. Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania za małej dawki), należy ściśle przestrzegać instrukcji przygotowywania (w tym rekonstytucji i rozcieńczenia) oraz podawania leku (patrz punkt 4.2 ChPL).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w czasie 24-godzinnej infuzji, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy BLINCYTO jest finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C 91.0)” (załącznik B.65 do MZ 18/12/2024) od 2. lub kolejnej linii leczenia (w leczeniu dzieci i dorosłych bez obecności chromosomu Filadelfia) oraz w leczeniu pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD), u których stosowano uprzednio co najmniej trzy schematy standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (w leczeniu dorosłych bez obecności chromosomu Filadelfia) (pełną treść programu zamieszczono w rozdziale 10.4).

Tabela 19. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Blinatumomabum	Blincyto, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 µg	1 fiol.prosz. + 1 fiol.roztw.stabilizującego 10ml	05909991256371	1188.0, Blinatumomab	9245,21	9984,83	10583,91	10583,91	B.65.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

4 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczego BLINCYTO (blinatumomab) stosowany w monoterapii jest zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (czyli w pierwszej całkowitej remisji) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL].

Wnioskowany program lekowy pozwala na objęcie leczeniem blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia w pierwszej całkowitej remisji (zdefiniowanej jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych). W celu kwalifikacji należy spełnić łącznie kryteria ogólne i szczegółowe wskazane w tabeli poniżej. Pełną treść wnioskowanego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.5.

Tabela 20. Zestawienie kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Kryteria kwalifikacji*	
Ogólne kryteria kwalifikacji:	1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej; 2) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) zgoda pacjenta (dotyczy pacjentów w wieku rozrodczym) na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.
Szczegółowe kryteria kwalifikacji:	1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 4) brak obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia; 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu; 6) pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych); 7) brak cech aktywnej, klinicznie znaczącej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu;

* kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Wnioskowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego odpowiadają wskazaniu rejestracyjnemu i kryteriom włączenia do badania *E1910*, w którym pacjenci po indukcji z całkowitą remisją hematologiczną (CR) lub CR z częściową odnową liczby komórek krwi obwodowej (CRi) [pierwszą całkowitą remisją] kontynuowali badanie i otrzymywali chemioterapię intensyfikującą, a następnie byli randomizowani do grupy otrzymującej produkt BLINCYTO w monoterapii w ramach terapii konsolidującej (pacjenci otrzymywali dwa cykle blinatumomabu w dawce 28 µg dziennie przez 4 tygodnie z 2-tygodniową przerwą między cyklami, a następnie 3 cykle chemioterapii, 1 cykl leczenia blinatumomabem, 1 cykl chemioterapii i 1 cykl blinatumomabu – w sumie 4 cykle chemioterapii i 4 cykle leczenia blinatumomabem) lub grupy chemioterapii konsolidacyjnej (w której chorzy otrzymywali te same 4 cykle chemioterapii, do których dodano 4 cykle leczenia blinatumomabem). Należy zaznaczyć, że początkowo protokół badania *E1910* zakładał włączenie do badania i poddanie randomizacji zarówno chorych MRD-, jak i MRD+, jednak w związku z uzyskaniem w marcu 2018 r. przez blinatumomab przed FDA przyspieszonej rejestracji (*accelerated approval*) w populacji chorych na ALL MRD+ dokonano zmian w protokole badania, na podstawie których chorzy MRD+ byli przydzielani bezpośrednio do grupy blinatumomabu (*EPAR BLINCYTO 2025*). Z tego względu, w głównej publikacji do badania *E1910* (*Litzow 2024*) przedstawiono wyniki wyłącznie dla chorych z MRD-, pomimo iż badanie to oraz oparte o nie dopuszczenie do obrotu obejmuje całą populację chorych na ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 (*EPAR BLINCYTO 2025*).

5 Liczebność populacji docelowej

W epidemiologicznym oszacowaniu liczebności chorych kwalifikujących się do zastosowania wnioskowanej technologii w pierwszej kolejności korzystano z danych odnoszących się do populacji polskiej, natomiast w przypadku ich braku lub danych niskiej jakości, korzystano ze źródeł zagranicznych.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, najważniejsze kryteria kwalifikacji do leczenia blinatumomabem w ramach wnioskowanego programu lekowego podsumowano poniżej:

- wiek 18 lat i powyżej,
- stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- brak obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia;
- ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;
- pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność < 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych).

Szczegółowe omówienie kolejnych etapów oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższych punktach.

Liczba nowych zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną w Polsce

Dane dotyczące rocznej liczby nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce są udostępniane przez Krajowy Rejestr Nowotworów, jednakże liczebność rozpoznań publikowana jest ogółem, bez uwzględnienia podziału białaczek na ostre i przewlekłe (ICD-10: „C91 Białaczka limfatyczna”; zob. *KRN 2024*). Tym samym, nie ma możliwości wyszczególnienia zachorowalności na ALL z tychże danych. Jedynie odnalezione dane epidemiologiczne przedstawiające zachorowalność na ALL w skali ogólnopolskiej, pochodzą z raportu opisującego wyniki Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych w Polsce w latach 2004–2010, prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (*Seferyńska 2014*). Podstawą raportu były rejestry szpitalne i dane dobrowolne raportowane przez poszczególne ośrodki hematologiczne w Polsce. Średnia liczba zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne w omawianym okresie (2004–2010) wyniosła 105 rocznie (zakres 75–130, mediana 105), co stanowiło ok. 16,3% wszystkich zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki. Surowy współczynnik zachorowalności na ALL wyniósł 0,4 przypadków na 100 000 ludności w wieku co najmniej 18 lat. Nie

zaobserwowano trendu wzrostowego zachorowalności na ALL w czasie, co – jak podkreślając autorzy rejestru – mogło być spowodowane przede wszystkim różną aktywnością sprawozdawczą poszczególnych ośrodków hematologicznych w kolejnych latach.

Wobec powyższego w niniejszym oszacowaniu jako dane wyjściowe wykorzystano liczebność populacji ogólnej osób dorosłych w Polsce, publikowaną przez GUS (*GUS 2024*), a następnie wykorzystując odnaleziony surowy współczynnik zachorowalności na ALL, oszacowano liczbę chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w kolejnych latach horyzontu analizy. Oszacowanie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Oszacowanie rocznej liczby zachorowań na ALL w Polsce w latach 2026-2029.

Parametr	Rok 1. (2026)	Rok 2. (2027)	Rok 3. (2028)	Rok 4. (2029)	Źródło
Populacja ogólna dorosłych w Polsce (GUS)	30 682 246	30 740 785	30 815 794	30 822 668	<i>GUS 2024</i>
Współczynnik zapadalności na ALL ludności w wieku co najmniej 18 lat	123	123	123	123	<i>Seferyńska 2014</i>

Liczbę dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną oszacowano na 123 rocznie.

Należy zaznaczyć, że wykorzystany w analizie raport *Seferyńska 2014* nie był rejestrem populacyjnym, lecz opierającym się na rejestrach szpitalnych i dobrowolnie raportowanych danych przez poszczególne ośrodki hematologiczne, a zatem – co podkreślają autorzy opracowania – istnieje prawdopodobieństwo niedoszacowania przedstawionych wskaźników zachorowalności (*Seferyńska 2014*), co może stanowić pewne ograniczenie.

Udział chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B

Według danych z raportu *Seferyńska 2014*, wśród chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u 68–83% chorych rozpoznawana jest ALL wywodząca się z limfocytów B. Z powyższego zakresu obliczono wartość średnią, wynoszącą 75,5%, uzyskując roczną liczebność 93 chorych na ALL, wywodzącą się z komórek B. Nie odnaleziono polskich danych, dotyczących liczebności chorych z ALL, wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, wobec czego został on oszacowany na 95% w oparciu o dane z analizy *Gökbüget 2018a* oraz *NCI 2018*. Uwzględniając powyższe dane, liczbę dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych B obliczono na 88 rocznie (zob. Tabela 22).

Tabela 22. Oszacowanie rocznej liczby chorych na ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B.

Parametr	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Źródło
Linia B-komórkowa ALL	93	93	93	93	<i>Seferyńska 2014</i>
ALL z komórek prekursorowych B	88	88	88	88	<i>Gökbüget 2018a, NCI 2018</i>

Udział chorych na ALL bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu C19

Przyjęto konserwatywnie, że udział chorych na ALL z ekspresją antygenu C19 wynosi [REDACTED]. Odsetek chorych na ostrą białaczkę szpikową bez chromosomu Filadelfia przyjęto w wysokości 75% w oparciu o dokumenty *Krawczyk-Kuliś 2011* i *Krawczyk-Kuliś 2010*.

Tabela 23. Oszacowanie rocznej liczby chorych na ALL bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu C19.

Parametr	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Źródło
ALL z ekspresją antygenu C19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
ALL bez chromosomu Filadelfia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<i>Krawczyk-Kuliś 2011, Krawczyk-Kuliś 2010</i>

Liczbę dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu C19 oszacowano na [REDACTED] rocznie.

Liczba chorych kwalifikowanych do terapii indukcyjnej oraz dochodzących do etapu terapii konsolidującej

Przyjęto konserwatywnie, że [REDACTED] na nowo zdiagnozowaną ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu C19 zostaną zakwalifikowani do terapii indukcyjnej. Z uwagi na brak polskich danych, odsetek pacjentów rozpoczynających terapię konsolidującą zaczerpnięto z publikacji *Litzow 2024*.

Tabela 24. Oszacowanie rocznej liczby chorych na ALL bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu C19.

Parametr	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Źródło
Chorzy kwalifikowani do terapii indukcyjnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
Chorzy dochodzący do etapu terapii konsolidującej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<i>Litzow 2024</i>

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Liczbę dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, którzy mogą otrzymać terapię konsolidującą, obliczono na [] rocznie.

Podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszych dwóch latach od zakładanej daty objęcia refundacją leku BLINCYTO w rozważanym wskazaniu.

Tabela 25. Oszacowanie populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia Blin+CHT.

Parametr	Odsetek	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Źródło
Populacja ogólna dorosłych w Polsce (GUS)	-	30 682 246	30 740 785	30 815 794	30 822 668	GUS 2024
Współczynnik zapadalności na ALL ludności w wieku co najmniej 18 lat	Zapadalność: 0,4/100 000	123	123	123	123	Seferyska 2014
Linia B-komórkowa ALL	75,5%	93	93	93	93	Seferyska 2014
ALL z komórek prekursorowych B	95%	88	88	88	88	Gökbuget 2018a, NCI 2018
ALL z ekspresją antygenu C19	[]	[]	[]	[]	[]	Założenie własne
ALL bez chromosomu Filadelfia	75%	[]	[]	[]	[]	Krawczyk-Kuliś 2011, Krawczyk-Kuliś 2010
Chorzy kwalifikowani do terapii indukcyjnej	[]	[]	[]	[]	[]	Założenie własne
Chorzy dochodzący do etapu terapii konsolidującej	62,5%	[]	[]	[]	[]	Litzow 2024
Populacja docelowa	[]	[]	[]	[]	[]	-

Łączna liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii lekowej wynosi [] pacjentów w kolejnych latach horyzontu analizy (2026-2029).

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy BLINCYTO nie podlegał ocenie przed AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego BLINCYTO stosowanego w monoterapii ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL] przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)/ Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania blinatumomabu w ocenianym wskazaniu odnaleziono na stronach: CADTH (*CADTH 2024, CADTH 2024a*), HAS (*HAS 2024*), NICE (*NICE 2024, NICE 2024a*) – żadna z ocen nie została zakończona. Przegląd toczących się procesów/rekomendacji z uwzględnieniem szczegółowych wskazań i kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 23 stycznia 2025 r.

Tabela 26. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego BLINCYTO w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych chorych na Ph-CD19+ BCP ALL.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)		pozytywna (dostęp przedrejestracyjny)	<u>Wskazanie wnioskowane</u>: w ramach leczenia konsolidującego dla pacjentów dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną, z ekspresją CD19 i z brakiem chromosomu Filadelfia w pierwszej całkowitej remisji z brakiem wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej. <u>Wskazanie objęte finansowaniem</u>: w ramach leczenia konsolidującego dla pacjentów dorosłych w wieku powyżej 30 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną, z ekspresją CD19 i z brakiem chromosomu Filadelfia w pierwszej całkowitej remisji z brakiem wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		ocena w toku	<u>Wskazanie</u>: leczenie konsolidujące blinatumomabem w skojarzeniu z chemioterapią chorych na ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z prekursorów komórek B, charakteryzującą się brakiem chromosomu Filadelfia (Ph-), ekspresją CD19 oraz brakiem wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej (MRD-). <u>Planowana data ukończenia oceny</u>: 26 marca 2025 r.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)/ Canada's Drug Agency (CDA-AMC)		ocena w toku	<u>Wskazanie</u>: leczenie konsolidujące blinatumomabem w skojarzeniu z chemioterapią chorych na ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z prekursorów komórek B, charakteryzującą się brakiem chromosomu Filadelfia (Ph-) i ekspresją CD19. <u>Planowana data ukończenia oceny</u>: po 17 kwietnia 2025 r.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	–	–	–
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	–	–	–
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	–	–	–
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	–	–	–
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	–	–	–
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics	–	–	–

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	Advisory Committee (PTAC)			

Francuska agencja HAS dokonała oceny leku BLINCYTO w procedurze wczesnego, przedrejestracyjnego dostępu do leczenia, we wskazaniu: w ramach leczenia konsolidującego dla pacjentów dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną, z ekspresją CD19 i z brakiem chromosomu Filadelfia w pierwszej całkowitej remisji z brakiem wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej. W opinii wskazano na wysoce prawdopodobny pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla leczenia blinatumomabem we wnioskowanym wskazaniu, z wyjątkiem pacjentów poniżej 30 roku życia, co wynikało z braku danych w tej populacji. Biorąc pod uwagę powyższe dopuszczono finansowanie we wskazaniu terapeutycznym: w ramach leczenia konsolidującego dla pacjentów dorosłych w wieku powyżej 30 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną, z ekspresją CD19 i z brakiem chromosomu Filadelfia w pierwszej całkowitej remisji z brakiem wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej (HAS 2024).

Na portal NICE odnaleziono informacje dotyczące rozpoczęcia oceny zasadności finansowania leczenia konsolidującego blinatumomabem w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorów komórek B, charakteryzującą się brakiem chromosomu Filadelfia, ekspresją CD19 oraz brakiem wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej (MRD-). Planowana data ukończenia oceny: 26 marca 2025 r. (NICE 2024, NICE 2024a).

Również kanadyjska agencja VATH/CDA-AMC poinformowała o rozpoczęciu oceny we wskazaniu do leczenia konsolidującego w skojarzeniu z chemioterapią chorych na ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorów komórek B, charakteryzującą się brakiem chromosomu Filadelfia i ekspresją CD19. Planowana data ukończenia oceny została wyznaczona na po 17 kwietnia 2025 r. (CADTH 2024, CADTH 2024a).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Rozpatrywane wskazanie dotyczy blinatumomabu stosowanego w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL], czyli u pacjentów w pierwszej całkowitej remisji (zdefiniowanej jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych). Terapia ta jest rekomendowana, jako opcja preferowana, w rozważanej populacji docelowej w najnowszych zaleceniach amerykańskich (NCCN 3.2024) i europejskich (ESMO 2024). Blinatumomab jest obecnie objęty refundacją w pierwszej całkowitej remisji, ale tylko u chorych z mierzalną chorobą resztkową i na dalszym etapie leczenia – warunkiem jest zastosowanie co najmniej trzech schematów standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (przez schemat rozumie się 1-szy, 2-gi cykl leczenia indukującego, 1-szy, 2-gi, 3-ci cykl leczenia konsolidującego oraz cykle reindukujące według obowiązującego protokołu leczenia PALG).

Przed wprowadzeniem do stosowania terapii celowanych, do których zalicza się blinatumomab, wytyczne kliniczne wskazywały, że brak jest jednego standardowego schematu postępowania u chorych na Ph- CD19+ BCP ALL. Rekomenduje się zastosowanie różnorodnych schematów wielolekowych chemioterapii konsolidującej, które mogą różnić się zależnie od praktyki krajowej (ELN 2024a, NCCN 3.2024, PALG ALL7, PTOK 2020). Mając na uwadze zalecenia ekspertów towarzystw naukowych krajowych oraz zagranicznych i międzynarodowych opisujących opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na Ph- CD19+ BCP ALL stwierdzono, że komparatorem dla blinatumomabu w monoterapii w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest chemioterapia

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

standardowa stosowana w ramach leczenia konsolidującego po uzyskaniu pierwszej całkowitej remisji. Ze względu na brak powszechnie obowiązującego schematu chemioterapeutycznego obowiązującego we wszystkich regionach **jako komparator należy uznać leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu – w warunkach polskich odpowiada mu schemat PALG-ALL7**. Jako komparatory w kontekście polskich warunków uznaje się schematy chemioterapeutyczne uwzględnione w protokole PALG-ALL7 objęte finansowaniem: arabinozyd cytozyny, cytarabina, cyklofosfamid, deksametazon, etopozyd, fludarabina, metotreksat, rytuksymab, pegylowana asparginaza.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

W badaniach klinicznych mających na celu ocenę skuteczności leków przeciwnowotworowych punkty końcowe powinny wskazywać, czy badane terapie przynoszą korzyści kliniczne, wybrane parametry muszą być wiarygodne w ocenie skuteczności leku dla danej grupy pacjentów (EMA 2017). Tradycyjna ocena terapii onkologicznych koncentruje się na długoterminowych wskaźnikach takich jak całkowite przeżycie (OS, z ang. *overall survival*) i czas wolny od progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) (EMA 2012), a w przypadku leków hematologicznych wystąpienie remisji całkowitej (CR, z ang. *complete remission*) i czas jej trwania, definiowany jako przeżycie bez nawrotu choroby (RFS, z ang. *Relapse-Free Survival*), czyli czas do wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu bez udokumentowanego nawrotu. EMA rekomenduje, aby definicje CR uwzględniały kryteria kliniczne, uwzględniając molekularne kryteria minimalnej choroby resztkowej (MRD, z ang. *minimal residual disease*) (EMA 2017). Wyróżnia się całkowitą remisję z pełną i częściową odnową hematologiczną (CR i CRi, z ang. *complete remission with incomplete count recovery*). CR definiowano jako zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku do poziomu <5% przy zachowanej funkcji układu krwiotwórczego, natomiast CRi jako remisję z niepełnym odnowieniem parametrów krwi. Podobnie, w wytycznych FDA dotyczących oceny punktów końcowych leków przeciwnowotworowych podkreślono wagę takich wskaźników jak DFS i PFS. FDA zaleca także ocenę CR jako istotnego parametru w leczeniu białaczek, ponieważ trwała remisja pełna zmniejsza ryzyko zakażeń, krwawień i potrzeby stosowania preparatów krwio pochodnych (FDA 2007).

Wnioskowany program lekowy zakłada, że leczenie blinatumomab w monoterapii jako część terapii konsolidującej stanowiącej standardowe postępowanie będzie stosowane u pacjentów osiągających pierwszą całkowitą remisję, a więc ocena wystąpienia remisji będzie dokonywana przed jego zastosowaniem (w fazie leczenia indukującego). W takim przypadku ocenie będzie poddawany czas do nawrotu choroby (utrata remisji), zmiany w zakresie występowania minimalnej choroby resztkowej (MRD), przeżycie całkowite, a także, z uwagi na fakt, że przeprowadzenie leczenia indukującego i konsolidującego prowadzi do możliwości przeszczepienia allogenicznego – ocena odsetkach chorych, u których wykonano tę procedurę.

W ocenie skuteczności leków hematologicznych powinno uwzględniać się także wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs, z ang. *patient reported outcomes*). PROs to dane uzyskiwane bezpośrednio od pacjentów, dotyczące ich odczuć na temat choroby i leczenia. Obejmują one ocenę objawów, jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQL), ogólnego stanu zdrowia, stosowania się do zaleceń medycznych i satysfakcji z terapii. EMA zaleca uwzględnianie PROs jako punktów końcowych drugorzędowych, co pozwala na pełniejsze zrozumienie wpływu leczenia na pacjenta (EMA 2016).

Dodatkowej ocenie podlegać będzie również zmiana parametrów laboratoryjnych, w tym wystąpienie przeciwciał przeciwko blinatumomabowi.

Istotne jest również przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa (zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem [AEs, z ang. *Adverse Events*], najczęściej występujących AEs, ciężkich AEs, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [TEAEs, z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*], zdarzeń specjalnej uwagi np. hematologicznych).

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 27. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	• ALL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS, z ang. <i>Relapse-Free Survival</i>)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	• Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • związek ze śmiertelnością – wystąpienie nawrotu u chorych w remisji całkowitej oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; • związek z jakością życia – wystąpienie nawrotu oznacza pogorszenie objawów chorobowych.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Minimalna choroba resztkowa (MRD), możliwość przeprowadzenia allo-HSCT	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – leczenie indukujące i konsolidujące powinno prowadzić do osiągnięcia remisji, optymalnie bez mierzalnej choroby resztkowej i umożliwić przeprowadzenie allo-HSCT
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	ALL jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego BLINCYTO (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL] w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 28. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P, z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej; - stan sprawności 0-2 według skali ECOG; - ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; - brak obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia; - ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu; - pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	- dzieci lub młodzież (wiek <18 lat); - obecność genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia; - nieosiągnięcie pierwszej całkowitej remisji; - obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	≥1000/μl, płytki krwi ≥50 000/μl i stężenie hemoglobiny ≥9 g/dl oraz brak zmian pozaszpikowych);	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką Produktu Leczniczego BLINCYTO [Blin+CTH]	Blinatumomab stosowany w ramach innej terapii niż konsolidująca lub niestanowiący części terapii konsolidującej
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Standardowa terapia konsolidująca (standardowe protokoły chemioterapii zgodne z regionalną praktyką) [CTH]	Inne schematy leczenia nie wskazane jako komparator.
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- przeżycie całkowite (OS); - przeżycie bez nawrotu choroby (RFS); - odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii; - wystąpienie przeciwciał przeciwko blinatumomabowi; - jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta; - bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane [AEs] ogółem, najczęściej występujące AEs, ciężkie AEs, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [TEAEs], zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne)	- farmakokinetyka i farmakodynamika - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo; nieopublikowane materiały dostarczone przez Wnioskodawcę	- badania wczesnej, I/II fazy - badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - analizy ekonomiczne, badania kosztów - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego BLINCYTO w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego BLINCYTO w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego BLINCYTO w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym BLINCYTO jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego BLINCYTO w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na Ph- CD19+ BCP ALL.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu BLINCYTO. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Ph- CD19+ BCP ALL. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia

refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 29. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i> 2020 r. (PTOK 2020)	<u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> • I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją • II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru) <u>Kategorie rekomendacji:</u> • A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce • B — Wskazania prawdopodobne i potencjał • C — Wskazania określone indywidualnie
<i>European Society for Medical Oncology,</i> 2024 r. (ESMO 2024)	<u>Jakość dowodów:</u> • I- Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności • II- Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością • III- Prospektywne badania kohortowe • IV- Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne <u>Siła rekomendacji:</u> • A- Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane • B- Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane • C- Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Organizacja, rok (źródło)	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
European LeukemiaNet, 2024 r. (ELN 2024a)	Jak zaznaczono w dokumencie ze względu na szybki postęp i dostępność nowych danych, a także brak randomizowanych badań dla wielu kluczowych kwestii, większość zaleceń posiada poziom dowodów określony jako „rekomendacja ekspertów” dla praktyki klinicznej.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

10.2 Opis komparatora – chemioterapia wg protokołu PALG-ALL7

Jako główny komparator dla ocenianej interwencji uznano preparaty chemioterapii uwzględnione w obowiązującym protokole PALG-ALL7 jako dedykowane pacjentom Ph-, a które podsumowano w tabelach poniżej.

Tabela 30. Faza konsolidacji u chorych na ALL Ph– w wieku do 55 lat wg protokołu PALG ALL7 (PALG ALL7).

Lek	Dawka	Dni	
		Po indukcji I	Po indukcji II
Konsolidacja I (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%, oraz wszystkich chorych w CR po 2 cyklach indukcji)			
metotreksat i.v.	1500 mg/m ² we wlewie 24-godzinnym i.v. ¹ (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN we wlewie 4-godz.)	36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)
deksametazon i.v.	10 mg/m ²	36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	78.–81., 85.–88. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)
etopozyd i.v.	100 mg/m ²	36., 43. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)
rytuksymab ² i.v	375 mg/m ²	35., 42. (dzień przed rozpoczęciem 6. i 7. tygodnia chemioterapii) <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy	77., 84. (dzień przed rozpoczęciem 12. i 13. tygodnia chemioterapii) <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy
trójkolkowe i.t. ³ (metotreksat / arabinosyd cytozyny/ deksametazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 8. tygodniu	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 14. tygodniu
Konsolidacja II (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%)			
cyklofosfamid i.v.	1000 mg/m ²	57., 74. (9.–11. tydzień leczenia: doby 1. oraz 18.)	
cytarabina i.v. ⁴	2 × 2 g/m ²	58., 59., 75., 76. (9.–11. tydzień leczenia., doby 2.–3. oraz 19.–20.)	
pegylowana asparaginaza i.v. ⁵	2000 j.m./m ² (maks. 3750 j.m.)	61., 78. (9.–11. tydzień leczenia., doby 15. oraz 22.)	
rytuksymab i.v. ²	375 mg/m ²	57., 74. (9.–11. tydzień leczenia: doby 1. oraz 18.)	

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Lek	Dawka	Dni	
		Po indukcji I	Po indukcji II
<u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy			
trójkolkowe i.t. ³ (metotreksat / arabinosyd cytozyny/ deksa- metazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie (czyli w 12. tygodniu leczenia)	
Konsolidacja III (dotyczy chorych z grupy standardowego ryzyka)			
metotreksat i.v.	1500 mg/m ² we wlewie 24-godzinnym i.v. ¹ (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN we wle- wie 4-godz.)	99., 106. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	
deksametazon i.v.	10 mg/m ²	99.–103., 106.–110. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	
etopozyd i.v.	100 mg/m ²	99., 106. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	
rytuksymab ² i.v.	375 mg/m ²	99. (15. tydzień leczenia: 1. doba) <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy	
trójkolkowe i.t. ³ (metotreksat/ arabinosyd cytozyny/ deksa- metazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 17. tygodniu	

1 – 10% dawki w 30-min. wlewie i.v., a następnie 90% dawki w 23,5-godz. wlewie i.v.;

2 – dotyczy chorych z ekspresją CD20 na ≥ 20% blastów;

3 – wykonanie punkcji lędźwiowej (PL) powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (płytki krwi [PLT, z ang. *platelets*]) i układu krzepnięcia (czas częściowej trombolastyny po aktywacji [APTT, z ang. *activated partial thromboplastin time*], międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, z ang. *international normalized ratio*], fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/l i/lub zaburzeń krzepnięcia chorego należy przygotować za pomocą substytucji koncentratu krwinek płytkowych (kkp), świeżo mrożonego osocza (FFP, z ang. *fresh frozen plasma*) oraz stosowania leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie tych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe;

4 – 45-min. wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu stosowania fludarabiny, następnie co 3 h;

5 – pobranie surowicy w dniach 20., 27. i 34. w celu oznaczenia aktywności asparaginazy (Asp) i anty-Asp.

Tabela 31. Faza konsolidacji u chorych na ALL Ph– w wieku do 55 lat wg protokołu PALG ALL7 (PALG ALL7).

Lek	Dawka	Dni
Konsolidacja mini-FLAM (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR oraz wszystkich chorych na T-ALL w CR po 1 lub 2 cyklach indukcji)		

BLINCYTO® (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Lek	Dawka	Dni
fludarabina i.v.	2 × 15 mg/m ² *	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)
cytarabina i.v.	8 × 100 mg/m ² **	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)
mitoksantron i.v.	10 mg/m ²	38. (6. tydzień leczenia: 3. doba)
rytuksymab i.v. ¹	375 mg/m ²	35., 42. <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy
trójlekowe i.t. ² (metotreksat/ arabinozyd cytozyny/ deksa- metazon)	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu
Konsolidacja II i III (dotyczy chorych niekwalifikowanych do allo-HSCT lub z odroczonym allo-HSCT)		
rytuksymab i.v. ¹	375 mg/m ²	Konsolidacja II: 70. Konsolidacja III: 105. <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy (dzień przed podaniem cytostatyków: dzień przed rozpoczęciem 11. i 16. tygodnia chemioterapii)
cytarabina i.v.	2 g/m ² (wlew 3-godz., przed metotreksatem)	Konsolidacja II: 71. (11. tydzień leczenia, 1. doba cyklu) Konsolidacja III: 106. (16. tydzień leczenia, 1. doba cyklu)
metotreksat i.v. ³	Bez zajęcia OUN 1500 mg/m ² # (wlew 24-godz.) W przypadku zajęcia OUN 3500 mg/m ² (wlew 4-godz.)	Konsolidacja II: 71. (11. tydzień leczenia, 1. doba cyklu) Konsolidacja III: 106. (16. tydzień leczenia, 1. doba cyklu)
pegylowana asparaginaza i.v. ⁴	1000 j.m./m ²	Konsolidacja II: 85. (13. tydzień leczenia, 15. doba cyklu) Konsolidacja III: 120. (18. tydzień leczenia, 15. doba cyklu)
trójlekowe i.t. ² (metotreksat/ arabinozyd cytozyny/ deksa- metazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu (nie wcześniej niż 7 dni po MTX, czyli w 12. i 17. tygodniu leczenia)

* – 30-min. wlew co 12 h;

** – 45-min. wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu stosowania fludarabiny, następnie co 3 h;

– 10% dawki w 30-min. wlewie i.v., a następnie 90% dawki w 23,5-godz. wlewie i.v.;

¹ – dotyczy chorych z ekspresją CD20 na ≥ 20% blastów;

² – wykonanie punkcji lędźwiowej (PL) powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (płytki krwi [PLT, z ang. *platelets*] i układu krzepnięcia (czas częściowej trombolastyny po aktywacji [APTT, z ang. *activated partial thromboplastin time*], międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, z ang. *international normalized ratio*], fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/l i/lub zaburzeń krzepnięcia chorego należy przygotować za pomocą substytucji koncentratu krwinek płytkowych (kcp), świeżo mrożonego osocza (FFP, z ang. *fresh frozen plasma*) oraz stosowania leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie tych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe;

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

-
- 3 – leukoworyna (folinian wapnia) w dawce 50 mg i.v. jest podawana dobę po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 h 8 razy lub do chwili obniżenia stężenia MTX $< 0,1 \mu\text{mol/l}$. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50–100 mg i.v. co 4–6 h, jeśli stężenie MTX wynosi $\geq 20 \mu\text{mol}$ w 0. godzinie; nie mniej niż $1 \mu\text{mol/l}$ w 24. godzinie; co najmniej $0,1 \mu\text{mol/l}$ w 48. godzinie po zakończeniu wlewu MTX. Alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywane $< 7,0$);
- 4 – pobranie surowicy w dniach 20., 27. i 34. w celu oznaczenia aktywności asparaginazy (Asp) i anty-Asp.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu ALL

Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu ALL w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C 91.0)” (załącznik B.65 do MZ 18/12/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Blinatumomabum	Blinicyto, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 µg	1 fiol.prosz. + 1 fiol.roztw.stabilizującego 10ml	05909991256371	1188.0, Blinatumomab	9245,21	9984,83	10583,91	10583,91	B.65.	bezpłatny	0
Brexucabtagene autoleucel	Tecartus, dyspersja do infuzji, 0,4 x 10 ⁸ – 2 x 10 ⁸ komórek	1 worek po 68 ml	05909991460662	1226.2, Brexucabtagene autoleucel	1295508,00	1399148,64	1401308,64	1401308,64	<1>B.12.FM.; <2>B.65.	bezpłatny	0
Inotuzumabum ozogamicini	Besponsa, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol. proszku	05907636977193	1219.0, Inotuzumab ozogamicyny	39392,10	42543,47	44703,47	44703,47	B.65.	bezpłatny	0
Ponatinibum	Iclusig, tabl. powł., 15 mg	60 szt.	07640159433613	1207.0, Ponatinib	17475,75	18873,81	20006,24	20006,24	B.14.; B.65.	bezpłatny	0
Ponatinibum	Iclusig, tabl. powł., 45 mg	30 szt.	07640159433637	1207.0, Ponatinib	17475,75	18873,81	20006,24	20006,24	B.14.; B.65.	bezpłatny	0
Tisagenlecleucelum	Kymriah, dyspersja do infuzji, 1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ komórek	1 lub więcej worków infuzyjnych	05909991384388	1226.0, Tisagenlecleucel	1272000,00	1373760,00	1375920,00	1375920,00	<1>B.12.FM.; <2>B.65.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 33. Leki refundowane w Polsce w leczeniu ALL w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/12/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	103,40	111,67	118,37	118,37	C.3.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990713417	1009.0, Cladribinum	703,45	759,73	805,31	805,31	C.12.	bezpłatny	0
Clofarabinum	Clofarabine No-rameda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991385569	1111.0, Klofarabina	2460,00	2656,80	2816,21	2816,21	C.66.a.; C.66.b.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań /	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 100 mg/ml										
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażgowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	7,80	8,42	8,96	8,96	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	1011.1, Cytarabinum	39,00	42,12	44,65	44,65	C.14.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	1011.1, Cytarabinum	78,00	84,24	89,29	89,29	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	1011.1, Cytarabinum	156,00	168,48	178,59	178,59	C.14.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Daruph, tabl. powł., 111 mg	30 szt.	08594739302136	1059.0, Dazatynib	4200,00	4536,00	4808,16	4808,16	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Daruph, tabl. powł., 16 mg	60 szt.	08594739302143	1059.0, Dazatynib	1200,00	1296,00	1373,76	1373,76	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Daruph, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	08594739302259	1059.0, Dazatynib	3000,00	3240,00	3434,40	3434,40	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Daruph, tabl. powł., 63 mg	30 szt.	08594739302242	1059.0, Dazatynib	2400,00	2592,00	2747,52	2747,52	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Daruph, tabl. powł., 79 mg	30 szt.	08594739264151	1059.0, Dazatynib	3000,00	3240,00	3434,40	3434,40	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dasatinibum	Dasatinib Sandoz, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	07613421021856	1059.0, Dazatynib	2760,00	2980,80	3159,65	3159,65	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib Sandoz, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	07613421021863	1059.0, Dazatynib	3864,00	4173,12	4423,51	4423,51	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib Sandoz, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	07613421021825	1059.0, Dazatynib	1104,00	1192,32	1263,86	1263,86	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib Sandoz, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	07613421021832	1059.0, Dazatynib	2760,00	2980,80	3159,65	3159,65	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib Sandoz, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	07613421021849	1059.0, Dazatynib	2208,00	2384,64	2527,72	2527,72	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib SUN, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991472320	1059.0, Dazatynib	3250,00	3510,00	3720,60	3720,60	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dasatinibum	Dasatinib SUN, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	05909991472337	1059.0, Dazatynib	4550,00	4914,00	5208,84	5208,84	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib SUN, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909991472283	1059.0, Dazatynib	1300,00	1404,00	1488,24	1488,24	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib SUN, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	05909991472290	1059.0, Dazatynib	3250,00	3510,00	3720,60	3720,60	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib SUN, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991472313	1059.0, Dazatynib	2600,00	2808,00	2976,48	2976,48	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib Via-tris, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991419943	1059.0, Dazatynib	3510,00	3790,80	4018,25	4018,25	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib Via-tris, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	05909991419950	1059.0, Dazatynib	4914,00	5307,12	5625,55	5625,55	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dasatinibum	Dasatinib Viatris, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909991419790	1059.0, Dazatynib	1404,00	1516,32	1607,30	1607,30	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib Viatris, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	05909991419875	1059.0, Dazatynib	3510,00	3790,80	4018,25	4018,25	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Dasatinibum	Dasatinib Viatris, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991419929	1059.0, Dazatynib	2808,00	3032,64	3214,60	3214,60	<1>C.92.a.; <2>C.92.b.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	6,53	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	65,25	C.20.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	130,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	32,63	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	6,53	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	32,63	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	2025-01-01	3 lata	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	2025-01-01	3 lata	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	2025-01-01	3 lata	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	2025-01-01	3 lata	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	2022-03-01	3 lata	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	2023-01-01	3 lata	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	2022-07-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	2022-07-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	2022-07-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	2022-07-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	2022-05-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	2022-05-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	2023-03-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909991183325	2022-07-01	3 lata	1017.2, Fludarabinum p.o.	1439,00	1554,12
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	2022-07-01	3 lata	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	2022-07-01	3 lata	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	2025-01-01	3 lata	1027.0, Mercaptopurinum	38,00	41,04

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	2025-01-01	3 lata	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	2022-09-01	3 lata	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50
Nelarabinum	Atriance, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	07613421036027	2024-07-01	3 lata	1128.0, Nelarabina	1000,00	1080,00
Pegaspargasum	Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. proszku	00642621070989	2023-05-01	3 lata	1033.0, Pegaspargasum	6669,50	7203,06
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	<1>2023-11-01/<2><6>2025-01-01/<3><4><5>2024-04-01	<1><2>2 lata/<3><4><5>1 rok 9 miesięcy/<6>3 lata	1035.0, Rituximabum	959,00	1035,72
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	<1>2023-11-01/<2><6>2025-01-01/<3><4><5>2024-04-01	<1><2>2 lata/<3><4><5>1 rok 9 miesięcy/<6>3 lata	1035.0, Rituximabum	2397,50	2589,30
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	<1><2><3><4><5><6>2025-01-01	<1><2><3><4><5>2 lata/<6>3 lata	1035.0, Rituximabum	441,00	476,28
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	<1><2><3><4><5><6>2025-01-01	<1><2><3><4><5>2 lata/<6>3 lata	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40
Rituximabum	Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909991364908	2025-01-01	<1><2><3><4><5>2 lata/<6>3 lata	1035.0, Rituximabum	882,00	952,56

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Rituximabum	Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991336349	2025-01-01	<1><2><3><4><5>2 lata/<6>3 lata	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	05909990185214	2022-07-01	3 lata	1100.0, Tioguaninum	372,00	401,76
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	2022-07-01	3 lata	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	2022-07-01	3 lata	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 34. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C 91.0)” (załącznik B.65 do MZ 18/12/2024).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
I. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10: C91.0)		
W ramach części I programu lekowego chorym na ostrą białaczkę limfoblastyczną udostępnia się poniższe terapie: - w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL: <i>ponatynibem</i> (dorośli pacjenci z obecnością genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia), - od 2. lub kolejnej linii leczenia: <i>blinatumomabem</i> (dzieci i dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia), <i>inotuzumabem ozogamcyny</i> (dorośli pacjenci bez względu na obecność chromosomu Filadelfia), - w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD): <i>blinatumomabem</i> (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia), <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u>	1. Dawkowanie leków 1.1. ponatynib Zalecana dawka początkowa <i>ponatynibu</i> wynosi 45 mg podawana doustnie raz na dobę. U pacjenta nietolerującego uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL lub z opornością i współistniejącym podwyższonym ryzykiem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym można stosować dawkę 30 mg lub 15 mg podawaną doustnie raz na dobę. 1.2. blinatumomab 1.2.1. od 2. lub kolejnej linii leczenia Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a pomiędzy cyklami występuje 14-dniowy okres bez leczenia. Zalecana dobową dawką <i>blinatumomabu</i> jest ustalana według masy ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).	1. Badania przy kwalifikacji 1.1. Badania przy kwalifikacji do: terapii ponatynibem, terapii blinatumomabem od 2. lub kolejnej linii leczenia, lub terapii inotuzumabem ozogamcyny od 2. lub kolejnej linii leczenia: - morfologia krwi z rozmazem; - badanie cytologiczne szpiku; - dodatkowo w przypadku terapii <i>ponatynibem</i>: - oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), - oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, - oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi, - oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi, - oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi, - oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi, - oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi; - badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność genu <i>BCR-ABL*</i> we krwi lub szpiku lub badania cytogenetyczne. - dodatkowo w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> u dorosłych i dzieci:

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej; 2) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) zgoda pacjenta (dotyczy pacjentów w wieku rozrodczym) na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.	1) Pacjenci o masie ciała <45 kg: <u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest: – w dniach 1-7 w dawce 5 µg/m ² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 9 µg); – w dniach 8-28 w dawce 15 µg/m ² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg). W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia). <u>Cykl 2:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 15 µg/m ² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg). 2) Pacjenci o masie ciała ≥45 kg: <u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest: – w dniach 1-7 w dawce 9 µg/dobę w ciągłej infuzji; – w dniach 8-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji. W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia). <u>Cykl 2:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji. W przypadku dzieci do ukończenia 1. roku życia dawkowanie i podawanie leku zgodnie ze	a) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi, b) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu potwierdzenia obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD19, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku lub obecności komórek białaczkowych we krwi, c) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi; d) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: – badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego, lub – badania obrazowe OUN, e) dodatkowo w przypadku kwalifikacji dziecka - badanie próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10 ⁻⁴ w celu oceny mierzalnej choroby resztkowej; 5) dodatkowo w przypadku terapii <i>inotuzumabem ozogamicyną</i> : a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, d) oznaczenie APTT, e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), f) oznaczenie stężenia fibrynogenu,

1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii

1.2.1. ponatynib

- wiek 18 lat i powyżej;
- stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- udokumentowana obecność genu *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:
 - brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub całkowitej remisji cytogenetycznej po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzone

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

BLINCYTO® (blinatumomab)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
utrzymywanie się dodatniej mierzalnej choroby resztkowej w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję, pomimo stosowania <i>dazatynibu</i> , lub b) wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania <i>dazatynibu</i> , lub c) nietolerancja leczenia <i>dazatynibem</i> , uniemożliwiająca jego dalsze stosowanie, stwierdzona na dowolnym etapie leczenia, lub d) udokumentowana obecność mutacji T315I genu <i>BCR-ABL</i> , której wystąpienie stwierdzono na dowolnym etapie leczenia.	schematem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Lekczniczego w leczeniu dzieci od ukończonego 1. roku życia. 1.2.2. w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową Cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a po nim występuje 14-dniowy okres bez leczenia. <u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji. W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia). Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana zdarzeniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu.	g) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływową w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD22 w szpiku lub krwi, h) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu potwierdzenia obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD22, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku lub obecności komórek białaczkowych we krwi, i) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi,
1.2.2. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dzieci do ukończenia 1. roku życia 1) wiek do ukończenia 1. roku życia; 2) wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 3) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych; 4) stosowanie uprzednio co najmniej jednej linii leczenia; 5) wznowa lub brak molekularnej remisji choroby; 6) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu; 7) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy dzieci, u których wystąpiła wznowa i nie jest	1.3. inotuzumab ozogamycyny <i>Inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest dożylnie w infuzji trwającej 1 godzinę. 1) Pacjenci, u których planowane jest przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych Leczenie trwa do maksymalnie 3 cykli.	1.2. Badania przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową: 1) ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływową lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10 ⁻⁴ ; 2) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: a) badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego, lub b) badania obrazowe OUN.
2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia		
2.1. ponatynibem		
Badania wykonywane co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc, a następnie co 4 tygodnie:		

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych.	<u>Cykl 1:</u> <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w 3 dawkach podzielonych:	1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia);
1.2.3. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dzieci od ukończonego 1. roku życia	– w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m ² pc.,	2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
	– w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m ² pc., oraz	3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
1) wiek od ukończonego 1. roku życia do ukończenia 18. roku życia;	– w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m ² pc.,	4) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi;
2) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;	co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m ² pc./cykl.	5) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi;
3) brak obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia;	Cykl 1. powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi lub w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.	6) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi;
4) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych;	<u>Cykle 2 i 3:</u> <i>inotuzumab ozogamycyny</i> u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi podawany jest w każdym cyklu:	7) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi;
5) stosowanie uprzednio co najmniej jednej linii leczenia;	– w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m ² pc.,	8) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi;
6) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:	– w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m ² pc., oraz	Badania wskazane w pkt 5-8 wykonuje się tylko u chorych z wynikiem nieprawidłowym wynikiem.
a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję, niezależnie od linii leczenia, definiowany jako:	– w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m ² pc.,	2.2. blinatumomabem w terapii od 2. lub kolejnej linii leczenia
– odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5%	co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m ² pc./cykl.	Badanie wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia:
lub	U pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w każdym cyklu:	1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia).
– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,	– w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m ² pc.,	Leczenie prowadzone jest (zarówno w przypadku dzieci jak i dorosłych) w warunkach szpitalnych lub domowych.
lub	– w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m ² pc., oraz	2.3. inotuzumabem ozogamycyny
b) wznowa hematologiczna lub brak molekularnej remisji choroby (MRD>10 ⁻⁴) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia,		Badania wykonywane w czasie pierwszego cyklu co najmniej 1 raz w tygodniu, przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu, a następnie co najmniej 1 raz w tygodniu w czasie drugiego i kolejnych cyklach:
lub		1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia);
c) wznowa hematologiczna po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych,		2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
lub		3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
d) wznowa u dzieci, u których nie jest planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, lub e) wcześniejsze zakwalifikowanie do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7 dni, ale nie dłuższa niż 14 dni). W przypadku takiego pacjenta badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego; 7) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu; 8) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy dzieci, u których nastąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.	– w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m² pc./cykl. Cykl 2 i 3 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu. 2) Pacjenci, u których nie jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych Leczenie trwa do maksymalnie 6 cykli, jednakże w przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać leczenie po 3 cyklach. <u>Cykl 1: inotuzumab ozogamycyny</u> podawany jest w 3 dawkach podzielonych: – w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m² pc./cykl. Cykl 1. powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi lub w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności. <u>Cykle 2 i 3: inotuzumab ozogamycyny</u> u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi podawany jest w każdym cyklu:	2.4. blinatumomabem u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową Badanie wykonane po cyklu leczenia: 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia). Leczenie prowadzone jest warunkach szpitalnych lub domowych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia należy wykonać zgodnie z aktualnymi rekomendacjami. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. 3.1. ponatynibem Badania wykonywane co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, a następnie co 8-12 tygodni: 1) badanie cytogenetyczne lub badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność genu <i>BCR-ABL*</i> we krwi lub szpiku; 2) badanie cytologiczne szpiku. 3.2. blinatumomabem w terapii od 2. lub kolejnej linii leczenia Badania wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia:

1.2.4. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dorośli

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) brak obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia;
- 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych;

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia; 7) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków: a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję definiowany jako: – odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ - lub – obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną - lub – obecność pozaszpikowych ognisk choroby, lub b) wznowa hematologiczna definiowana jako: – odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ - lub – obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną - lub – obecność pozaszpikowych ognisk choroby, po okresie remisji, tj. stanu, w którym żaden w powyższych warunków nie był spełniony, lub c) wcześniejsze zakwalifikowanie do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7 dni, ale nie dłuższa niż 14 dni).	– w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m² pc./cykl. U pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w każdym cyklu: – w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m² pc./cykl. Cykl 2 i 3 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. każdego cyklu następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu. <u>Cykle 4-6: <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w każdym cyklu:</u> – w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m² pc./cykl. Cykle 4-6 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. każdego cyklu następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu.	1) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi; 2) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu oceny obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD19 (jeżeli były stwierdzone w badaniu przy kwalifikacji); 3) badania obrazowe pozaszpikowych ognisk choroby (jeżeli były stwierdzone w badaniu przy kwalifikacji). 3.3. inotuzumabem ozogamycyny Badania wykonywane po każdym cyklu leczenia: 1) badanie cytologiczne szpiku; 2) badania obrazowe pozaszpikowych lokalizacji nacieków białaczkowych, jeżeli przy kwalifikacji do leczenia <i>inotuzumabem ozogamycyny</i> stwierdzono pozaszpikowe nacieki i były one widoczne w badaniach obrazowych. 3.4. blinatumomabem u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową Badanie wykonane po cyklu leczenia: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10⁻⁴.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W przypadku takiego pacjenta badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego; 8) brak cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN); 9) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumoma-bem</i>) – nie dotyczy chorych, u których wystąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych.	2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz zmniejszania dawki leku zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	
1.2.5. inotuzumab ozogamycyny (2. lub kolejna linia leczenia) 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 4) ekspresja antygenu CD22> 1% na komórkach białaczkowych; 5) w przypadku pacjenta: a) z chromosomem Filadelfia: – brak całkowitej remisji po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji lub – wznowa hematologiczna po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji, b) bez chromosomu Filadelfia: – brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję		

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

lub

– wznowa hematologiczna choroby.

1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową:

1.3.1. blinatumomab- dorośli

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) brak obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia;
- 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;
- 6) stosowanie uprzednio co najmniej trzech schematów standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (przez schemat rozumie się 1-szy, 2-gi cykl leczenia indukującego, 1-szy, 2-gi, 3-ci cykl leczenia konsolidującego oraz cykle reindukujące według obowiązującego protokołu leczenia PALG);
- 7) całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$);
- 8) obecność mierzalnej choroby resztkowej lub jej nawrót (definiowane jako MRD $\geq 10^{-3}$, tj. MRD $\geq 0,1\%$ w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10^{-4});
- 9) brak uprzedniego przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych;

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

- 10) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu;
- 11) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy).

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:

- 1) *ponatynibem* – należy dążyć do wykonania możliwie szybko przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, a leczenie *ponatynibem* należy zakończyć przed przeszczepieniem. W przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby.
- 2) *blinatumomabem* od 2. lub kolejnej linii leczenia – można stosować maksymalnie dwa cykle leczenia, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. W momencie kwalifikacji do leczenia *blinatumomabem*, o ile nie było to wykonane wcześniej, należy zlecić badania zmierzające do identyfikacji

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
potencjalnego dawcy komórek krwiotwórczych (zgodnego w zakresie HLA rodzeństwa, dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego), w celu wykonania przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych po jednym lub dwóch cyklach leczenia <i>blinatumomabem</i> u chorego, który uzyskał: a) całkowitą remisję definiowaną jako spełnienie wszystkich następujących warunków: – odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%, – brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną, – brak pozaszpikowych ognisk choroby, lub b) całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) – w przypadku kwalifikacji chorego do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych; 3) <i>inotuzumabem ozogamycyny</i> – u chorego, u którego: a) jest planowane przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie trzy cykle leczenia, b) nie jest planowane przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie sześć cykli leczenia; 4) <i>blinatumomabem</i> u pacjenta w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową – można zastosować maksymalnie jeden cykl leczenia, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.		

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3. Kryteria wyłączenia z programu		
1) progresja choroby w trakcie leczenia;		
2) brak remisji:		
a) w przypadku terapii <i>ponatynibem</i> : brak całkowitej remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania <i>ponatynibu</i> u chorego, u którego stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie <i>dazatynibem</i> lub nawrót hematologiczny,		
b) w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> stosowanym od 2. lub kolejnej linii leczenia u dzieci: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia <i>blinatumomabem</i> , definiowany jako:		
– odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$		
lub		
– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,		
c) w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> stosowanym od 2. lub kolejnej linii leczenia u dorosłych: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia definiowany jako:		
– odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$		
lub		
– obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną		
lub		
– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,		
lub brak całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRI);		
d) w przypadku terapii <i>inotuzumabem ozogamycyny</i> : brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRI) po 3 cyklach leczenia;		

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, w tym: a) w przypadku stosowania <i>blinatumomabu</i> od 2. lub kolejnej linii leczenia – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni, b) w przypadku stosowania <i>blinatumomabu</i> u pacjenta w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 14 dni; 7) okres ciąży lub karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		

II. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ Z KOMÓREK B (ICD-10: C91.0) – Terapia CAR-T

W ramach części II. programu lekowego chorym na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem:

- 1) *tisagenlecleucelu* (pacjenci w wieku do 25 lat włącznie), albo

1. Dawkowanie leku

Schemat dawkowania *tisagenlecleucelu* oraz *breksukabtagenu autoleucel* zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tych substancji czynnych.

1. Badania

1.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;

BLINCYTO® (*blinatumomab*)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) <i>breksukabtagenu autoleucel</i> (pacjenci w wieku 26 lat i powyżej), <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 1. Kryteria kwalifikacji Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta. Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B; 2) nawrót choroby lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) przewidywany czas przeżycia pacjenta co najmniej 12 tygodni od momentu kwalifikacji do programu. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. <i>tisagenlecleucel</i> 1) wiek do 25 lat (włącznie); 2) stan sprawności ≥ 50 według skali Karnofsky'ego (wiek ≥ 16 lat) lub Lansky'ego (wiek < 16 lat); 3) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: a) drugi lub kolejny nawrót;	Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>. Przed podaniem <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i> zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tych produktów. <i>Tisagenlecleucel</i> oraz <i>breksukabtagen autoleucel</i> muszą być podawane w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptację MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi <i>tisagenlecleucel</i> lub <i>breksukabtagenem autoleucel</i>. 2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>.	2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 3) ocena funkcji wątroby, tj.: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 4) ocena funkcji nerek, tj.: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie klirensu kreatyniny; 5) ocena cytologiczna, cytometryczna wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych lub ocena molekularna aspiratu szpiku kostnego dokumentująca oporność lub nawrót choroby; 6) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach); 7) badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR); 8) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 9) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy); 10) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anty-HBc, anty-HBs – w przypadku dodatnich anty-HBc wykonać HBV DNA); 11) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anty-HCV); 12) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: a) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), b) oznaczenie APTT, c) oznaczenie INR, d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
lub b) nawrót po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 4 miesiącach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem <i>tisagenlecleucelu</i> , lub c) pierwotna oporność na leczenie definiowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) po 2 cyklach standardowej chemioterapii lub chemiooporność definiowana jako nieosiągnięcie CR po jednym cyklu leczenia reindukującego stosowanego w nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej, lub d) ostra białaczka limfoblastyczna z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI, lub e) brak kwalifikacji do allo-HSCT ze względu na choroby współistniejące, przeciwwskazania do leczenia kondycjonującego przed allo-HSCT, brak odpowiedniego dawcy lub wcześniejsze allo-HSCT; 4) prawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny powyżej 60 ml/min/1,73 m ² albo stężenie kreatyniny w surowicy w normie według wieku i płci); 5) aktywność aminotransferazy alaninowej ≤5 razy powyżej górnej granicy normy dla wieku; 6) stężenie bilirubiny <2,0 mg/dl; 7) funkcja skurczowa lewej komory ≥28% potwierdzona przez echokardiogram lub frakcja wyrzutowa lewej komory ≥45% potwierdzona za pomocą echokardiogramu.		e) oznaczenie stężenia D-dimerów; 13) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG; 14) elektrokardiografia (EKG); 15) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA. 1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>: 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) białka ostrej fazy: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny; 3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (jak w pkt 1.1.); 4) ocena funkcji nerek (jak w pkt 1.1.); 5) ocena funkcji wątroby (jak w pkt 1.1.); 6) ocena cytologiczna i cytometryczna (wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych) aspiratu szpiku lub nacieku pozaszpikowego bezpośrednio przed podaniem CAR-T (badanie można pominąć, jeśli od wykonania biopsji aspiracyjnej szpiku przy kwalifikacji do programu upłynęło mniej niż 3 tygodnie). 1.3. Badania w dniu następnym po podaniu <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: a) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), b) oznaczenie APTT,

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.2.2. breksukabtagenem autoleucl		
1) wiek 26 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 3) obecność w szpiku kostnym >5% blastów białaczkowych CD19+; 4) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: a) pierwotna oporność na leczenie definiowana jako brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu pierwszej linii, lub b) pierwszy nawrót choroby w przypadku remisji trwającej ≤12 miesięcy; lub c) drugi lub kolejny nawrót choroby; lub d) nawrót po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 100 dniach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem <i>breksukabtagenu autoleucl</i> , lub e) ostra białaczka limfoblastyczna z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI; 5) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii.		
2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T		
1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS; 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie stężenia fibrynogenu, d) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), f) oznaczenie APTT, g) oznaczenie INR, h) oznaczenie stężenia D-dimerów, (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);		
2. Określenie czasu leczenia w programie		

BLINCYTO® (blinatumomab) | w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie <i>tisagenlecleucelu</i> albo jedno podanie <i>breksukabtagenu autoleucel</i>). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T. 3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu: 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) okres ciąży lub karmienia piersią; 3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe; 4) zakażenie HIV; 5) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C; 6) współistnienie wrodzonych chorób genetycznych przebiegających z upośledzoną czynnością szpiku, takich jak niedokrwistość Fanconiego, zespół Kostmanna, zespół Schwachmana-Diamonda i innych; 7) przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w stopniu 2-4; 8) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków jak: a) cyklofosfamid i fludarabina albo cytarabina i etopozyd – w przypadku leczenia <i>tisagenlecleucelem</i>, b) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia <i>breksukabtagenem autoleucel</i>; 9) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc; 10) aktywna hemoliza; 11) aktywna koagulopatia;		3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz; 4) morfologia krwi obwodowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 7) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 9) oznaczenie stężenia elektrolitów. Badania wskazane w pkt 4-9 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania CAR-T, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia: 3.1. Badania wykonywane w pierwszym roku od podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i> co 1 miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie co 3 miesiące: 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
12) aktywna choroba autoimmunologiczna; 13) pierwotny niedobór odporności; 14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19); 15) jedynie w przypadku terapii <i>breksukabtagenem autoleu- cel</i> : a) izolowana pozaszpikowa wznowa ALL, lub b) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez ALL.		3.2. Badania wykonywane w pierwszym roku od podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleu- cel</i> co 3 miesiące: 1) ocena cytologiczna, cytometryczna lub molekularna aspiratu szpiku kostnego (w przypadku podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleu- cel</i>) lub nacieku pozaszpikowego (je- śli dotyczy w przypadku podania <i>tisagenlecleucelu</i>); 2) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przy- padkach); 3) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG (w celu ewentual- nego leczenia substytucyjnego immunoglobulinami zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla odpowiedniego leku). Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowie- dzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgod- nie z aktualnymi rekomendacjami.
4. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleu- cel</i> .		1. Monitorowanie programu – DOTYCZY KAŻDEJ Z CZĘŚCI PRO- GRAMU 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych do- tyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedsta- wianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdro- wia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów
z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych
linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego lub przez Zespół Koordynacyjny (jeśli dotyczy) dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) całkowita remisja (CR), b) całkowita remisja z obecnością mierzalnej choroby resztkowej (CR MRD+), c) całkowita remisja z ujemną mierzalną chorobą resztkową (CR MRD-), d) nawrót choroby (Rel), e) przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), f) całkowite przeżycie (OS); Zespół Koordynacyjny (w przypadku, gdy występuje, zgodnie z opisem wskazanym w odpowiedniej części programu) analizuje przekazane dane dotyczące ww. wskaźników skuteczności terapii i podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym (tj. w odpowiedniej części programu) na koniec każdego roku; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. *badania wykonywane wyłącznie w laboratoriach, które uzyskały certyfikat standaryzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez PALG (Polish Adult Leukemia Group) lub Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 35. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C 91.0)”.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
I. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10: C91.0)		
W ramach części I programu lekowego chorym na ostrą białaczkę limfoblastyczną udostępnia się poniższe terapie: 1) w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL: a) <i>ponatynibem</i> (dorośli pacjenci z obecnością genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia), 2) w pierwszej całkowitej remisji a) <i>blinatumomabem</i> (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia), 3) od 2. lub kolejnej linii leczenia: a) <i>blinatumomabem</i> (dzieci i dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia), b) <i>inotuzumabem ozogamycyny</i> (dorośli pacjenci bez względu na obecność chromosomu Filadelfia), 4) w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD): a) <i>blinatumomabem</i> (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia), <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u>	1. Dawkowanie leków 1.1. ponatynib Zalecana dawka początkowa <i>ponatynibu</i> wynosi 45 mg podawana doustnie raz na dobę. U pacjenta nietolerującego poprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL lub z opornością i współistniejącym podwyższonym ryzykiem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym można stosować dawkę 30 mg lub 15 mg podawaną doustnie raz na dobę. 1.2. blinatumomab 1.2.1. w pierwszej całkowitej remisji Blinatumomab jest podawany w 4 cyklach trwających po 28 dni w dawce 28ug/dobę w ciągłej infuzji. 1.2.2. od 2. lub kolejnej linii leczenia Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a pomiędzy cyklami występuje 14-dniowy okres bez leczenia. Zalecana dobową dawkę <i>blinatumomabu</i> jest ustalana według masy ciała pacjenta zgodnie z	1. Badania przy kwalifikacji 1.1. Badania przy kwalifikacji do: terapii ponatynibem, terapii blinatumomabem od 2. lub kolejnej linii leczenia, lub terapii inotuzumabem ozogamycyny od 2. lub kolejnej linii leczenia: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) badanie cytologiczne szpiku; 3) dodatkowo w przypadku terapii <i>ponatynibem</i>: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi, e) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi, f) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi, g) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi; h) badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność genu <i>BCR-ABL*</i> we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne. 4) dodatkowo w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> u dorosłych i dzieci:
1. Kryteria kwalifikacji		

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2 albo 1.3.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej; 2) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) zgoda pacjenta (dotyczy pacjentów w wieku rozrodczym) na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. ponatynib 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) udokumentowana obecność genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia (Ph+);	aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.). 1) Pacjenci o masie ciała <45 kg: <u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest: – w dniach 1-7 w dawce 5 µg/m² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 9 µg); – w dniach 8-28 w dawce 15 µg/m² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg). W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia). <u>Cykl 2:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 15 µg/m² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg). 2) Pacjenci o masie ciała ≥45 kg: <u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest: – w dniach 1-7 w dawce 9 µg/dobę w ciągłej infuzji; – w dniach 8-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji. W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).	a) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływową w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi, b) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu potwierdzenia obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD19, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku lub obecności komórek białaczkowych we krwi, c) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi; d) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: – badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego, - lub – badania obrazowe OUN, e) dodatkowo w przypadku kwalifikacji dziecka - badanie próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10⁻⁴ w celu oceny mierzalnej choroby resztkowej; 5) dodatkowo w przypadku terapii <i>inotuzumabem ozogamicyną</i>: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, d) oznaczenie APTT, e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), f) oznaczenie stężenia fibrynogenu,

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków: a) brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub całkowitej remisji cytogenetycznej po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzone utrzymywanie się dodatniej mierzalnej choroby resztkowej w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję, pomimo stosowania <i>dazatynibu</i>, lub b) wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania <i>dazatynibu</i>, lub c) nietolerancja leczenia <i>dazatynibem</i>, uniemożliwiająca jego dalsze stosowanie, stwierdzona na dowolnym etapie leczenia, lub d) udokumentowana obecność mutacji T315I genu <i>BCR-ABL</i>, której wystąpienie stwierdzono na dowolnym etapie leczenia. 1.2.2. blinatumomab (w pierwszej całkowitej remisji) – dorośli 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 4) brak obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia; 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu; 6) pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba	<u>Cykl 2:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji. W przypadku dzieci do ukończenia 1. roku życia dawkowanie i podawanie leku zgodnie ze schematem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu dzieci od ukończenia 1. roku życia. 1.2.3. w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową Cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a po nim występuje 14-dniowy okres bez leczenia. <u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji. W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia). Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana zdarzeniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu. 1.3. inotuzumab ozogamycyny	g) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD22 w szpiku lub krwi, h) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu potwierdzenia obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD22, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku lub obecności komórek białaczkowych we krwi, i) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi, 1.2. Badania przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji lub w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową: 1) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: a) badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego, lub b) badania obrazowe OUN. 2) dodatkowo w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> w <i>całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową</i>: ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10⁻⁴; 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 2.1. ponatynibem

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpitalnych (pikowych); 7) brak cech aktywnej, klinicznie znaczącej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu; 1.2.3. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dzieci do ukończenia 1. roku życia 1) wiek do ukończenia 1. roku życia; 2) wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 3) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych; 4) stosowanie uprzednio co najmniej jednej linii leczenia; 5) wznowa lub brak molekularnej remisji choroby; 6) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu; 7) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy dzieci, u których wystąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych. 1.2.4. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dzieci od ukończenia 1. roku życia 1) wiek od ukończenia 1. roku życia do ukończenia 18. roku życia;	<i>Inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest dożylnie w infuzji trwającej 1 godzinę. 1) Pacjenci, u których planowane jest przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych Leczenie trwa do maksymalnie 3 cykli. <u>Cykl 1:</u> <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w 3 dawkach podzielonych: – w dniu 1. w dawce $0,8\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$, – w dniu 8. w dawce $0,5\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$, oraz – w dniu 15. w dawce $0,5\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$, co odpowiada dawce całkowitej $1,8\text{ mg/m}^2\text{ pc./cykl}$. Cykl 1. powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi lub w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności. <u>Cykle 2 i 3:</u> <i>inotuzumab ozogamycyny</i> u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi podawany jest w każdym cyklu: – w dniu 1. w dawce $0,5\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$, – w dniu 8. w dawce $0,5\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$, oraz – w dniu 15. w dawce $0,5\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$, co odpowiada dawce całkowitej $1,5\text{ mg/m}^2\text{ pc./cykl}$.	Badania wykonywane co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc, a następnie co 4 tygodnie: 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi; 6) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi; 7) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi; 8) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi; Badania wskazane w pkt 5-8 wykonuje się tylko u chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem. 2.2. blinatumomabem (w pierwszej całkowitej remisji) Badanie wykonywane po każdym cyklu leczenia blinatumomabem: 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia). Leczenie prowadzone jest w warunkach szpitalnych lub domowych. 2.3. blinatumomabem w terapii od 2. lub kolejnej linii leczenia Badanie wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia: 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia). Leczenie prowadzone jest (zarówno w przypadku dzieci jak i dorosłych) w warunkach szpitalnych lub domowych.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 3) brak obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia; 4) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych; 5) stosowanie uprzednio co najmniej jednej linii leczenia; 6) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków: a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję, niezależnie od linii leczenia, definiowany jako: – odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ lub – obecność pozaszpikowych ognisk choroby, lub b) wznowa hematologiczna lub brak molekularnej remisji choroby ($MRD > 10^{-4}$) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, lub c) wznowa hematologiczna po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych, lub d) wznowa u dzieci, u których nie jest planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych, lub e) wcześniejsze zakwalifikowanie do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego	U pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRI <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w każdym cyklu: – w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m ² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m ² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m ² pc., co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m ² pc./cykl. Cykl 2 i 3 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu. 2) Pacjenci, u których nie jest planowane przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych Leczenie trwa do maksymalnie 6 cykli, jednakże w przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli CR lub CRI po 3 cyklach terapii, należy przerwać leczenie po 3 cyklach. <u>Cykl 1: <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w 3 dawkach podzielonych:</u> – w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m ² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m ² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m ² pc., co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m ² pc./cykl. Cykl 1. powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u	2.4. inotuzumabem ozogamycyny Badania wykonywane w czasie pierwszego cyklu co najmniej 1 raz w tygodniu, przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu, a następnie co najmniej 1 raz w tygodniu w czasie drugiego i kolejnych cykli: 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi. 2.5. blinatumomabem u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową Badanie wykonane po cyklu leczenia: 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia). Leczenie prowadzone jest w warunkach szpitalnych lub domowych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia należy wykonać zgodnie z aktualnymi rekomendacjami. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. 3.1. ponatynibem Badania wykonywane co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, a następnie co 8-12 tygodni:

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
(przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7 dni, ale nie dłuższa niż 14 dni). W przypadku takiego pacjenta badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego; 7) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu; 8) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy dzieci, u których nastąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych.	pacjenta wystąpi CR lub CRi lub w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności. <u>Cykle 2 i 3:</u> <i>inotuzumab ozogamycyny</i> u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi podawany jest w każdym cyklu: – w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m² pc./cykl. U pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w każdym cyklu: – w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m² pc./cykl. Cykl 2 i 3 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. każdego cyklu następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu. <u>Cykle 4-6:</u> <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w każdym cyklu: – w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz	1) badanie cytogenetyczne lub badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność genu <i>BCR-ABL*</i> we krwi lub szpiku; 2) badanie cytologiczne szpiku. 3.2. blinatumomabem (w pierwszej całkowitej remisji) Badanie wykonywane po drugim cyklu leczenia blinatumomabem: 1) ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10⁻⁴ 3.3. blinatumomabem w terapii od 2. lub kolejnej linii leczenia Badania wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia: 1) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi; 2) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu oceny obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD19 (jeżeli były stwierdzone w badaniu przy kwalifikacji); 3) badania obrazowe pozaszpikowych ognisk choroby (jeżeli były stwierdzone w badaniu przy kwalifikacji). 3.4. inotuzumabem ozogamycyny Badania wykonywane po każdym cyklu leczenia: 1) badanie cytologiczne szpiku;

1.2.5. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dorośli

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) brak obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia;
- 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych;
- 6) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia;
- 7) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:
 - a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję definiowany jako:
 - odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5%
 - lub

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
- obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną - lub - obecność pozaszpikowych ognisk choroby, - lub b) wznowa hematologiczna definiowana jako: - odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ - lub - obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną - lub - obecność pozaszpikowych ognisk choroby, po okresie remisji, tj. stanu, w którym żaden w powyższych warunków nie był spełniony, - lub c) wcześniejsze zakwalifikowanie do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7 dni, ale nie dłuższa niż 14 dni). W przypadku takiego pacjenta badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego; 8) brak cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN); 9) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy chorych, u których wystąpiła wznowa i nie	- w dniu 15. w dawce $0,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, co odpowiada dawce całkowitej $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./cykl.}$ - Cykle 4-6 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. każdego cyklu następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu. 2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz zmniejszania dawki leku zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	2) badania obrazowe pozaszpikowych lokalizacji nacieków białaczkowych, jeżeli przy kwalifikacji do leczenia <i>inotuzumabem</i> <i>ozogamycyny</i> stwierdzono pozaszpikowe nacieki i były one widoczne w badaniach obrazowych. 3.5. blinatumomabem u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową Badanie wykonane po cyklu leczenia: - morfologia krwi z rozmazem; - ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10^{-4}.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznym krwiotwórczym komórkom macierzystym.

1.2.6. inotuzumab ozogamycyny (2. lub kolejna linia leczenia)

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) ekspresja antygenu CD22> 1% na komórkach białaczkowych;
- 5) w przypadku pacjenta:
 - a) z chromosomem Filadelfia:
 - brak całkowitej remisji po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji
 - lub
 - wznowa hematologiczna po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji,
 - b) bez chromosomu Filadelfia:
 - brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję
 - lub
 - wznowa hematologiczna choroby.

1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową:

1.3.1. blinatumomab- dorośli

- 1) wiek 18 lat i powyżej;

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 4) brak obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia; 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu; 6) stosowanie uprzednio co najmniej trzech schematów standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (przez schemat rozumie się 1-szy, 2-gi cykl leczenia indukującego, 1-szy, 2-gi, 3-ci cykl leczenia konsolidującego oraz cykle reindukujące według obowiązującego protokołu leczenia PALG); 7) całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$); 8) obecność mierzalnej choroby resztkowej lub jej nawrót (definiowane jako MRD $\geq 10^{-3}$, tj. MRD $\geq 0,1\%$ w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10^{-4}); 9) brak uprzedniego przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 10) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu; 11) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy).		

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:

- 1) *ponatynibem* – należy dążyć do wykonania możliwie szybko przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, a leczenie *ponatynibem* należy zakończyć przed przeszczepieniem. W przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznego macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby.
- 2) *blinatumomabem* (w pierwszej całkowitej remisji) – można stosować maksymalnie 4 cykle leczenia w schemacie sekwencyjnym ze standardową chemioterapią:
2 cykle blinatumomabu następnie 3 cykle chemioterapii następnie 1 cykl blinatumomabu następnie 1 cykl chemioterapii następnie 1 cykl blinatumomabu, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- 3) *blinatumomabem* od 2. lub kolejnej linii leczenia – można stosować maksymalnie dwa cykle leczenia, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. W momencie kwalifikacji do leczenia *blinatumomabem*, o ile nie było to wykonane wcześniej, należy zlecić badania zmierzające do identyfikacji potencjalnego dawcy komórek krwiotwórczych (zgodnego w

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
zakresie HLA rodzeństwa, dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego), w celu wykonania przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych po jednym lub dwóch cyklach leczenia <i>blinatumomabem</i> u chorego, który uzyskał: a) całkowitą remisję definiowaną jako spełnienie wszystkich następujących warunków: – odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%, – brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną, – brak pozaszpikowych ognisk choroby, lub b) całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) – w przypadku kwalifikacji chorego do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) <i>inotuzumabem ozogamycyny</i> – u chorego, u którego: a) jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie trzy cykle leczenia, b) nie jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie sześć cykli leczenia; 5) <i>blinatumomabem</i> u pacjenta w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową – można zastosować maksymalnie jeden cykl leczenia, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.		

3. Kryteria wyłączenia z programu

BLINCYTO® (blinatumomab)	w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19
--------------------------	--

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) progresja choroby w trakcie leczenia; 2) brak remisji: a) w przypadku terapii <i>ponatynibem</i>: brak całkowitej remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania <i>ponatynibu</i> u chorego, u którego stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie <i>dazatynibem</i> lub nawrót hematologiczny, b) w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> stosowanym od 2. lub kolejnej linii leczenia u dzieci: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia <i>blinatumomabem</i>, definiowany jako: – odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ - lub – obecność pozaszpikowych ognisk choroby, c) w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> stosowanym od 2. lub kolejnej linii leczenia u dorosłych: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia definiowany jako: – odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ - lub – obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną - lub – obecność pozaszpikowych ognisk choroby, - lub brak całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRI); d) w przypadku terapii <i>inotuzumabem ozogamycyny</i>: brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRI) po 3 cyklach leczenia;		

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, w tym: a) w przypadku stosowania <i>blinatumomabu</i> od 2. lub kolejnej linii leczenia – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni, b) w przypadku stosowania <i>blinatumomabu</i> u pacjenta w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 14 dni; 7) okres ciąży lub karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		

II. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ Z KOMÓREK B (ICD-10: C91.0) – Terapia CAR-T

W ramach części II. programu lekowego chorym na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem:

- 1) *tisagenlecleucelu* (pacjenci w wieku do 25 lat włącznie), albo

1. Dawkowanie leku

Schemat dawkowania *tisagenlecleucelu* oraz *breksukabtagenu autoleucel* zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tych substancji czynnych.

1. Badania

1.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;

BLINCYTO® (*blinatumomab*)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) <i>breksukabtagenu autoleucel</i> (pacjenci w wieku 26 lat i powyżej), <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 1. Kryteria kwalifikacji Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta. Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B; 2) nawrót choroby lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) przewidywany czas przeżycia pacjenta co najmniej 12 tygodni od momentu kwalifikacji do programu. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. <i>tisagenlecleucel</i> 1) wiek do 25 lat (włącznie); 2) stan sprawności ≥ 50 według skali Karnofsky'ego (wiek ≥ 16 lat) lub Lansky'ego (wiek < 16 lat); 3) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: a) drugi lub kolejny nawrót;	Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>. Przed podaniem <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i> zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tych produktów. <i>Tisagenlecleucel</i> oraz <i>breksukabtagen autoleucel</i> muszą być podawane w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptację MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi <i>tisagenlecleucel</i> lub <i>breksukabtagenem autoleucel</i>. 2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>.	2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 3) ocena funkcji wątroby, tj.: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 4) ocena funkcji nerek, tj.: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie klirensu kreatyniny; 5) ocena cytologiczna, cytometryczna wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych lub ocena molekularna aspiratu szpiku kostnego dokumentująca oporność lub nawrót choroby; 6) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach); 7) badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR); 8) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 9) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy); 10) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anty-HBc, anty-HBs – w przypadku dodatnich anty-HBc wykonać HBV DNA); 11) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anty-HCV); 12) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: a) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), b) oznaczenie APTT, c) oznaczenie INR, d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
lub b) nawrót po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 4 miesiącach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem <i>tisagenlecleucelu</i> , lub c) pierwotna oporność na leczenie definiowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) po 2 cyklach standardowej chemioterapii lub chemiooporność definiowana jako nieosiągnięcie CR po jednym cyklu leczenia reindukującego stosowanego w nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej, lub d) ostra białaczka limfoblastyczna z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI, lub e) brak kwalifikacji do allo-HSCT ze względu na choroby współistniejące, przeciwwskazania do leczenia kondycjonującego przed allo-HSCT, brak odpowiedniego dawcy lub wcześniejsze allo-HSCT; 4) prawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny powyżej 60 ml/min/1,73 m ² albo stężenie kreatyniny w surowicy w normie według wieku i płci); 5) aktywność aminotransferazy alaninowej ≤5 razy powyżej górnej granicy normy dla wieku; 6) stężenie bilirubiny <2,0 mg/dl; 7) funkcja skurczowa lewej komory ≥28% potwierdzona przez echokardiogram lub frakcja wyrzutowa lewej komory ≥45% potwierdzona za pomocą echokardiogramu.		e) oznaczenie stężenia D-dimerów; 13) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG; 14) elektrokardiografia (EKG); 15) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA. 1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem tisagenlecleucelu albo breksukabtagenu autoleucel: 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) białka ostrej fazy: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny; 3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (jak w pkt 1.1.); 4) ocena funkcji nerek (jak w pkt 1.1.); 5) ocena funkcji wątroby (jak w pkt 1.1.); 6) ocena cytologiczna i cytometryczna (wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych) aspiratu szpiku lub nacieku pozaszpikowego bezpośrednio przed podaniem CAR-T (badanie można pominąć, jeśli od wykonania biopsji aspiracyjnej szpiku przy kwalifikacji do programu upłynęło mniej niż 3 tygodnie). 1.3. Badania w dniu następnym po podaniu tisagenlecleucelu albo breksukabtagenu autoleucel 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: a) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), b) oznaczenie APTT,

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.2.2. breksukabtagenem autoleucl		
1) wiek 26 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 3) obecność w szpiku kostnym >5% blastów białaczkowych CD19+; 4) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: a) pierwotna oporność na leczenie definiowana jako brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu pierwszej linii, lub b) pierwszy nawrót choroby w przypadku remisji trwającej ≤12 miesięcy; lub c) drugi lub kolejny nawrót choroby; lub d) nawrót po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 100 dniach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem <i>breksukabtagenu autoleucl</i> , lub e) ostra białaczka limfoblastyczna z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI; 5) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii.		
2. Określenie czasu leczenia w programie		
c) oznaczenie INR, d) oznaczenie stężenia fibrynogenu, 3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS): a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), d) oznaczenie stężenia D-dimerów.		
2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T		
1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS; 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie stężenia fibrynogenu, d) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), f) oznaczenie APTT, g) oznaczenie INR, h) oznaczenie stężenia D-dimerów, (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);		

BLINCYTO® (blinatumomab) | w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie <i>tisagenlecleucelu</i> albo jedno podanie <i>breksukabtagenu autoleucel</i>). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T. 3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu: 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) okres ciąży lub karmienia piersią; 3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe; 4) zakażenie HIV; 5) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C; 6) współistnienie wrodzonych chorób genetycznych przebiegających z upośledzoną czynnością szpiku, takich jak niedokrwistość Fanconiego, zespół Kostmanna, zespół Schwachmana-Diamonda i innych; 7) przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w stopniu 2-4; 8) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków jak: a) cyklofosfamid i fludarabina albo cytarabina i etopozyd – w przypadku leczenia <i>tisagenlecleucelem</i>, b) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia <i>breksukabtagenem autoleucel</i>; 9) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc; 10) aktywna hemoliza; 11) aktywna koagulopatia;		3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz; 4) morfologia krwi obwodowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 7) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 9) oznaczenie stężenia elektrolitów. Badania wskazane w pkt 4-9 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania CAR-T, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia: 3.1. Badania wykonywane w pierwszym roku od podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i> co 1 miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie co 3 miesiące: 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
12) aktywna choroba autoimmunologiczna; 13) pierwotny niedobór odporności; 14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19); 15) jedynie w przypadku terapii <i>breksukabtagenem autoleu- cel</i> : a) izolowana pozaszpikowa wznowa ALL, lub b) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez ALL.		3.2. Badania wykonywane w pierwszym roku od podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleu- cel</i> co 3 miesiące: 1) ocena cytologiczna, cytometryczna lub molekularna aspiratu szpiku kostnego (w przypadku podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleu- cel</i>) lub nacieku pozaszpikowego (jeśli dotyczy w przypadku podania <i>tisagenlecleucelu</i>); 2) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach); 3) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG (w celu ewentualnego leczenia substytucyjnego immunoglobulinami zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla odpowiedniego leku). Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.
4. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleu- cel</i> .		1. Monitorowanie programu – DOTYCZY KAŻDEJ Z CZĘŚCI PROGRAMU 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego lub przez Zespół Koordynacyjny (jeśli dotyczy) dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) całkowita remisja (CR), b) całkowita remisja z obecnością mierzalnej choroby resztkowej (CR MRD+), c) całkowita remisja z ujemną mierzalną chorobą resztkową (CR MRD-), d) nawrót choroby (Rel), e) przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), f) całkowite przeżycie (OS); Zespół Koordynacyjny (w przypadku, gdy występuje, zgodnie z opisem wskazanym w odpowiedniej części programu) analizuje przekazane dane dotyczące ww. wskaźników skuteczności terapii i podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym (tj. w odpowiedniej części programu) na koniec każdego roku; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. *badania wykonywane wyłącznie w laboratoriach, które uzyskały certyfikat standaryzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez PALG (Polish Adult Leukemia Group) lub Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

	2019	2020
Revenue	1,234,567	1,345,678
Operating expenses	876,543	987,654
Operating income	358,024	358,024
Non-operating income	12,345	12,345
Income before taxes	370,369	370,369
Income tax expense	148,148	148,148
Net income	222,221	222,221

Spis Tabel

Tabela 1. Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego oraz oceny zajęcia narządów limfatycznych i pozalimfatycznych według wytycznych <i>European Society of Medical Oncology (PTOK 2020)</i>	20
Tabela 2. Badania cytogenetyczne i molekularne niezbędne do ustalenia podtypu ALL z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi (<i>PTOK 2020</i>).	21
Tabela 3. Podtypy immunofenotypowe ostrych białaczek i chłoniaków limfoblastycznych (<i>Hołowiecki 2024a</i>).	22
Tabela 4. Klasyfikacja nowotworów z prekursorów limfocytów (białaczek/chłoniaków limfoblastycznych) wg WHO z 2022 r. (<i>Hołowiecki 2024</i>).	23
Tabela 5. Liczba zachorowań i współczynnik zachorowalności z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w 2022 r. (<i>KRN 2024</i>).	27
Tabela 6. Liczba zgonów i współczynnik śmiertelności z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w 2022 r. (<i>KRN 2024</i>).	27
Tabela 7. Obciążenie chorobowe związane z ostrą białaczką limfoblastyczną (<i>AOTMiT TLK 7/2021</i>).	29
Tabela 8. Średni, całkowity koszt terapii dorosłego pacjenta z R/R ALL Ph(-) w Belgii (<i>Maertens 2017</i>).	30
Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 (<i>ZUS 2024</i>).	30
Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 C91 (<i>ZUS 2024</i>).	31
Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane białaczką limfatyczną (<i>ZUS 2024</i>).	32
Tabela 12. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C91 (<i>ZUS 2024</i>).	33
Tabela 13. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach jednorodnych grup pacjentów z tytułu intensywnego leczenia ostrych białaczek > 17 r.ż. (S01) (<i>NFZ 2024</i>).	33
Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (S22) (<i>NFZ 2024</i>).	34
Tabela 15. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) (<i>NFZ 2024</i>).	35
Tabela 16. Fazy leczenia ALL (<i>Hołowiecki 2024a, Hołowiecki 2024</i>).	36
Tabela 17. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.	41
Tabela 18. Opis ocenianej interwencji – BLINCYTO (blinatumomab).	54
Tabela 19. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.	68
Tabela 20. Zestawienie kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.	69
Tabela 21. Oszacowanie rocznej liczby zachorowań na ALL w Polsce w latach 2026-2029.	72
Tabela 22. Oszacowanie rocznej liczby chorych na ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B.	73
Tabela 23. Oszacowanie rocznej liczby chorych na ALL bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu C19.	73
Tabela 24. Oszacowanie rocznej liczby chorych na ALL bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu C19.	73

Tabela 25. Oszacowanie populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia Blin+CHT.	74
Tabela 26. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego BLINCYTO w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych chorych na Ph- CD19+ BCP ALL.....	76
Tabela 27. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	81
Tabela 28. Kryteria PICOS.	83
Tabela 29. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.	88
Tabela 30. Faza konsolidacji u chorych na ALL Ph– w wieku do 55 lat wg protokołu PALG ALL7 (<i>PALG ALL7</i>).	90
Tabela 31. Faza konsolidacji u chorych na ALL Ph– w wieku do 55 lat wg protokołu PALG ALL7 (<i>PALG ALL7</i>).	91
Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu ALL w ramach programu lekowego „ <i>Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C 91.0)</i> ” (załącznik B.65 do MZ 18/12/2024).	94
Tabela 33. Leki refundowane w Polsce w leczeniu ALL w ramach katalogu chemioterapii (<i>MZ 18/12/2024</i>).	95
Tabela 34. Aktualnie obowiązujący program lekowy „ <i>Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C 91.0)</i> ” (załącznik B.65 do MZ 18/12/2024).	112
Tabela 35. Wnioskowany program lekowy „ <i>Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C 91.0)</i> ”.	131

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w latach 2012-2022 r. (*KRN 2024*)....27

Wykres 2. Liczba zachorowań i zgonów z powodu rozpoznania ICD-10 C91 w 2022 r. w podziale na grupy

wiekowe (*KRN 2024*).28

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 939/2020** AOTMiT. Sprycel, (dasatynib) we wskazaniu: wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Nr: OT.422.130.2020. Data ukończenia: 29.10.2020.
- AOTMiT TLK 7/2021** Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: W leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Data ukończenia: 26.08.2021.
Dostępne online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RA-PORTY/Raport_TLK_1210.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- CADTH 2024** CADTH. Blinatumomab (BLINCYTO). Project Number: PC0365-001. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/blinatumomab-1>
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- CADTH 2024a** CADTH. Blinatumomab (BLINCYTO). Project Number: PC0365-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/blinatumomab-0>
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Chiaretti 2013** Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, Valsecchi MG, Elia L, Testi AM, Mancini F, Conter V, te Kronnie G, Ferrara F, Di Raimondo F, Tedeschi A, Fioritoni G, Fabbiano F, Meloni G, Specchia G, Pizzolo G, Mandelli F, Guarini A, Basso G, Biondi A, Foà R. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):1702-10. doi: 10.3324/haematol.2012.080432.
- ChPL BLINCYTO 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego BLINCYTO z dnia 12.02.2025 r. – EMEA/H/C/003731/II/0056. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1047.htm> (opublikowano również na portalu EMA w dniu 10.02.2025 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>).
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- ELN 2024** Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, Foà R, Giebel S, Hoelzer D, Hunault M, Marks DI, Martinelli G, Ottmann O, Rijneveld A, Rousselot P, Ribera J, Bassan R. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024 May 9;143(19):1891-1902. doi: 10.1182/blood.2023020794.
- ELN 2024a** Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, Foà R, Giebel S, Hoelzer D, Hunault M, Marks DI, Martinelli G, Ottmann O, Rijneveld A, Rousselot P, Ribera

- J, Bassan R. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024 May 9;143(19):1903-1930. doi: 10.1182/blood.2023023568.
- EPAR BLINCYTO 2025** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Blincyto International non-proprietary name: Blinatumomab Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0056. 12 December 2024. EMA/50257/2025. **First published:** 10/02/2025
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- ESMO 2016** Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82. doi: 10.1093/annonc/mdw025
- ESMO 2024** Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, Roddie C, Ribera JM, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Oncol*. 2024 Jan;35(1):15-28. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.3112.
- EU/3/09/650** Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 30 April 2014. MA/COMP/364669/2009 Rev.2. Dostępne online: Public summary of opinion on orphan designation Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia
Data ostatniego dostępu 24.01.2025 r.)
- Fardell 2017** Fardell JE, Vetsch J, Trahair T, Mateos MK, Grootenhuys MA, Touyz LM, Marshall GM, Wakefield CE. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Sep;64(9). doi: 10.1002/pbc.26489.
- FDA BLINCYTO 2014** FDA. BLINCYTO. BLA ACCELERATED APPROVAL. 12/03/2014. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/125557Orig1s000ltr.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- FDA BLINCYTO 2024** FDA. BLINCYTO. SUPPLEMENT APPROVAL. 06/14/2024. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2024/125557Orig1s028Correctedltr.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Fielding 2007** Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, Durrant IJ, Luger SM, Marks DI, Franklin IM, McMillan AK, Tallman MS, Rowe JM, Goldstone AH; Medical Research Council of the United Kingdom Adult ALL Working Party; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007 Feb 1;109(3):944-50. doi: 10.1182/blood-2006-05-018192.
- Gökbuget 2012** Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Hüttmann A, Kobbe G, Kreuzer KA, Leimer L, Reichle A, Schaich M, Schwartz S, Serve H, Starck M, Stelljes M, Stuhlmann R, Viardot A, Wendelin K, Freund M, Hoelzer D; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012 Sep 6;120(10):2032-41. doi: 10.1182/blood-2011-12-399287.

- Gökbüget 2018a** Gökbüget N., Hauswirth A., Kneba M., et al, Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Dostęp online pod adresem: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@view/html/index.html>
- GUS 2024** Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2023-2060. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2023-2060,11,1.html>. Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- HAS 2024** HAS. BLINCYTO (blinatumomab) - Leucémie aiguë lymphoblastique. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 20 sept. 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3542801/fr/BLINCYTO-blinatumomab-leucemie-aigue-lymphoblastique Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Holowiecki 2024a** Hołowiecki J. Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne. Interna Szczeklika – Duży Podręcznik. Data weryfikacji: 3 czerwca 2024 r.
- Hołowiecki 2024** Hołowiecki J. Ostre białaczki limfoblastyczne. Interna – Mały Podręcznik. Data aktualizacji: 15 lipca 2024. Data weryfikacji: 15 lipca 2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.3>. Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Hu 2022** Hu Y, Zhang X, Zhang A, Hou Y, Liu Y, Li Q, Wang Y, Yu Y, Hou M, Peng J, Yang X, Xu S. Global burden and attributable risk factors of acute lymphoblastic leukemia in 204 countries and territories in 1990-2019: Estimation based on Global Burden of Disease Study 2019. *Hematol Oncol*. 2022 Feb;40(1):92-104. doi: 10.1002/hon.2936. Dostępne online pod adresem: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hon.2936> Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/> Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2024-01 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en> Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- KE BLINCYTO 2025** KOMISJA EUROPEJSKA. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 23.1.2025 r. w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego decyzją C(2018)3953(final) dla "BLINCYTO - Blinatumomab", sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Bruksela, dnia 23.1.2025 C(2025)636 (final). Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250123165165/dec_165165_pl.pdf Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Krawczyk-Kuliś 2010** Krawczyk-Kuliś M, Kyrzcz-Krzemień S. Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, nr 3, s. 395-402.
- Krawczyk-Kuliś 2011** Krawczyk-Kuliś M, Kyrzcz-Krzemień S. Ostra białaczka limfoblastyczna - postępy w diagnostyce i leczeniu u dorosłych. *Postępy Nauk Medycznych* 2011, t. XXIV, nr 7, 585-591
- KRN 2024** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>. Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.

- Lantz 2024** Lantz J, Pham N, Jones C, Reed D, El Chaer F, Keng M. Blinatumomab in Practice. *Curr Hematol Malig Rep*. 2024 Feb;19(1):1-8. doi: 10.1007/s11899-023-00714-7.
- Lech-Marańda 2024** Lech-Marańda E, Czyż A, Giebel S, Gil L, Hus I, Podolak-Dawidziak M, Sacha T, Wierzbowska A, Wróbel T, Zaucha JM, Giannopoulos K. Priorytety refundacyjne w hematologii – co udało się zrealizować w 2024 roku, a co jeszcze przed nami? *Hematologia – Edukacja*. Online first. Opublikowany online: 2024-12-3. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/hematologia_edukacja/article/view/104084
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Litzow 2024** Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, Racevskis J, Lazarus HM, Rowe JM, Arber DA, Wieduwilt MJ, Liedtke M, Bergeron J, Wood BL, Zhao Y, Wu G, Chang TC, Zhang W, Pratz KW, Dinner SN, Frey N, Gore SD, Bhatnagar B, Atallah EL, Uy GL, Jeyakumar D, Lin TL, Willman CL, DeAngelo DJ, Patel SB, Elliott MA, Advani AS, Tzachanis D, Vachhani P, Bhawe RR, Sharon E, Little RF, Erba HP, Stone RM, Luger SM, Mullighan CG, Tallman MS. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 2024; 391(4):320-333. DOI:10.1056/NEJMoa2312948
- Moorman 2007** Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, Vance GH, Cherry AM, Higgins RR, Fielding AK, Foroni L, Paietta E, Tallman MS, Litzow MR, Wier-nik PH, Rowe JM, Goldstone AH, Dewald GW; Adult Leukaemia Working Party, Medical Re-search Council/National Cancer Research Institute. Karyotype is an independent prognos-tic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3189-97. doi: 10.1182/blood-2006-10-051912.
- Moorman 2010** Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):206-14. doi: 10.1182/blood-2009-07-232124. Epub 2009 Nov 6. Erratum in: *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):1017.
- MZ 18/12/2024** Obwieszczenie z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środ-ków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r.
Sprostowanie do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wy-kazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywienio-wego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. opublikowane 30.12.2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wy-magań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i usta-lenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spo-żywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 3.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 3.2024 — December 20, 2024.
- NCI 2018** NCI (National Cancer Institute), Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment – Health Professional Version (PDQ®), updated March 22, 2018. Dostęp online pod adresem: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page2>
- NCI 2019** National Cancer Institute. Adult acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ) - Health professional version. Updated: March 28, 2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r..

- NFZ 78/2024/DGL** Zarządzenie nr 78/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 sierpnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostępne online pod adresem: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43344/Zarzadzenie-78_2024_DGL
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- NICE 2024** NICE. Blinatumomab with chemotherapy for consolidation treatment of Philadelphia-chromosome-negative CD19-positive B-precursor acute lymphoblastic leukaemia with no measurable residual disease [ID6405]. In development [GID-TA11571]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11571>
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- NICE 2024a** NICE. Blinatumomab with chemotherapy for consolidation treatment of Philadelphia-chromosome-negative CD19-positive B-precursor acute lymphoblastic leukaemia with no measurable residual disease TS ID 11991. Awaiting development [GID-TA11518]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11518>
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Oriol 2010** Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, Bethencourt C, Moscardó F, Bueno J, Grande C, del Potro E, Guardia R, Brunet S, Bergua J, Bernal T, Moreno MJ, Calvo C, Bastida P, Feliu E, Ribera JM; Programa Español de Tratamiento en Hematología Group. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010 Apr;95(4):589-96. doi: 10.3324/haematol.2009.014274.
- PALG ALL7** Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych. PALG ALL7. Gliwice, 03.07.2018r. ver. 1.2019. Dostępne online pod adresem: https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7_v_2019-03-10.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- PTOK 2020** Czyż A, Giebel S. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.4.%20Ostra_bialaczka_limfoblastyczna_i_chloniaki_limfoblastyczne_200520.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Puckett 2023** Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. [Updated 2023 Aug 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Seferyńska 2014** Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 2014, tom 5, nr 2, 162–172.
- Thomas 2004** Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, Kovacovics T, Delannoy A, Fegueux N, Fenaux P, Stamatoullas A, Vernant JP, Tournilhac O, Buzyn A, Reman O, Charrin C, Boucheix C, Gabert J, Lhéritier V, Fiere D. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 15;22(20):4075-86. doi: 10.1200/JCO.2004.10.050.
- Westbrook 1992** Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, Dodge RK, Larson RA, Davey F, Wurster-Hill DH, Sobol RE, Schiffer C, Bloomfield CD. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in

adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood*. 1992 Dec 15;80(12):2983-90.

Yi 2020

Yi M, Zhou L, Li A, Luo S, Wu K. Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 16;12(22):22869-22891. doi: 10.18632/aging.103982.

Yoon 2024

Yoon JH, Lee S. Diagnostic and therapeutic advances in adults with acute lymphoblastic leukemia in the era of gene analysis and targeted immunotherapy. *Korean J Intern Med*. 2024 Jan;39(1):34-56. doi: 10.3904/kjim.2023.407.

ZUS 2024

Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>

Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.