

Kymriah® (tisagenlecleucel)
w leczeniu dzieci, młodzieży
i młodych dorosłych w wieku
do 25 lat włącznie, z ostrą
białaczką limfoblastyczną (ALL)
z komórek B, oporną na leczenie,
która znajduje się w fazie nawrotu
po transplantacji lub w fazie
drugiego bądź kolejnego nawrotu
– analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

SPIS TREŚCI

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	5
Indeks skrótów	6
1. Cel i metodyka	8
2. Problem zdrowotny	9
2.1. Wnioskowane wskazanie	9
2.2. Definicje	9
2.3. Etiologia i patogenezę	10
2.4. Rozpoznanie	11
2.5. Obraz kliniczny	13
2.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	14
2.7. Jakość życia pacjentów z ALL	16
3. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego	19
3.1. Nowo zdiagnozowana ALL u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych	19
3.2. Oporność oraz nawroty ostrej białaczki limfoblastycznej	29
3.2.1. Przyczyny niepowodzeń chemioterapii	29
3.2.2. Oporność na cytostatyki	29
3.2.3. Nawroty w ALL	30
3.2.4. Minimalna choroba resztkowa - znaczenie	30
3.2.5. Zasady klasyfikacji grup rokowniczych w ALL	31
3.2.6. Rozpoznanie nawrotu pALL	32
3.2.7. Oporność lub nawrót ALL	33
3.2.7.1. Leczenie za pomocą radioterapii	33
3.2.7.2. Monitorowanie leczenia — badania diagnostyczne	33
3.2.7.3. Zalecane postępowanie terapeutyczne w przypadku braku reakcji na leczenie	33
3.2.7.4. Wytyczne dotyczące leczenia oporności/nawrotów ALL	34
3.3. Analiza wyników leczenia i rokowania pacjentów z nowo zdiagnozowaną i oporną/nawrotową ALL	39
3.3.1. Nowo zdiagnozowana ALL	39
3.3.2. Oporna/nawrotowa ALL	40
4. Populacja docelowa	42
5. CAR-T	44
5.1. Opis technologii CAR-T	44
5.1.1. Kymriah® (tisagenlecleucel)	44
5.1.2. Wytyczne stosowania CAR-T w ALL	48
6. Interwencja	50

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

6.1.	Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	50
6.1.1.	Substancja czynna i mechanizm działania.....	51
6.1.1.1.	Właściwości farmakodynamiczne.....	51
6.1.1.2.	Mechanizm działania	51
6.1.2.	Wskazanie do stosowania.....	51
6.1.3.	Dawkowanie i sposób podania	51
6.1.3.1.	Dawkowanie	52
6.1.3.2.	Kondycjonowanie przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna).....	52
6.1.3.3.	Premedykacja	52
6.1.3.4.	Ocena kliniczna przed infuzją.....	52
6.1.3.5.	Monitorowanie pacjenta po infuzji	53
6.1.3.6.	Szczególne populacje pacjentów	53
6.1.3.7.	Sposób podawania	53
6.1.4.	Przeciwwskazania.....	54
6.1.5.	Rejestracja ocenianej interwencji	54
6.1.6.	Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	55
6.1.7.	Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	56
7.	Komparatory	57
7.1.	Wybór i opis interwencji opcjonalnych.....	57
7.2.	Blinatumomab - informacje o rejestracji.....	59
7.2.1.	Substancja czynna i mechanizm działania.....	60
	Właściwości farmakodynamiczne.....	60
	Mechanizm działania.....	60
7.2.2.	Wskazania do stosowania.....	60
7.2.3.	Dawkowanie i sposób podania	61
	Dawkowanie.....	61
	Premedykacja	61
	Szczególne grupy pacjentów	62
	Sposób podawania.....	62
7.2.4.	Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania.....	62
7.2.5.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	65
7.2.6.	Przeciwwskazania.....	65
8.	Efekty zdrowotne	66
9.	Rodzaj i jakość dowodów	68
10.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	69
11.	Załączniki	71
12.	Piśmiennictwo	77

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

13. Spis tabel i rysunków 82

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koncepcja analizy • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: kwiecień 2020 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Novartis Polska sp. z o.o.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

INDEKS SKRÓTÓW

AICD	Śmierć komórkowa wywołana aktywacją (ang. <i>activation induced cell death</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEC	Protokół klofarabina/etopozyd/cyklofosamid (anf. <i>clofarabine/etoposide/cyclophosphamid</i>)
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
COG	Children’s Oncology Group
CRS	Zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrom</i>)
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	A amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HSCT	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
LBL	Chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>)
MHC	Główny układ zgodności tkankowej (ang. <i>major histocompatibility complex</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pB-ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ang. <i>precursor B ALL</i>)
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PBCRN	Pan Birmingham Cancer Research Network
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PMBC	Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood mononuclear cells</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
r/r ALL	Oporna/nawrotowa ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>refractory/relapsed ALL</i>)
SICRH	St. Jude Children's Research Hospital
TCR	Receptor znajdujący się na limfocycie T (ang. <i>T cell receptor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o refundację produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożyłnej infuzji, wskazanego w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu [1]. Wnioskowana terapia genowa oparta jest na modyfikacji genetycznej limfocytów T pobranych od pacjenta przez dodanie nowego genu zawierającego chimeryczne receptory antygenowe (CAR) skierowane przeciwko antygenom CD19 znajdujących się na limfocytach B (autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19). Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, a w szczególności ALL z komórek B, u pacjentów u których wystąpiła oporność, nawrót po przeszczepie lub wystąpił u nich drugi i kolejny nawrót choroby, a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania ocenianej technologii Kymriah® (tisagenlecleucel). Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, rodzaj włączanych badań).

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Kymriah®, dla którego zostaną opracowane analizy HTA, miałby być finansowany w ramach programu lekowego, w populacji dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. Szczegółowy projekt opisu programu lekowego przedstawiono w [Załącznik 1]. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane w Polsce wskazanie do stosowania produktu leczniczego Kymriah® [1].

2.2. Definicje

ICD-10: 91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) i chłoniaki limfoblastyczne (ang. *lymphoblastic lymphoma*, LBL) są określane, jako nowotwory z komórek prekursorowych limfocytów („nowotwory z progenitorów układu limfocytowego”) [6]. Według klasyfikacji ICD-10 ALL określona jest kodem 91.0, a LBL kodem 83.5. Białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii komórek B stanowią ok. 75% przypadków ALL (ostre białaczki limfoblastyczne), a białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii T/NK to ok. 25% przypadków ALL [9].

Częstość występowania ALL z linii komórek B i komórek T zmienia się wraz z wiekiem [Tabela 1].

Tabela 1. Częstość występowania ALL z linii komórek B lub komórek T w zależności od wieku [9]

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

Zgodnie z klasyfikacją nowotworów z prekursorów limfocytów wg WHO 2016 [59, 60] wyróżnia się:

- Ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki z prekursorów komórek T;
- Ostre białaczki i chłoniaki z prekursorów linii T:
 - ALL pre T (CD3 w cytoplazmie, CD7+);
 - ALL T komórkowa (CD3, CD7+);
- Ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki z prekursorów komórek B:
 - Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B, NOS;
 - Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi;
 - Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B z t(9; 22)(q34.1; q11.2); BCR/ABL1;
 - Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B z t(v; 11q23.3); rearanżacja KMT2A;
 - Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B z t(12; 21)(q13.2; q22.1) ETV6RUNX1;

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

- Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B z hiperdiploidią;
- Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B z hipodiploidią;
- Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B z t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH;
- Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B z T(1;10)(Q23;P13.3);TCF3-PBX1;
- Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B, BCR-ABL1;
- Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniaki z prekursorów komórek B z iAMP21.

Podstawą tej klasyfikacji jest wyróżnienie podtypów nowotworów o zdefiniowanym ryzyku genetycznym. ALL jest białaczkową postacią chłoniaka limfoblastycznego, a nazwy białaczka używa się wówczas, gdy stwierdza się naciek limfoblastów w szpiku kostnym wynosi powyżej 20% [7].

ALL/LBL cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Możemy wyróżnić ALL z linii limfocytów B i T. W ramach każdej z podgrup wyróżnione są podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych. Istotne jest rozróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji (9; 22), zwanej chromosomem Philadelphia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL i pozostałych podtypów określanych jako ALL Ph(-) [7].

2.3. Etiologia i patogeneza

Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania ALL/LBL u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycję genetyczną tej choroby, jednak jej etiologia jest nieznaną. Patogenetyczną przyczyną rozwoju ALL są mutacje powstających we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej, czyli limfoblastów. Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja, co z czasem prowadzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. Miejscem dojrzewania limfocytów T jest grasica, która w związku z tym może być punktem wyjścia nowotworu. W początkowej fazie choroby często stwierdza się w tym przypadku zajęcie śródpiersia [6]. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie decyduje tu o obrazie klinicznym.

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

Jak podkreślają najnowsze badania, różnice w ALL u dorosłych i dzieci, mogą mieć złożone podłoże zależne od etiologii choroby. Zgodnie z paradygmatem „2 uderzeń” (ang. *two-hit*) Knudsona, aby doszło do rozwoju nowotworu, niezbędne są dwa genetyczne zdarzenia, dlatego sugeruje się 2 różne podtypy tej samej choroby. Przypuszcza się, że w dziecięcej ALL pierwsza mutacja zachodzi w bardziej dojrzałych limfoidalnych ukierunkowanych komórkach progenitorowych, podczas gdy w ALL u dorosłych pierwsza mutacja zachodzi w multipotencjalnej komórce macierzystej [9].

Stopnie udokumentowania czynników ryzyka są następujące [11]:

- Ogólnie akceptowane
 - Płeć męska;
 - Wiek (2–5 lat);
 - Dobry stan ekonomiczny;
 - Rasa (biała i czarna);
 - Ekspozycja na promieniowanie in utero;

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

- Lecznicze napromieniowanie;
 - Zespół Downa;
 - Neurofibromatoza typ I;
 - Zespół Blooma;
 - Zespół Schwachmana;
 - Ataxia telangiectasia;
- Podejrzane
 - Wysoka masa urodzeniowa;
 - Poronienia u matki w wywiadzie;
- Dowody ograniczone
 - Palenie tytoniu przed ciążą;
 - Ekspozycja rodziców na węglowodory;
 - Dieta witaminą K u noworodków;
 - Spożywanie alkoholu przez matkę w czasie ciąży;
 - Pole elektryczne i magnetyczne;
 - Leczenie chloramfenikolem;
- Prawdopodobnie bez znaczenia
 - Ultradźwięki
 - Kontakt z radonem.

2.4. Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest wykazanie obecności nacieku limfoblastów w szpiku i krwi (ALL). Ponieważ ocena cytologiczna krwi i szpiku nie pozwala na jednoznaczne określenie pochodzenia komórek blastycznych, konieczne jest potwierdzenie za pomocą badania immunofenotypowego z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Badanie cytometryczne umożliwia ponadto określenie podtypu immunologicznego choroby oraz identyfikację aberrantnych fenotypów służących do monitorowania stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w toku leczenia. Badania cytogenetyczne i molekularne służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph(+). Wykrycie transkryptu BCR-ABL oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*) pozwalają na monitorowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD). Pomimo mnogości podtypów, praktyczne znaczenie mają jedynie 3 podtypy ALL: z prekursorów linii B-komórkowej, z dojrzałych komórek B oraz T-komórkowa ALL [9].

Według aktualnie obowiązujących kryteriów diagnostycznych do ustalenia rozpoznania ALL u dorosłych zgodnie z klasyfikacją WHO 2016 niezbędne są: diagnostyka cytomorfologiczna, badanie fenotypu komórek białaczkowych metodą cytometrii przepływowej, ocena kariogramu, badanie aberracji genowych metodami biologii molekularnej [19, 20].

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi do ustalenia rozpoznania ALL/LBL wykorzystuje się następujące badania pomocnicze:

- **badania krwi obwodowej**, które umożliwiają stwierdzenie niedokrwistości, małopłytkowości oraz granulocytopenii przy ogólnej leukocytozie, która może być prawidłowa, obniżona lub też znacznie podwyższona; dla podtypów wywodzących się z linii T zmienna jest bardzo duża i szybko narastająca leukocytoza [10]

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

- **badania szpiku**, które stanowią podstawę wstępnego rozpoznania białaczki - badanie cytologiczne wykazuje przewagę jednego typu komórek blastycznych przy równoczesnej regresji linii erytropetycznej i megakariopoetycznej;
- **badanie immunofenotypu** komórek krwi lub szpiku, które ma znaczenie rozstrzygające, gdyż limfoblasty białaczkowe mogą być trudne do odróżnienia od komórek nisko zróżnicowanych białaczek z innych linii i stanowi podstawę określenia podtypu immunofenotypowego, który jest niezbędny do określenia wyboru leczenia i rokowania. W praktyce do rozpoznania wymagana jest obecność w cytoplazmie lub błonie komórkowej co najmniej 2 antygenów specyficznych liniowo [7]. Przeprowadza się je z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Badanie cytometryczne umożliwia ponadto określenie podtypu immunologicznego choroby oraz identyfikację aberrantnych fenotypów służących do monitorowania stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w toku leczenia [6];
- **badania cytogenetyczne i molekularne** służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph(+), z obecnością translokacji (9;22), zwanej chromosomem Filadelfia (Ph+) [6]. ALL z translokacją między chromosomami 9 i 22, czyli z chromosomem Ph stanowi 20-30% przypadków chorych na ALL i jest częstsza w postaci *common* ALL i u osób starszych (do 50%). Jest to postać o najwyższym stopniu ryzyka [7]. Wykrycie transkryptu BCR-ABL oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego (TCR, T-cell receptor) pozwalają na monitorowanie MRD [6]. U większości chorych (50-70% przypadków) występują zaburzenia kariotypu w postaci zmian ilości chromosomów i ich zmian strukturalnych (translokacje, inwersje i delecje). Powtarzające się zmiany cytogenetyczne i molekularne stały się podstawą do klasyfikacji WHO, która zawiera postaci białaczek z nazwą odpowiadającą zmianie cytogenetycznej. Inne zaburzenia cytogenetyczne mogą występować indywidualnie i stanowić niekorzystne czynniki rokownicze, np. t(8;14), monosomia 7, 7q – zmiany złożone w liczbie ≥ 3 , warianty translokacji t(2; 8) lub t(8;22) [7]. Obecność specyficznych onkogenów wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Szczegółowe oznaczenia translokacji wykrywane są metodami biologii molekularnej (PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy, ang. *polymerase chain reaction*) [7].
- **badania obrazowe:** RTG/TK klatki piersiowej; USG jest pomocna w określeniu wielkości węzłów chłonnych i śledziony [7]. U wszystkich pacjentów należy wykonać prześwietlenie klatki piersiowej: P-A i boczne, lewego nadgarstka (grzbietowo-dłoniowe) oraz kręgosłupa lędźwiowego (boczne). Klinicznymi wskazaniami do dalszych badań radiologicznych są bóle i oznaki braku stabilizacji układu kostnego. Jeśli otrzymane wyniki nie są jednoznaczne, to pomocne może być badanie MR [10].

Tabela 2. Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny zaawansowania choroby oraz stanu klinicznego chorych na ALL/LBL [4]

Badania ukierunkowane na ustalenie rozpoznania	Możliwe nieprawidłowości
Morfologia krwi z rozmazem ocenianym mikroskopowo	Leukocytoza lub leukopenia Neutropenia Niedokrwistość Małopłytkowość Obecność komórek blastycznych w rozmazie
Biopsja aspiracyjna szpiku z oceną cytologiczną, immunofenotypową, cytogenetyczną i molekularną (obowiązkowo badanie w kierunku obecności transkryptu BCR-ABL)	Naciek komórkami blastycznymi Fenotyp typowy dla komórek prekursorowych limfocytów Obecność aberracji chromosomowych Obecność charakterystycznych fuzji genowych
Badanie histopatologiczne zajętych narządów (w przypadku braku zajęcia szpiku)	Naciek komórkami blastycznymi o fenotypie typowym dla komórek prekursorowych limfocytów
Ocena zaawansowania choroby	Możliwe nieprawidłowości

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Zdjęcie RTG klatki piersiowej	Poszerzenie cienia śródpiersia
Badanie USG jamy brzusznej*	Splenomegalia Hepatomegalia Limfadenopatia brzuszna
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną	Pleocytoza z obecnością komórek blastycznych
Ocena stanu klinicznego przed rozpoczęciem terapii	
Badania biochemiczne krwi: próby wątrobowe, kreatynina, elektrolity, LDH	
Badania układu krzepnięcia	
Grupa krwi	
Badania wirusologiczne: antygen HBs, przeciwciała anty-HCV, przeciwciała anty-HIV	
Badanie EKG	

Kryterium podstawowym rozpoznania wstępnego ostrej białaczki limfoblastycznej i/lub chłoniaka limfoblastycznego jest wykazanie $\geq 20\%$ limfoblastów białaczkowych we krwi lub w szpiku, a wyjątkowo wykonuje się również badanie węzła chłonnego. Celem ustalenia dokładnego rozpoznania konieczne jest określenie immunofenotypu (jest to możliwe w ciągu kilku godzin) oraz przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych (możliwe w ciągu kilku dni) [7].

Ostra białaczka limfoblastyczna cechuje się niekorzystnymi właściwościami cytogenetycznymi w przypadku występowania chromosomu Philadelphia (Ph+) będącego następstwem translokacji t(9; 22) obecnego u 3–5% dzieci. Hyperdiploidia (tj. liczba chromosomów 51–63 w limfoblastach, a zwłaszcza obejmującą potrójną triploidię chromosomów 4, 10 i 17) jest korzystnym czynnikiem rokowniczym występującym u około 25% dzieci, ale u mniej niż 5% dorosłych z ALL [22]. Fuzja TEL-AML1 występuje u około 22–25% dzieci chorych na ALL.

Szczególnie ważne jest dokonanie w procesie diagnostycznym rozpoznań różnicowych obejmujących:

- ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia* lub *acute myelogenous leukemia*) – szczególnie postacię nieodróżnicowaną;
- mononukleozę zakaźną i inne infekcje wirusowe, zwłaszcza przebiegające z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną;
- przyczyny pancytopenii, z anemią aplastyczną włącznie;
- chłoniaki niezziarnicze [7].

2.5. Obraz kliniczny

Ostra białaczka limfoblastyczna jest heterogenną chorobą rozrostową, w której obraz kliniczny może znacząco różnić się w zależności od wieku pacjenta, immunotypu, zmian genetycznych i molekularnych [7,23]. Najczęstsze dolegliwości, które stwierdza się u pacjentów zwykle 2-6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania to:

- ogólne osłabienie;
- brak łaknienia;
- objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosa i gardła.

Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bledkości powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia [10]. Jeżeli u chorych na skutek wyparcia prawidłowych elementów krwi ze szpiku dochodzi do małopłytkowości, to pojawiają się objawy skazy krwotocznej w postaci wybroczyn oraz podbiegnięć krwawych na skórze i błonach śluzowych. Czasami występują

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

bóle kostne, a ich przyczyną są ogniskowe zmiany destrukcyjne kości spowodowane naciekiem kości blastami. Stosunkowo rzadko stwierdza się u pacjentów powiększenie narządów limfatycznych [34].

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

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna);
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość [6].

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

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

W badaniu cytologicznym szpiku stwierdza się zwiększony odsetek komórek blastycznych. W przypadku nowotworów z linii limfocytów T postaci pierwotnie pozaszpikowe (LBL) występują częściej i przejawiają się zazwyczaj zajęciem śródpiersia, nierzadko z obecnością płynu w jamie opłucnej [6]. U około 5% dzieci w czasie ustalania rozpoznania stwierdza się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez proces nowotworowy [10].

2.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli ogółem stanowią jedną czwartą chorych [8, 38]. Liczba nowych zachorowań w populacji polskiej wynosi około 420 rocznie, w tym w wieku poniżej 18 r.ż. około 240-250 rocznie [3, 9, 36]. Białaczki u dzieci stanowią około 8% ogółu wszystkich białaczek w każdym wieku [9].

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego i najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 25–30% wszystkich nowotworów u pacjentów do 18 roku życia i dotyka około 75% dzieci z rozpoznaniem białaczki [4, 8, 9].

W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 mln dzieci. W długofalowych obserwacjach na przestrzeni lat nie stwierdzono zmian w częstości jej występowania [10]. ALL obejmuje około 85% ostrych białaczek u dzieci i około 20% ostrych białaczek u dorosłych [6].

Częstość występowania ostrych białaczek limfoblastycznych zmienia się wraz z wiekiem. W populacji pediatrycznej najwyższa częstość zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną dotyczy dzieci w wieku 2–5 lat (6,2/100 tysięcy dzieci/rok), następnie w wieku 5–9 lat (2,7/100 tysięcy/rok) i 10–14 lat (1,6/100 tysięcy/rok). Wśród nastolatków ALL obejmuje około 6% wszystkich nowotworów notowanych w tym wieku.

Według publikacji *Katz 2015*, opartej na lokalnych rejestrach nowotworów w poszczególnych krajach, współczynnik zapadalności na ALL w Polsce, standaryzowany wg wieku, wynosi [38]:

- ok. 1,2 na 100 tys. dla populacji ogółem;
- ok. 2,3 na 100 tys. dla dzieci w wieku 0-19 lat;
- ok. 0,5 na 100 tys. dla dorosłych \geq 20 lat.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

W tabelach poniżej zestawiono zbiorczo polskie dane epidemiologiczne dotyczące liczby zachorowań na ALL w populacji dzieci (0-17 lat) i dorosłych (18-24 lata).

Tabela 3. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dzieci (0-17 lat)

Źródło	Wartość	Komentarz
Dane KRN [12]	Zapadalność na białaczkę limfoblastyczną 2,54/100 000	-
Raport AOTMiT ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Erwinase; Erwinia L-asparaginaza) [13] Raport z 2013 roku.	Okolo 200 pacjentów rocznie	Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.
	6,2/100 000 dzieci/rok	W grupie wiekowej 2-5 lat
Styczyński 2006 [7]	2,7/100 000/dzieci/rok	W grupie wiekowej 5-9 lat
	1,6/100 000/dzieci/rok	W grupie wiekowej 10-14 lat

Tabela 4. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dorosłych (18-24 lat)

Źródło	Wartość	Komentarz
Dane KRN [12]	Zapadalność na białaczkę limfoblastyczną 0,65/100 000	-
Dane z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z 2006r.[14]	0,5/100 000/rok	-
Styczyński 2006 [7]	1-1,5/100 000	Stanowi ok. 20% ostrych białacek u dorosłych. ALL stanowi 1,1-1,2% wszystkich nowotworów

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [12], białaczka limfatyczna (C91) jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci¹.

W poniższej tabeli przeliczono średnią zapadalność na ostrą białaczkę limfoblastyczną u dzieci (0-19 lat) i dorosłych (20-25 lat) w latach 1999-2017 [12]. Poniższą wartość średnią przyjęto w obliczeniach populacji docelowej.

Tabela 5. Średnia zapadalność na ostrą białaczkę limfoblastyczną (wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna) na podstawie danych KRN [12] za lata 1999-2017

Rok	Zapadalność na LL			Zapadalność na ALL**
	Zachorowania dzieci (0-19 lat)	Zachorowania dorośli (20-24 lat)	Zachorowania dorośli - 25 lat*	
1999	212	20	2	234
2000	232	17	1	250
2001	215	12	3	230
2002	192	16	3	211
2003	202	17	3	222
2004	178	21	5	204
2005	225	20	2	247
2006	219	20	3	242
2007	192	15	3	210
2008	235	15	3	253
2009	226	11	2	239
2010	213	35	3	251

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

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Rok	Zapadalność na LL			Zapadalność na ALL**
	Zachorowania dzieci (0-19 lat)	Zachorowania dorośli (20-24 lat)	Zachorowania dorośli - 25 lat*	
2011	195	19	2	216
2012	205	14	4	223
2013	205	19	2	226
2014	180	18	3	201
2015	215	17	3	235
2016	208	12	2	222
2017	202	15	3	220
Średnia (min- max)				228 (201 – 253)

* Obliczono, jako iloraz łącznej liczby chorych w wieku 25-29 lat oraz liczby roczników w zakresie wiekowym (tj. liczby 5)

** W obliczeniach przyjęto, że 100% dzieci z białaczką limfoblastyczną ma postać ostrą (ALL). Analogicznie w subpopulacji młodych osób dorosłych (do 25 roku życia włącznie) z LL założono konserwatywnie, iż 100% to postać ostrą (ALL).

Chorobowość

Brak jest polskich publikacji przedstawiających dane dotyczące chorobowości wśród dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Dostępne są natomiast dane europejskie, które wskazują, iż liczba przypadków z B-ALL wynosi 4,27 na 10 000 osób w krajach Unii Europejskiej (EU-28) i Lichtensteinie, 2,46/10 000 w Islandii oraz 2,38 na 10 000 osób w Norwegii [91].

2.7. Jakość życia pacjentów z ALL

Pojęcie jakości życia obejmuje wiele obszarów życia człowieka i związane jest ze sposobem, w jaki funkcjonuje on w środowisku naturalnym i społecznym. Białaczki i chłoniaki są najczęstszymi nowotworami wieku dziecięcego i młodzieńczego. Lęk, strach, długa terapia, inwazyjne leczenie, bolesne zabiegi oraz powikłania mają duży wpływ na poczucie zadowolenia z życia. Choroby nowotworowe można uznać za szczególne źródło lęku ze względu na negatywny społeczny obraz schorzenia i niepewne rokowanie, powiązanie zagrożenia aktualnego z przyszłością oraz zagrożenie podstawowych wartości i dążeń życiowych [49].

U dzieci, w okresie trwania choroby aż 80% doświadcza bólu, który spowodowany jest zarówno samą chorobą, zabiegami inwazyjnymi, jak i stosowanym leczeniem. Jak wykazały badania, najsilniejszy ból związany jest z zabiegami diagnostycznymi na oddziałach hematologiczno-onkologicznych, jak: nakłucie palca, żyły, iniekcje oraz punkcja łądźwiowa i aspiracja szpiku kostnego [50]. Bardzo często ból wywołany zabiegami diagnostycznymi jest określany przez dzieci, jako znacznie gorszy, niż ten spowodowany chorobą. Różne zabiegi przeprowadzane bez odpowiedniego znieczulenia, mogą wywołać u dziecka lęk, który znacznie zwiększa odczucie bólu podczas późniejszych procedur medycznych. Według badań ból odczuwany jest z różnym natężeniem w ciągu całego dnia, a najbardziej w godzinach porannych [50]. Te niekorzystne symptomy związane z zabiegami, takimi jak iniekcje, są szczególnie uciążliwe dla pacjentów chorych na ALL, ponieważ są to osoby najczęściej młode, a leczenie jest długie [54].

Okres dorastania to czas wielu przemian w funkcjonowaniu młodzieży, a posiadanie sensu życia przez człowieka stanowi konieczny warunek rozwoju i samorealizacji. U nastolatków, białaczka powoduje osłabienie fizyczne, poczucie permanentnego zmęczenia i zmniejszenie tolerancji wysiłku umysłowego [50]. Oznacza to, że są bardziej narażeni na częstsze i silniejsze przeżywanie stresów i frustracji. Z powodu poczucia zależności od rodziny, izolacji od rówieśników, bolesnych zabiegów, bólu oraz zmienionych warunków dotychczasowego życia dochodzi u nich do wyzwalania się wielu niepożądanych emocji lub działań, takich jak: bunt wobec własnej sytuacji, izolacja od zdrowych rówieśników, wzmożona drażliwość, zniechęcenie, rezygnacja, [50].

Lęk, jako przeżycie subiektywne prowadzi do dysfunkcji organizmu przebiegającego w postaci:

- bezsenności;

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

- zaburzeń gastrycznych;
- zaburzeń układu krążenia i oddechowego czy też chorób skóry;
- obniżenia odporności immunologicznej;
- wystąpienia lub nasilenia zaburzeń o charakterze depresyjnym bądź samej depresji.

To powoduje, że lęk ze wszystkimi jego następstwami, stanowi ważny predyktor jakości życia. Na obniżenie jakości życia, obok obciążenia psychicznego, wpływają liczne dolegliwości somatyczne, często będące następstwem terapii, takie jak: zmęczenie, osłabienie i trudności w koncentracji, suchość w jamie ustnej, pieczenie warg i owrzodzenia na wewnętrznej powierzchni policzków i na podniebieniu, zaburzenia snu, zmiany w jamie ustnej, trudności w przełykaniu, brak apetytu, bolesne pęknięcia [50].

Chorzy w aktywnej chorobie niżej ocenili swoją jakość życia niż osoby w okresie remisji co może się wiązać ze zdarzeniami niepożądanymi leczenia. Na możliwość obniżenia jakości życia w trakcie leczenia onkologicznego wpływa wiele czynników, m.in. aktywność fizyczna, poziom odczuwanego bólu i uciążliwość powikłań [50]. Według wyników uzyskanych w badaniu *Furlong 2012*, w którym leczono pacjentów z ALL zgodnie z protokołem *DFCI 95-01* i dokonano oceny jakości życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza HUI2 i HUI3, stwierdzono utratę zależnej od zdrowia jakości życia w trakcie leczenia względem grupy kontrolnej (różnica istotna statystycznie), jednak utrata ta zmniejszała się w przebiegu trwania terapii. Pogorszenie jakości życia odzwierciedlała utrata 0,2 QALY. Utrata jakości życia dotyczyła przede wszystkim domen związanych z przemieszczaniem się, emocjami, samopielegnacją i bólem. Jakość życia zależna od zdrowia w trakcie dwuletniej terapii podtrzymującej była podobna między pacjentami poddanymi leczeniu i grupą kontrolną [51].

Jakość życia pacjentów z oporną/nawrotową postacią ALL

Jakość życia ulega znacznemu obniżeniu szczególnie wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, która jest oporna na leczenie oraz u pacjentów, u których dochodzi do nawrotu choroby. **Pediatryczni pacjenci znajdujący się w tej grupie zwykle są już po długim okresie leczenia, przeszli wiele etapów intensywnej chemioterapii** (szczegółowo opisanych w dalszych rozdziałach) i spędzili w szpitalu bardzo dużo czasu, co utrudnia dodatkowo dobór leczenia do stanu chorego, tak aby nie tylko poprawić efekty zdrowotne w postaci uzyskania długotrwałej remisji, czy wydłużonego przeżycia, ale także poprawić jakość ich życia. Dodatkowo łączy się to ze współwystępowaniem chorób wywołanych terapią, ograniczonym fizycznym, emocjonalnym i psychosocjalnym funkcjonowaniem oraz obecnością długoterminowych klinicznych i psychosocjalnych następstw, włączając w to nowotwory drugorzędowe [35, 45].

W badaniu *Mody 2008*, pacjenci z nawrotem ALL raportowali, w porównaniu z pacjentami bez nawrotu [45]:

- 1,6 razy gorszy ogólny stan zdrowia
- 1,7 razy gorsze upośledzenie czynnościowe
- 2,6 razy większe ograniczenie aktywności.

Do oceny jakości życia u pacjentów z oporną/nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej stosuje się kwestionariusze *Pediatric Quality of Life Inventory* oraz *European Quality of Life five-dimensional questionnaire (EuroQol EQ-5D) wg skali VAS (visual analogue scale)*.

PedsQL 4.0 to kwestionariusz służy do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) dla dzieci i młodych dorosłych. Narzędzie to dostępne jest dla różnych grup wiekowych (dorośli ≥ 18 lat; nastolatki 13-17 lat oraz dzieci 8-12 lat, 5-7 lat, 2-4 lata) i zawiera 23 pytania podzielone na 4 domeny: funkcjonowanie fizyczne (chodzenie; bieganie; uprawianie aktywności sportowej/ćwiczeń, podnoszenie czegoś ciężkiego; samodzielne branie prysznic, samodzielne robienie porządków w domu, odczuwanie bólu, niski poziom energii), funkcjonowanie emocjonalne (obawa lub strach; smutek lub przygnębienie; złość, problem z zasypianiem, obawa, że coś mi się stanie), funkcjonowanie społeczne (kłopoty w kontaktach się z innymi dziećmi; inne dzieci nie chcą się ze mną przyjaźnić, inne dzieci drażnią mnie; nie mogę robić rzeczy, które inne dzieci w moim wieku potrafią zrobić, ciężko jest nadążyć podczas gry z innymi dziećmi) i funkcjonowanie w szkole (zwracanie uwagi w klasie, zapominanie swoich rzeczy, problemy z odrabianiem prac domowych, nieobecności w szkole ze względu

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

na złe samopoczucie, nieobecności w szkole z powodu wizyt u lekarza lub w szpitalu). Pacjenci w większości przypadków zdolni są do samodzielnego wypełnienia kwestionariusza po uprzedniej instrukcji przekazanej przez osobą uprawnioną.

Kwestionariusz EQ-5D stanowi narzędzie, służące do oceny jakości życia i stanu zdrowia zarówno u nastolatków i dorosłych pacjentów (≥ 13 lat) jak i u dzieci (8-12 lat; wersja EQ-5D-Y). Kwestionariusz podzielony jest na dwie sekcje. W skład pierwszej wchodzi 5 domen: zdolność poruszania się, samoopieki, zwykła aktywność, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Pacjenci w każdym z tych elementów mogą udzielić jednej z 3 odpowiedzi: "nie ma problemu", "jakiś problem" lub "skrajny problem". W ramach drugiej części kwestionariusza dokonuje się samooceny stanu zdrowia, wykorzystując pionową analogową skalę wizualną, gdzie 100 oznacza "najlepszy możliwy stan zdrowia", a 0 oznacza "najgorszy możliwy stan zdrowia". Respondenci są proszeni o ocenę swoich aktualnych stanów zdrowia (kwestionariusz zamieszczono w rozdziale Załączniki).

- Pacjenci chorzy na ALL narażeni są na pogorszenie jakości życia, przede wszystkim w zakresie przemieszczania się, emocji, samopielęgnacji i bólu. Badania wykazały, że najsilniejszy ból związany jest z tak powszechnie stosowanymi zabiegami diagnostycznymi na oddziałach hematologiczno-onkologicznych, jak: nakłucie palca, żyły, iniekcje oraz punkcja lędźwiowa i aspiracja szpiku kostnego.
- Pacjenci z oporną/nawrotową ALL są szczególnie narażeni na obniżenie jakości życia z powodu przedłużającej się choroby, braku efektów leczenia, konieczności prowadzenia dalszej, zwykle bardziej intensywnej terapii i związanej z nią toksyczności oraz z kolejnymi zabiegami diagnostycznymi
- Obecnie pacjenci z oporną/nawrotową ALL stanowią grupę o szczególnie niezaspokojonych potrzebach pod względem jakości życia

3. ISTNIEJĄCA PRAKTYKA I WYTYCZNE POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO

3.1. Nowo zdiagnozowana ALL u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych

Leczenie pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną jest jednym z najbardziej obciążających schematów leczenia onkologicznego. Bardzo często ma charakter radykalny, a jego głównym celem jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby) [6]. Zanik wszystkich klinicznych i szpikowych dowodów białaczki i przywrócenie normalnej hematopoezy jest uznawane, jako osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) [52]. Całkowita remisja jest definiowana, jako:

- mniej niż 5% komórek blastycznych w cytologicznej ocenie szpiku;
- brak komórek blastycznych we krwi obwodowej;
- brak nacieków narządowych;
- cechy regeneracji hematopoezy w morfologii krwi, to znaczy liczba neutrofilii sięga powyżej $1 \times 10^9/l$, a płytek krwi powyżej $100 \times 10^9/l$ [6].

Celem długoterminowym jest udokumentowana długotrwała odpowiedź całkowita (CR 5-10 letni), a remisję hematologiczną (obniżenie liczby komórek blastycznych w szpiku poniżej 5%) uważa się za krótkoterminowy cel leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej [52].

Leczenie ALL powinno być prowadzone w ośrodkach onkohematologicznych dysponujących wyspecjalizowanym personelem, salami zapewniającymi izolację chorych oraz odpowiednimi możliwościami diagnostycznymi. Poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań. Do najbardziej powszechnie stosowanych należą schematy leczenia opracowane przez grupy: Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium (DFCI) oraz Children's Oncology Group (COG).

W związku z faktem, iż leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej to jeden z najbardziej skomplikowanych schematów terapeutycznych w onkologii, ważnym podczas planowania terapii w ostrej białaczce limfoblastycznej u każdego chorego przed rozpoczęciem leczenia jest [7, 22]:

- ustalenie podtypu ALL wg klasyfikacji WHO 2016 – badania cytogenetyczne i molekularne (różnicujące pomiędzy poszczególnymi typami białaczek limfoblastycznych);
- określenie standardowych czynników prognostycznych. Istotne znaczenie dla wyboru leczenia mają postacie BCR-ABL dodatnie, które w kategoriach prognostycznych uznawane są za kryterium bardzo wysokiego ryzyka;
- oznaczenie immunofenotypu limfoblastów dla celów monitorowania MRD. Jest to bardzo ważny element przy diagnozie, gdyż od jakości tego badania może zależeć dalsza stratyfikacja leczenia, a w ostatnich opracowaniach ocena MRD w trakcie leczenia okazała się być najważniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym.

Stratyfikacja pacjentów do grup ryzyka następuje podczas pierwszego etapu leczenia, czyli podczas indukcji remisji. Wśród czynników wpływających na decyzję o przynależności do grupy ryzyka wymienić należy: 1) wiek dziecka, 2) liczbę leukocytów w czasie diagnozy, 3) uzyskanie remisji, 4) wyniki badania szpiku i minimalnej choroby resztkowej, 5) wyniki badań cytogenetycznych [87].

Wyróżnia się 3 grupy ryzyka:

- Standardowe (SR, ang. standard risk);
- Pośrednie (IR, ang. intermediate risk);
- Wysokie (HR, ang. high risk) [87].

Kryteria kwalifikacji do grup ryzyka są następujące [10]:

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

- Grupa standardowego ryzyka (SR) (muszą być spełnione wszystkie kryteria)
 - Liczba blastów w krwi obwodowej w 8 dniu terapii < 1000 blastów/ μ l;
 - wiek $\geq 1 - < 6$ lat;
 - wstępna leukocytoza < 20 000/ μ l;
 - jeśli dostępna, minimalna choroba resztkowa (MRD) < 0,1% lub szpik M1/M2 w 15. dniu;
 - szpik M1 w 33. dniu.
- Grupa wysokiego ryzyka (HR) (musi być spełnione przynajmniej jedno kryterium)
 - IR oraz jeśli dostępna, minimalna choroba resztkowa (MRD) >10% lub szpik M3 w 15. dniu;
 - SR, jeśli dostępna minimalna choroba resztkowa (MRD) > 10%;
 - Liczba blastów w krwi obwodowej w 8 dniu terapii $\geq 1,000$ blastów/ μ l;
 - Szpik M2 lub M3 w 33. dniu;
 - Translokacja t(9;22) [BCR/ABL] lub t(4;11) [MLL/AF4];
 - Hipodiploidalność < 44.
- Grupa pośredniego ryzyka (IR). Wszyscy pacjenci, którzy nie kwalifikują się do SR lub HR, są chorymi pośredniego ryzyka.

Szpik M1 jest zdefiniowany, jako <5% blastów w rozmazie szpiku kostnego; M2 = $\geq 5\%$ i <25% blastów w rozmazie szpiku kostnego; M3 = $\geq 25\%$ blastów w rozmazie szpiku kostnego.

W przypadku chorych na ALL Ph(+) stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKI), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Przy czym intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. Natomiast w przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania alloprzeszczepu. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA (ang. *human leukocyte antigens* – ludzkie leukocytarne antygeny zgodności tkankowej) dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć przeszczep autologiczny z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI [6].

Profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest kluczowym elementem terapii chorych na ALL. W jej skład wchodzi dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT.

Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10^{-3} . Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/alloprzeszczep, autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10^{-3} w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10^{-4} w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, total body irradiation) w skojarzeniu z chemioterapią.

Wszystkie nowoczesne protokoły lecznicze zawierają 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki w obrębie OUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję. Obecnie w Polsce, w ramach Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, stosuje się programy leczenia uzależnione od grupy ryzyka, do której zakwalifikuje się chorego [10].

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

W leczeniu dzieci zdiagnozowanych począwszy od października 2018 r. stosuje się schemat AIEOP-BFM ALL 2017, natomiast dzieci zdiagnozowane przed tym terminem leczą się wg protokołu ALL IC-BFM 2009 (> 1.r.ż.) lub INTERFANT-06 (<1 r.ż.).

W tabeli poniżej przedstawiono protokół leczenia ALL IC-BFM 2009.

Tabela 6. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) – schemat ALL IC-BFM 2009 [10]

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schemat leczenia
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [10]	2011	Polska	Dzieci	<p>1. TERAPIA INDUKCYJNA</p> <ul style="list-style-type: none"> Protokół IA' – przeznaczony tylko dla terapii indukcyjnej pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną grupy SR z prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL), a w jego przebiegu stosuje się tylko 2 dawki daunorubicyny (DNR) po 30 mg/m², pozostała część protokołu jest identyczna jak protokół IA; Protokół IA – stosowany u wszystkich innych chorych: z grupy standardowego ryzyka z prekursorowych limfocytów T/z grupy pośredniego ryzyka/z grupy wysokiego ryzyka (SR-T/IR/HR ALL), w ramach protokołu stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> prednizon (PRED) p.o./i.v. 60 mg/m²/d., dzień 1–36; winkrystyna (VCR) i.v. 1,5 mg/m²/d., dzień 8., 15., 22., 29 (maks. 2 mg); daunorubicyna (DNR) p.i. (1 h) (4 dawki) po 30 mg/m²/d, dzień 8., 15., 22., 29,; L-asparaginaza (L-ASP) (<i>E.coli</i> - MEDAC/KYOWA) p.i. (1 h) 5000 j./m²/d., dzień 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30., 33,; metotreksat (MTX IT dzień 1., 15., (18.), (26.), 34. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: <1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); <p>2. WCZESNA INTENSYFIKACJA</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowana u wszystkich pacjentów Protokół IB – standardowe postępowanie u pacjentów ze wszystkich grup (SR, IR, HR), w ramach protokołu stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid (CPM) p.i. (1 h) 1000 mg/m²/d., dzień 36., 64,; (+ MESNA) 400 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8; cytarabina (ARA-C) i.v. 75 mg/m²/d., dzień 38.–41., 45.–48., 52.–55., 59.–62,; 6-merkaptopuryna (6-MP) p.o. (28 d.) 60 mg/m²/d., dzień 36.–63,; MTX IT dzień 45., 59. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); Protokół IB Augmented – stosowany w grupie chorych IR oraz HR zamiennie z protokołem IB: <ul style="list-style-type: none"> CPM p.i. (1 h) 1000 mg/m²/d., dzień 36., 64,; (+ MESNA) 400 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8; ARA-C i.v. 75 mg/m²/d., dzień 37.–40., 44.–47., 65.–68., 72.–75,; 6-MP p.o. (28 d.) 60 mg/m²/d., dzień 36.–49. i 64. – 77,; MTX IT dzień 37., 44., 51., 58. (dawka MTX uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); VCR i.v. 1,5 mg/m²/d., i.v. (dsm: 2 mg), dzień 50., 57., 78., 85,; L-ASP (<i>E.coli</i> L-asparaginase) 5000 j./m²/d., p.i., ponad 1 h, dzień 50., 52., 54., 57., 59., 61., 78., 80., 82., 85., 87., 89. (12 dawek). <p>3. KONSOLIDACJA</p>

Grupa SR i IR

- Protokół M – stosuje się go u chorych w grupie SR/IR, T-ALL oraz może być podawany chorym z grupy IR, preB ALL w przypadku randomizacji:
 - 6-MP p.o. 25 mg/m²/d., dzień 1.-56.;
 - MTX p.i. (24 h) 10% w 0,5 h
 - 5000 mg/m² 90% w 23,5 h, dzień 8., 22., 36., 50.;
 - LCV - Rescue 15 mg/m² i.v. x 3 o godz. +42, +48, +54;
 - MTX IT dzień 8., 22., 36., 50. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg);
- Protokół mM – stosuje się go u chorych na białaczkę preB z grupy SR i IR, a od protokołu M różnic się jedynie dawką MTX wynoszącą 2 g/m²;

Grupa HR

- Blok HR-1' – rozpoczyna się po 2 tyg. przerwy po zakończeniu etapu indukcji, natomiast pomiędzy kolejnymi blokami stosuje się 2 tyg. przerwy licząc od 6. dnia każdego bloku (w celu poprawy stanu ogólnego chorego):
 - deksametazon (DEXA) p.o./i.v. 20 mg/m²/d., dzień 1.-5.;
 - VCR i.v. 1,5 mg/m²/d. (maks. 2 mg), dzień 1. i 6.;
 - HD ARA-C (ang. high-dose ARA-C) p.i. (3 h) 2 g/m² x 2, dzień 5.;
 - HD MTX p.i. (24 h) 5 g/m², dzień 1.;
 - LCV-rescue (Leucovorin) 15 mg/m² i.v. x 3 o godz. +42, +48, +54;
 - CPM p.i. (1 h) 200 mg/m² x 5, dzień 2.-4.;
 - (+ MESNA) 70 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8;
 - L-ASP p.i. (natywna E.coli/ASP) (2 h) 25 000 jm./m², dzień 6.
 - MTX/ARA-C/PRED IT 1 h przed rozpoczęciem podawania HD MTX (dawka w zależności od wieku: 12/30/10 mg ≥ 3. r.ż., 10/26/8 mg ≥ 2. < 3. r.ż., 8/20/6 mg ≥ 1. < 2. r.ż., 6/16/4 mg < 1. r.ż.);
- Blok HR-2':
 - DEXA p.o./i.v. jak w bloku HR-1';
 - VDS (Vindesine) i.v. 3 mg/m²/d. (maks. 5 mg), x 2, dzień 1. i 6.;
 - DNR p.i. (24 h) 30 mg/m²;
 - HD-MTX p.i. (24 h) jak w bloku HR-1';
 - LCV Rescue i.v. jak w bloku HR-1';
 - ifosfamid (IFO) p.i. (1 h) 800 mg/m² x 5, dzień 2.-4.;
 - (+ MESNA i.v.) 300 mg/m² x 3 o godz. 0, +4, +8;
 - L-ASP p.i. jak w bloku HR-1';
 - DNR p.i. (24 h) 30 mg/m², dzień 5.;
 - MTX/ARA-C/PRED IT jak w bloku HR-1';
- Blok HR-3'
 - DEXA p.o./i.v. jak w bloku HR-1';
 - HD-ARA-C p.i. (3 h) 2000 mg/m² x 4, dzień 1. i 2. (q 12 godz.);
 - L-ASP p.i. jak w bloku HR-1';
 - etopozyd (VP-16) p.i. 100 mg/m², dzień 3.-5.;

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

- MTX/ARA-C/PRED. IT. jak w bloku HR-1'.

4. TERAPIA REINDUKCYJNA

- stosowana u chorych z grupy SR, IR, HR
- Protokół II:
 - DEXA p.o./i.v. 10 mg/m²/d., dzień 1.–21.;
 - VCR i.v. 1,5 mg/m²/d., dzień 8., 15., 22., 29. (maks. 2 mg);
 - DOX p.i. (1 h) 30 mg/m²/d., dzień 8., 15., 22., 29.;
 - L-ASP (natywne *E.coli* ASP) p.i. (1 h) 10 000 j.m./m²/d., dzień 8., 11., 15., 18.;
 - CPM p.i. (1 h) 1000 mg/m²/d., dzień 36.;
 - (+ MESNA) 400 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8;
 - ARA-C i.v. 75 mg/m²/d., dzień 38.–41., 45.–48.;
 - 6-tioguanina (6-TG) p.o. 60 mg/m²/d., dzień 36.–49.;
 - MTX IT dzień (1.), (18.), 38., 45. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg).

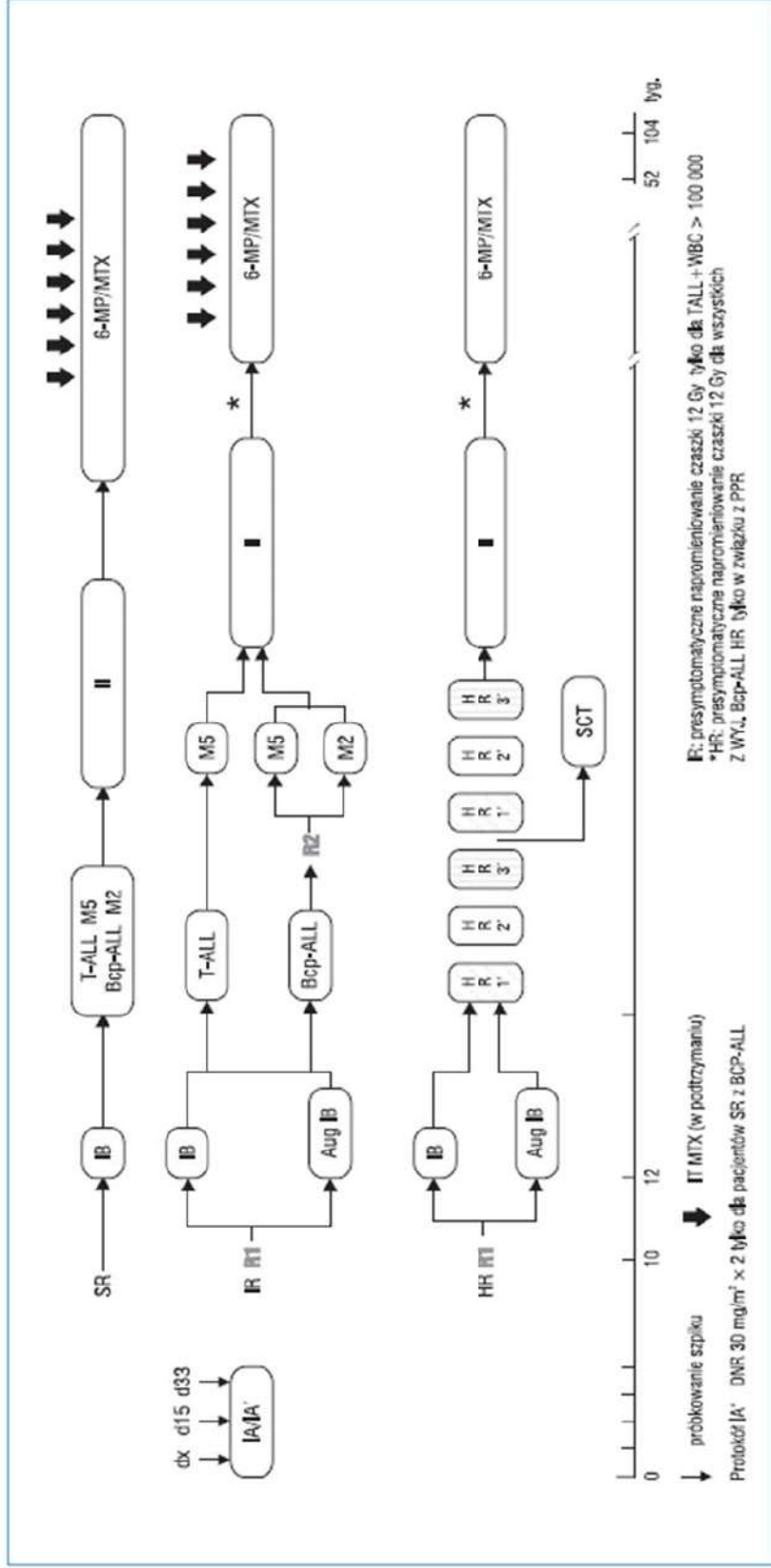
Leczenie podtrzymujące (stosowane u chorych z grupy SR/IR/HR):

Po 2 tygodniach od zakończenia ostatnich intensywnych etapów leczenia pacjenci z ALL, z wyjątkiem osób z grupy HR zakwalifikowanych do allogenicznego przeszczepu szpiku (allogeneic stem cell transplantation), muszą otrzymywać doustne leczenie podtrzymujące (MT, maintaining treatment) z codziennymi dawkami 6-merkaptopuryny (6-MP) i raz w tygodniu podaje się MTX. Całkowity czas leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia MT jest jednakowy dla wszystkich pacjentów i wynosi 104 tygodnie (24 miesiące). Ponieważ intensywne leczenie, wliczając okresy przerwy na odnowę hematopoezy, różni się w pewnym stopniu czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, okres MT również będzie się różnił.

Na poniższym rysunku w sposób graficzny przedstawiono schemat postępowania terapeutycznego w ramach protokołu leczenia ALL IC-BFM 2009.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Rysunek 1. Schemat protokołu ALL IC BFM 2009 [10]



Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

W tabeli poniżej przedstawiono protokół leczenia AIEOP-BFM 2017 (czas trwania – 104 tygodnie).

Tabela 7. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci – schemat AIEOP-BFM 2017 [87]

Schemat leczenia	
<p><u>Indukcja</u> - czas trwania: 33 dni</p> <p>Protokół IA-Pred (jednakowy przebieg dla wszystkich grup ryzyka)</p> <p><u>Stosowane leki:</u></p> <p>Prednizon – 3x na dobę, 1-33 dnia, doustnie (tabletki), zmniejszenie dawki do 29 dnia</p> <p>Winkrystyna – dni 8, 15, 22 i 29, dożylnie</p> <p>Daunorubicyna – dni 8, 15, 22 i 29, dożylnie</p> <p>Pegylowana L-asparaginaza - dni 12 i 26, dożylnie</p> <p>Metotreksat – dni 1, 12, 33, dokonałowo w czasie punkcji lędźwiowej (w przypadku zajęcia OUN dodatkowo dwa podania w dniach 19 i 26)</p> <p>Biopsja szpiku – dnia 1, 15 i 33.</p>	
Dzień 33 – wstępna stratyfikacja pacjentów do grup ryzyka	
Non-HR, SR, MR	Wczesny HR, HR
Konsolidacja Krótka	
Konsolidacja rozszerzona	
Konsolidacja A: dni 36-49	Konsolidacja A: dni 36-49
Konsolidacja B: dni 50-64	Rozszerzona konsolidacja B: dni 50-78
<u>Stosowane leki:</u>	<u>Stosowane leki:</u>
Cyklofosfamid – dnia 50 i 64, dożylnie	Deksametazon – 3x dziennie przez 7 dni (doby 50-56), doustnie
Cytarabina – 4 cykle w dniach 38-41, 45-48, 52-55 oraz 59-62	Winkrystyna – dni 50 i 57, dożylnie
Merkaftopuryna – dni 1-29, doustnie	Pegylowana L-asparaginaza - dni 50, 2h wlew dożylny
Metotreksat – podawany podczas punkcji lędźwiowej w dniach 45 i 59	Cyklofosfamid – dnia 64 i 78, dożylnie
	Cytarabina – 4 cykle w dniach 38-41, 45-48, 66-69 oraz 73-76, dożylnie
	Merkaftopuryna – 2 cykle w dniach 36-49 oraz 64-77
	Metotreksat – podawany podczas punkcji lędźwiowej w dniach 45 i 64
Dzień 78 lub 92 – ostateczny podział na grupy ryzyka	
Non-HR, SR, MR	Wczesny HR, HR

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

<p>Protokół M – czas trwania 57 dni</p> <p><u>Stosowane leki:</u></p> <p>Merkaptopuryna – dnia 1-56, doustnie</p> <p>Metotreksat – dni 8, 22, 36, 50, dożylny wlew 24-godzinny</p> <p>Folinian wapnia – stosowany w celu zmniejszenia toksyczności cytotatyku</p> <p>Metotreksat - podawany podczas punkcji lędźwiowej w dniach 8, 22, 36, 50</p> <p>Biopsja szpiku – dzień 1</p>	<p>Blok HR-1'</p> <p><u>Stosowane leki:</u></p> <p>Deksametazon – 3x dziennie w dniach 1-5, doustny (tabletki)</p> <p>Winkrystyna – 2 wlewy dożylny w dniu 1 i 6</p> <p>HD Ara-C (cytarabina) – 2 wlewy dożylny (po 3 godz.) w odstępnie 12 godzin w dniu 5</p> <p>HD metotreksat 24h – dzień 1, wlew 24-godzinny</p> <p>Folinian wapnia - podawany po przyjęciu metotreksatu celem zmniejszenia toksyczności, w 3 dawkach w 42h, 48 h i 54 h od startu leczenia metotreksatem</p> <p>Cyklofosfamid – dni 2,3 i 4, 5 wlewów (po 1h) co 12 godz.</p> <p>Peg L-asparaginaza – dzień 6, dożylnie przez 2 godz.</p> <p>Metotreksat IT – podanie podczas punkcji lędźwiowej w dniu 1</p> <p>Biopsja szpiku – w dniu 1</p>
<p>Protokół II – czas trwania 50 dni</p> <p><u>Stosowane leki:</u></p> <p>Deksametazon – dni 1-31, 3 x dziennie, dawka zmniejszana od 22 dnia, doustnie</p> <p>Winkrystyna – dni 8, 15, 22 i 29, dożylnie</p> <p>Dokсорubicyna – dni 8, 15, 22 i 29, dożylnie</p> <p>Pegylowana L-asparaginaza – dzień 8, 2-godzinny wlew dożylny</p> <p>Cyklofosfamid – dzień 36, dożylnie</p> <p>Cytarabina – 2 cykle w dniach 38, 39, 40 i 41 oraz 45, 46, 47 i 48, dożylnie</p> <p>6-tioguanina – od 36 doby codziennie przez 14 dni, doustnie</p> <p>Metotreksat - podawany podczas punkcji lędźwiowej w dniach 38 i 45 (oraz 1 dniach 1 i 18 w przypadku zajęcia OUN)</p>	<p>Blok HR-2'</p> <p><u>Stosowane leki:</u></p> <p>Deksametazon – 3x dziennie w dniach 1-5, doustny (tabletki)</p> <p>Windydyna – 2 wlewy dożylny w dniu 1 i 6</p> <p>Daunorubicyna – dzień 5, wlew 24-godzinny</p> <p>HD metotreksat 24h – dzień 1, wlew 24-godzinny</p> <p>Folinian wapnia - podawany po przyjęciu metotreksatu celem zmniejszenia toksyczności, w 3 dawkach w 42h, 48 h i 54 h od startu leczenia metotreksatem</p> <p>Ifosfamid – dni 2,3 i 4, 5 wlewów (po 1h) co 12 godz.</p> <p>Peg L-asparaginaza – dzień 6, dożylnie przez 2 godz.</p> <p>Metotreksat IT – podanie dokonałowe podczas punkcji lędźwiowej w dniu 1 (i 5, tylko jeśli zajęty jest OUN)</p> <p>Biopsja szpiku – w dniu 1</p>
<p>Blok HR-3'</p> <p><u>Stosowane leki:</u></p> <p>Deksametazon – 3x dziennie w dniach 1-5, doustny (tabletki)</p> <p>HD Ara-C (cytarabina) – 4 wlewy dożylny (po 3 godz.) w odstępnie 12 godzin w dniu 1 i 2</p> <p>Etopozyd – dni 3, 4 i 5, 5 wlewów (po 1h) co 12 godz.</p> <p>Peg L-asparaginaza – dzień 6, dożylnie przez 2 godz.</p>	<p>Blok HR-3'</p> <p><u>Stosowane leki:</u></p> <p>Deksametazon – 3x dziennie w dniach 1-5, doustny (tabletki)</p> <p>HD Ara-C (cytarabina) – 4 wlewy dożylny (po 3 godz.) w odstępnie 12 godzin w dniu 1 i 2</p> <p>Etopozyd – dni 3, 4 i 5, 5 wlewów (po 1h) co 12 godz.</p> <p>Peg L-asparaginaza – dzień 6, dożylnie przez 2 godz.</p>

Metotreksat IT – podanie dokanałowe podczas punkcji lędźwiowej w dniu 1

Leczenie podtrzymujące

Stosowane leczenie:

6-merkaptopuryna – codziennie w dawce 50 mg/m²

Metotreksat – 1 raz w tygodniu w dawce 20 mg/m²

Opcjonalnie również metotreksat podawany dokręgosłupowo podczas punkcji lędźwiowej, 6 x co 6 tygodni (na początku 6, 12 i 18 tygodnia)

U części pacjentów stosuje się radioterapię.

Jeśli MRD $\geq 5 \times 10^{-4}$

DNX-FLA

Stosowane leki:

Fludarabina – dnia 1-5, dożylnie

Cytarabina – dni 1-5, dożylnie (po fludarabinie)

Liposomalna daunorubicyna – dni 1, 3 i 5, dożylnie

Metotreksat IT - podanie dokanałowe podczas punkcji lędźwiowej w dniu 1

Jeśli MRD $< 5 \times 10^{-4}$

Protokół III

Stosowane leki:

Deksametazon – od 1 doby (3x dziennie) przez 14 dni, a później zmniejszana dawka od 15 doby i kolejne 9 dni, doustnie

Winkrystyna – dni 1 i 8, dożylnie 4 wlewy

Doksorubicyna – dni 1 i 8, dożylnie

Pegylowana L-asparaginaza – dzień 1, 2-godzinny wlew dożylny

Cyklofosfamid – dzień 15, dożylnie

Cytarabina – 2 cykle w dniach 17-20 oraz 24-17, dożylnie

6-tioguanina – od 15 doby codziennie przez 14 dni, doustnie

Metotreksat IT- podawany podczas punkcji lędźwiowej w dniach 17 i 24 (oraz w dniu 1 przypadku zajęcia OUN)

Przebiegiowe podtrzymanie

Stosowane leczenie:

Radioterapia czaszki tylko w pierwszym podtrzymaniu HR (dla wybranych pacjentów)

Metotreksat – 1 raz w tygodniu, doustnie

Merkaptopuryna – od 1 dnia codziennie przez 4 tyg.

Leczenie podtrzymujące

Stosowane leczenie:

6-merkaptopuryna – codziennie w dawce 50 mg/m²

Metotreksat – 1 raz w tygodniu w dawce 20 mg/m²

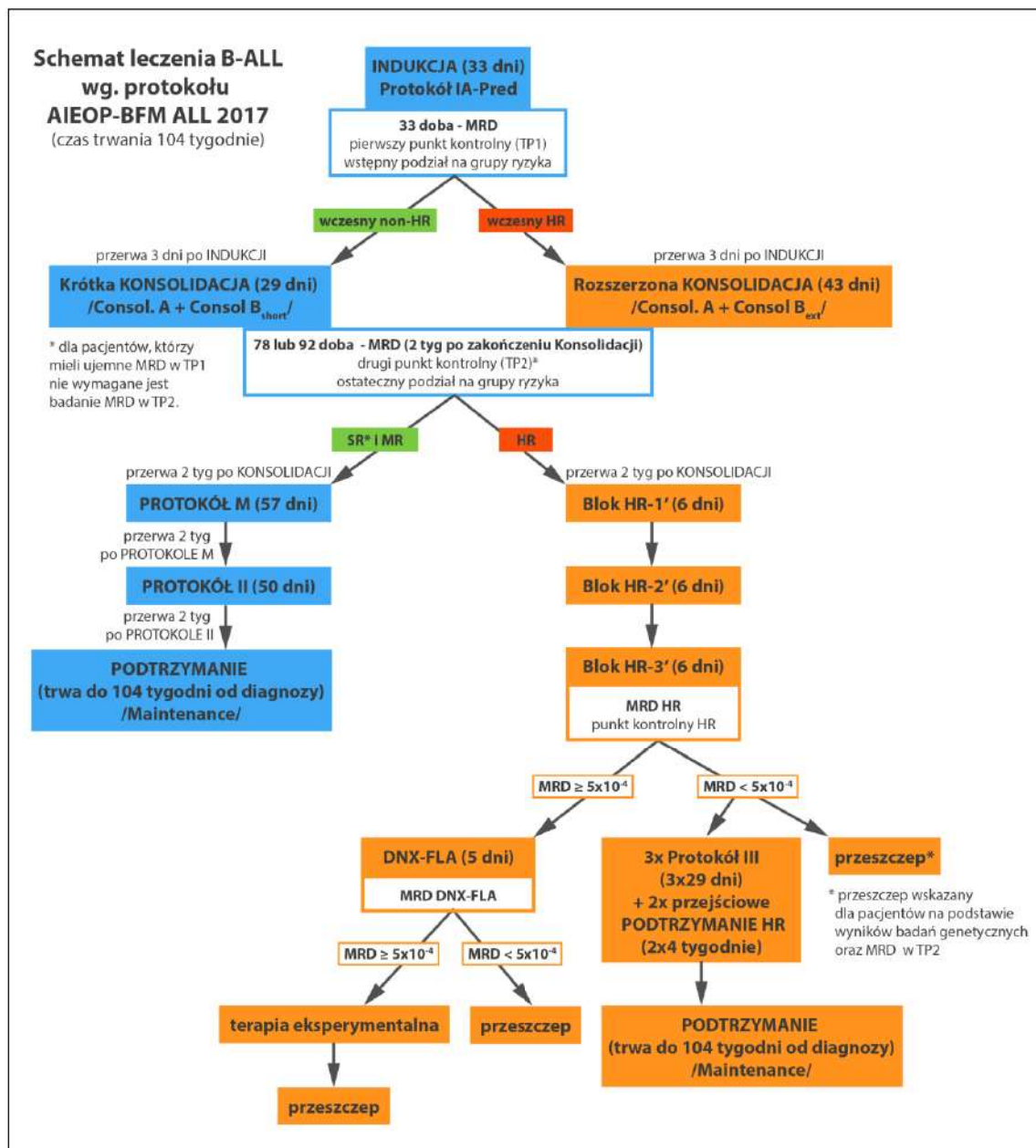
Opcjonalnie również metotreksat podawany dokręgosłupowo podczas punkcji lędźwiowej, 6 x co 6 tygodni (na początku 6, 12 i 18 tygodnia)

U części pacjentów stosuje się radioterapię.

Na poniższym rysunku w sposób graficzny przedstawiono schemat postępowania terapeutycznego w ramach protokołu leczenia AIEOP-BFM 2017.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Rysunek 2. Schemat protokołu AIEOP-BFM 2017 [87]



Pacjenci przechodzą wszystkie etapy powyższego schematu, jednak przebieg (zastosowane chemioterapeutyki) oraz czas leczenia w zakresie danego etapu zależy od grupy ryzyka, określonej przed rozpoczęciem leczenia. Niejednokrotnie czas leczenia może ulec wydłużeniu ze względu na przerwy spowodowane infekcjami, pogorszeniem wyników badań krwi oraz innymi powikłaniami po dotychczas przejętej chemioterapii. W sytuacjach wyjątkowych, takich jak wskazanie do przeszczepu lub jeśli badania cytogenetyczne wykażą mutację w obrębie genu BCR/ABL1, leczenie może ulec zmianie [87].

- Leczenie ALL jest jednym z najbardziej skomplikowanych schematów terapeutycznych w onkologii.
- Istotnym elementem terapii chorych na ALL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.
- Całościowa ocena indywidualnego ryzyka jest niezwykle ważna w terapii ALL.
- W Polsce w leczeniu dzieci > 1 roku życia stosuje się program ALL IC BFM 2009 lub AIEOP-BFM 2017, u niemowląt (0-12 miesięcy) protokół Interfant-06, a u dzieci z ALL Ph(+) protokół EsPhALL

Według wytycznych NCCN 2020, w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji młodzieży i młodych dorosłych (AYA, ang. *adolescent and young adult*) dopuszczalne jest stosowanie algorytmu postępowania typowego dla terapii rekomendowanej w populacji pediatrycznej [58] (szerzej kwestię tą przedstawiono w rozdziale 3.2.7.4).

3.2. Oporność oraz nawroty ostrej białaczki limfoblastycznej

3.2.1. Przyczyny niepowodzeń chemioterapii

Niepowodzenia w chemioterapii zależą głównie od trzech czynników:

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

W ostrej białaczce limfoblastycznej wykazano związek tych trzech czynników z wynikami leczenia. Innymi przyczynami niepowodzeń w leczeniu choroby rozrostowej mogą być również: brak optymalnej terapii, modyfikacje w programie leczenia, nadmierne objawy niepożądane powodujące opóźnienia lub zmniejszanie dawek leków, oporność kinetyczna nowotworu (obecność komórek w fazie spoczynkowej G0), poliklonalność nowotworu. Skuteczność chemioterapii jest więc wypadkową jakości i farmakokinetyki stosowanego leku, wrażliwości komórek nowotworowych oraz podatności pacjenta i umiejętności zespołu leczącego [36]. Pierwotna oporność na leczenie w ostrej białaczce limfoblastycznej zdefiniowana jako nieosiągnięcie pełnej remisji (CR) po 2 cyklach standardowym schematem chemioterapii, natomiast chemiooporność definiuje się jako nieosiągnięcie pełnej remisji (CR) po leczeniu indukcyjnym w pierwszym lub kolejnym nawrocie ALL [53]. Tacy pacjenci wciąż mają komórki ALL w szpiku kostnym po leczeniu.

3.2.2. Oporność na cytostatyki

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

pacjentów ze wznową ALL wykazywały stosunkowo dobrą wrażliwość na alkaloidy vinca, arabinozyd cytozyny, ifosfamid i epipodofilotoksyny [36].

3.2.3. Nawroty w ALL

Mimo tak dużego postępu w leczeniu ALL nadal głównym niepowodzeniem są nawroty świadczące o lekooporności komórek nowotworowych, które są obarczone jednoznacznie złym rokowaniem [7, 23, 24]. Rocznie w Polsce pierwszą wznową ALL rozpoznaje się u 20 – 30% dzieci, które, co należy podkreślić, w większości przypadków przebyły wiele linii leczenia, w tym schematów konsolidacyjnych o wysokiej intensywności (szczegółowo opisanych w rozdziale 3.1). Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć:

- w jamie szpikowej (wznowa szpikowa). Wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej.
- w narządach pozaszpikowych — ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jądrach (wznowa pozaszpikowa). Stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków [33].
- komórki nowotworowe pojawiają się zarówno w szpiku, jak i poza nim (wznowa mieszana).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę nawrotu choroby w zależności od wyniku badania szpiku kostnego (% blastów).

Tabela 8. Rozpoznanie i określenie miejsca wznowy [33]

Obecność wznowy szpikowej	Wynik badania szpiku kostnego		
	< 5% blastów	5–25% blastów	> 25% blastów
Wznowa pozaszpikowa	Brak wznowy	Bez wznowy	Wymagająca kontroli
	Wznowa	Izolowana wznowa pozaszpikowa	Mieszana wznowa szpikowa

W zależności od czasu wystąpienia nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej dzieli się go na podgrupy przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 9. Podział pierwszego nawrotu ALL u dzieci w zależności od czasu wystąpienia [33]

Czas wznowy	Od momentu diagnozy ALL	Po zakończeniu pierwszego leczenia
Późna	-	≥ 6 miesięcy
Wczesna	≥ 18 miesięcy	< 6 miesięcy
Bardzo wczesna	< 18 miesięcy	< 6 miesięcy

Do konwencjonalnych czynników ryzyka nawrotu zalicza się dużą wyjściową leukocytozę (>30 x 10⁹/l dla B-ALL, >100 x 10⁹/l dla T-ALL), wiek >35 lat, niekorzystny podtyp immunologiczny (inny niż common/pre-B, korowy T), długi czas do uzyskania CR oraz niekorzystne zmiany cytogenetyczne takie jak t(9,22) czy t(4,11).

3.2.4. Minimalna choroba resztkowa - znaczenie

Minimalna choroba resztkowa (*minimal residual disease*; MRD) to obecność niewielkiej liczby przetrwałych w organizmie (w trakcie leczenia lub w remisji choroby) komórek nowotworowych, w ilościach niewykrywanych standardowo stosowanymi metodami diagnostycznymi jak np. morfologia krwi i badanie szpiku. Obecność

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

choroby resztkowej wiąże się z gorszym rokowaniem i większą szansą na nawrót choroby w porównaniu do pacjentów, u których nie stwierdza się choroby resztkowej [11].

Obecność choroby resztkowej przed alloprzeszczepem, jak wykazały wyniki badań, **stanowi niekorzystny czynnik ryzyka nawrotu choroby i zgonu**. Pozostałość choroby resztkowej ma negatywny wpływ na uzyskiwane rezultaty leczenia, co w szczególności widoczne jest w populacji chorych z drugą i kolejną remisją choroby [86]. W związku z powyższym, współcześnie coraz większą wagę przypisuje się ocenie odpowiedzi na leczenie indukujące i konsolidujące na poziomie minimalnej choroby resztkowej. Uważa się bowiem, że **szybka redukcja MRD, a optymalnie jej ujemny status, wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem**. Przeciwnie, w przypadku poziomu MRD >0,1% wśród komórek szpiku po leczeniu indukującym albo >0,01% w trakcie lub po zakończeniu leczenia konsolidującego ryzyko nawrotu jest bardzo duże, co implikuje konieczność zastosowania alloprzeszczepu. Ryzyko to jest zawsze duże u chorych na ALL z t(9,22), stąd wszyscy oni są kandydatami do alloprzeszczepu [23].

3.2.5. Zasady klasyfikacji grup rokowniczych w ALL

Pacjentów z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikuje się do jednej z czterech grup ryzyka (S1–S4, gdzie S1 oznacza najmniejsze ryzyko, a S4 największe ryzyko) w zależności od:

- lokalizacji wznowy (szpikowa, pozaszpikowa, mieszana);
- czasu wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu (bardzo wczesna, wczesna, późna);
- immunofenotypu oraz obecności rearanżacji bcr/abl [33].

W tabeli poniżej zestawiono charakterystykę grup rokowniczych.

Tabela 10. Grupy rokownicze: S1- S4 w ALL [88]

Grupa	% wszystkich nawrotów	Definicja nawrotu*	% pacjentów osiągających CR	5-letni OS, %
S1	5	Późne nawroty pozaszpikowe	99	60-70
S2	55	Wczesne nawroty pozaszpikowe Bardzo wczesne nawroty pozaszpikowe Późne nawroty szpikowe nie z komórek T Wczesne/późne nawroty szpikowe nie z komórek T	97	40
S3	15	Wczesne nawroty szpikowe nie z komórek T	80-85	<5
S4	25	Bardzo wczesne nawroty szpikowe Bardzo wczesne nawroty szpikowe/pozaszpikowe Nawroty szpikowe z komórek T	70-75	<5

* Bardzo wczesne nawroty definiuje się jako występujące w czasie do 18 miesięcy od diagnozy; wczesne nawroty: > 18 miesięcy od diagnozy ale > 6 miesięcy do przerwania leczenia; późne nawroty: > 6 miesięcy od przerwania leczenia

W ramach grupy S2 stosuje się również stratyfikację pacjentów w zależności od wykrycia choroby resztkowej (MRD) po drugim cyklu chemioterapii (F2) w dniu 28. Pacjentów, u których wykryto chorobę resztkową (odsetek komórek nowotworowych > 0,1%), kwalifikuje się do allotransplantacji komórek hematopoetycznych. W przypadku braku możliwości pomiaru choroby resztkowej można zastosować uproszczoną stratyfikację, której podstawą jest liczba komórek białaczkowych we krwi obwodowej oraz badanie rearanżacji genów bcr/abl. W przypadku bardzo wczesnej lub wczesnej izolowanej wznowy w obrębie OUN (grupa S2D) stosuje się dokładniejszą stratyfikację pacjentów do grup wysokiego (H) lub standardowego (S) ryzyka niepowodzenia leczenia. Stratyfikacja ta pozwala na identyfikację dzieci z izolowaną wznową w OUN, u których konieczne jest przeprowadzenie autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych [33].

Wyniki leczenia ściśle wiążą się z cechami nawrotu kwalifikującymi pacjenta do określonej grupy rokowniczej. W małej grupie o najlepszym rokowaniu (S1) są one dobre — 3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosi 0,9; dużo gorsze wyniki uzyskuje się w pozostałych grupach rokowniczych. Istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem transplantacji alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allogenic hematopoietic stem cell transplantation), którą wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii (CTH) [24, 34].

3.2.6. Rozpoznanie nawrotu pALL

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

- morfologia krwi obwodowej z rozmazem manualnym;
- biopsja aspiracyjna szpiku kostnego z:
 - cytomorfologią,
 - cytochemią,
 - immunofenotypizacją z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych i cytometru przepływowego, z użyciem panelu przeciwciał odpowiednich dla różnicowania fenotypu T i nie-T oraz linii mieloidalnej,
 - koniecznym oznaczaniem wewnątrzcytoplazmatycznej lokalizacji CD3 oraz mieloperoksydazy (MPO, *myeloperoxidase*),
 - badaniem genetycznym: cytogenetyka i/lub badanie molekularne wykrywające obecność translokacji t(9;22) oraz t(4;11),
 - identyfikacją specyficznych markerów do monitorowania MRD (cytometria przepływowa i/lub RT-PCR);
- nakłucie łędźwiowe z oceną rozmazu płynu mózgowo-rdzeniowego. W przypadku obecności objawów neurologicznych bez pleocytozy białaczkowej w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) konieczne jest wykonanie badań obrazowych, takich jak rezonans magnetyczny (MR) czy tomografia komputerowa (KT);
- badanie USG jąder i badanie przedmiotowe — w przypadku podejrzenia nacieków jądra konieczne są pobranie materiału i badanie histopatologiczne oraz immunofenotypizacja (zwłaszcza w przypadku izolowanej wznowy). Jeżeli jedno z jąder klinicznie wydaje się wolne od procesu nowotworowego, należy zawsze wykonać biopsję takiego jądra w celu wykluczenia subklinicznej obecności komórek nowotworowych;
- podejrzenie innej pozaszpikowej lokalizacji wznowy należy zawsze zweryfikować histopatologicznie. Przed wdrożeniem leczenia u chorego z pierwszym nawrotem ALL należy zweryfikować wydolność narządową pacjenta. U chorych z rozpoznaną wznową ALL zakwalifikowanych do grup S2, S3 i S4 powinno się niezwłocznie wykonać badania HLA (ang. *human leukocyte antigens* – ludzkie antygeny leukocytarne), obejmujące pacjenta i członków jego rodziny, w celu identyfikacji potencjalnego rodzinnego dawcy komórek krwiotwórczych [33].

3.2.7. Oporność lub nawrót ALL

3.2.7.1. Leczenie za pomocą radioterapii

W leczeniu chorych ze wznową ALL duże znaczenie przypisuje się naświetlaniu OUN w celu zapobiegania wznowie następczej. Obowiązuje ono nie tylko pacjentów ze wznową w OUN, ale także wszystkich chorych z izolowaną lub mieszaną wznową szpikową. U dzieci ze wznową w OUN (poza nielicznymi wyjątkami) zawsze stosuje się radioterapię. Dawkowanie takiej formy leczenia w obrębie OUN zależy od wieku i poprzedniego obciążenia naświetlaniem. Krótki odstęp w stosunku do poprzedniego naświetlania uznaje się za czynnik niekorzystny [33]. U dzieci ze wznową szpikową dokonuje się naświetleń mózgu i trzech górnych segmentów szyjnych, stosując dawkę 12 Gy. Jeśli poprzednia dawka wynosiła więcej niż 24 Gy (u dzieci < 2 lat 18 Gy), powinno się rozważyć wzmocnienie leczenia dokanałowego zamiast radioterapii. Jeżeli od poprzedniego naświetlania w ramach terapii pierwszej linii minęło mniej niż 24 miesiące, to przyjmuje się, że poprzednie obciążenie wynosiło 18 Gy (u dzieci < 2 lat 15 Gy). U pacjentów ze wznową w OUN dokonuje się naświetleń czaszki i trzech górnych segmentów szyjnych z zastosowaniem dawki 18 Gy; dopuszcza się przeprowadzenie naświetlań czaszkowo-rdzeniowych. Jeżeli poprzednie obciążenie wynosiło ponad 18 Gy (u dzieci < 2 lat powyżej 15 Gy), należy zredukować dawkę do 15 Gy. Przy przerwie wynoszącej mniej niż 24 miesiące w jednej serii naświetlań powinno się już przy poprzednim obciążeniu większym niż 15 Gy (u dzieci < 2 lat większym niż 12 Gy) zredukować dawkę do 15 Gy.

3.2.7.2. Monitorowanie leczenia — badania diagnostyczne

W podtrzymującej fazie leczenia badania kontrolne morfologii krwi należy przeprowadzać początkowo co tydzień, a przy stabilnych wartościach i niezmiennych dawkach leków — co 14 dni. Podstawowe parametry kliniczno-chemiczne powinno się kontrolować co 3 miesiące. Badanie kliniczne należy przeprowadzać regularnie.

Punkcją szpiku kostnego zaleca się na początku leczenia podtrzymującego, następnie powinno się ją wykonywać w 6-miesięcznych odstępach i pod koniec leczenia podtrzymującego. Oprócz oceny morfologicznej zaleca się przeprowadzenie molekularno-biologicznego badania MRD. Dalsze punkcje szpiku kostnego i łądźwiowe przeprowadza się w razie wystąpienia objawów klinicznych lub zmian w obrazie krwi wskazujących na wznowę.

W okresie 6–8 tygodni po zakończeniu leczenia powinno się udokumentować długotrwałą pełną remisję przez przeprowadzenie punkcji łądźwiowej lub szpiku kostnego, włącznie z badaniami molekularno-biologicznymi. Dodatkowo można wykonać zdjęcie klatki piersiowej i echokardiografię oraz przeprowadzić kliniczno-chemiczne i serologiczne badania kontrolne. Zaleca się również przeprowadzenie badania okulistycznego.

Po zakończeniu leczenia badania kontrolne powinny obejmować przynajmniej morfologię krwi i badanie kliniczne. Przerwy pomiędzy poszczególnymi badaniami powinny wynosić: w 1. roku po zakończeniu leczenia — 4 tygodnie, w 2. i 3. roku — 6–8 tygodni, w 4. roku — 3 miesiące, w 5. roku — 6 miesięcy. Po tym okresie wystarczy coroczna kontrola. Badanie szpiku kostnego w ramach badań MRD przeprowadza się do roku po zakończeniu leczenia [33].

3.2.7.3. Zalecane postępowanie terapeutyczne w przypadku braku reakcji na leczenie

Według „Zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” w części dotyczącej „Pierwszej wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci” brak odpowiedzi na leczenie stwierdza się u pacjentów, u których na początku 5. bloku (2. blok R2) schematu BFM ALL REZ 2002 nie uzyskano pełnej remisji. W takim przypadku można podjąć próbę zastosowania terapii ratującej.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

U pacjentów, których komórki nowotworowe wykazują obecność rearanżacji bcr/abl, można dodatkowo zastosować imatynib lub, w razie oporności, dazatynib lub nilotynib.

W niektórych przypadkach możliwe jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, takich jak rituksymab u pacjentów z ekspresją CD20 czy mylotarg skierowany przeciwko antygenowi CD33. W przypadku nawrotu po transplantacji komórek krwiotwórczych proponuje się chemioterapię skojarzoną z infuzją limfocytów dawcy [33].

3.2.7.4. Wytyczne dotyczące leczenia oporności/nawrotów ALL

W ramach wyszukiwania rekomendacji klinicznych w analizowanym wskazaniu, zidentyfikowano następujące, aktualnie obowiązujące wytyczne:

- Polskie **Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci** z 2018r.:

W przypadku wystąpienia wznowy lub progresji choroby stosowane jest terapia w ośrodku, w którym podawano leczenie w pierwszej linii, zgodnie z obowiązującymi zasadami.

W leczeniu II lub III linii stosowane jest leczenie przeciwnowotworowe dostosowane indywidualnie do stanu zdrowia pacjenta zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej.

W przypadku nowych terapii ratujących życie z zastosowaniem niezarejestrowanych leków niezbędna jest opinia konsylium powołanego przez Konsultanta Krajowego.

- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** z 2020 r.:

W przypadku pacjentów, u których nie występuje chromosom Philadelphia rekomendowane jest zastosowanie:

- ✓ Ponownego schematu Indukcji chemioterapii (u pacjentów z późnym nawrotem czyli powyżej 36 miesięcy od pierwszej diagnozy),
- ✓ Blinatumomabu lub inotuzumabu ozogamycyny – u pacjentów z B-ALL oporną lub w przypadku nawrotu,
- ✓ **CAR-T [Kymriah®]** (u pacjentów do 25 roku życia z B-ALL w przypadku oporności lub drugiego i kolejnego nawrotu),
- ✓ Schematów chemioterapeutycznych zawierających klofarabinę, nelarabinę (w przypadku T-ALL), zmieniony schemat hyper-CVAD, schemat MopAD,
- ✓ Chemioterapię z HSCT,
- ✓ Kolejny HSCT (w przypadku nawrotu po pierwszym HSCT).

W przypadku pacjentów z populacji ogólnej, u których występuje chromosom Philadelphia rekomendowane jest zastosowanie:

- ✓ inhibitorów kinazy tyrozynowej (dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib),
- ✓ HSCT – u wszystkich kwalifikujących się pacjentów. Opcje leczenia pacjentów z obecnym chromosomem Philadelphia, u których wystąpił nawrót po HSCT są bardzo ograniczone. Możliwe jest zastosowanie dasatynibu lub innych inhibitorów kinazy tyrozynowej w celu osiągnięcia przez pacjentów CR, gdy nastąpił u nich wczesny nawrót po HSCT jednak dowody na skuteczność takiej terapii są wciąż bardzo słabe.
- ✓ Kolejny HSCT,
- ✓ Blinatumomab – u pacjentów z B-ALL oporną lub w przypadku nawrotu (gdy występuje oporność na inhibitory kinazy tyrozynowej),
- ✓ Schemat MopAD (metotreksat, winkrystyna, L-asparaginaza lub PEG-asparaginaza i deksametazon),
- ✓ Inotuzumab ozogamycyny (gdy występuje oporność na inhibitory kinazy tyrozynowej),

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

- ✓ **CAR-T [Kymriah®]** (u pacjentów do 25 roku życia z B-ALL w przypadku oporności lub drugiego i kolejnego nawrotu oraz niepowodzeniu zastosowania dwóch inhibitorów kinazy tyrozynowej).
- **National Cancer Institute** z 2020r.:

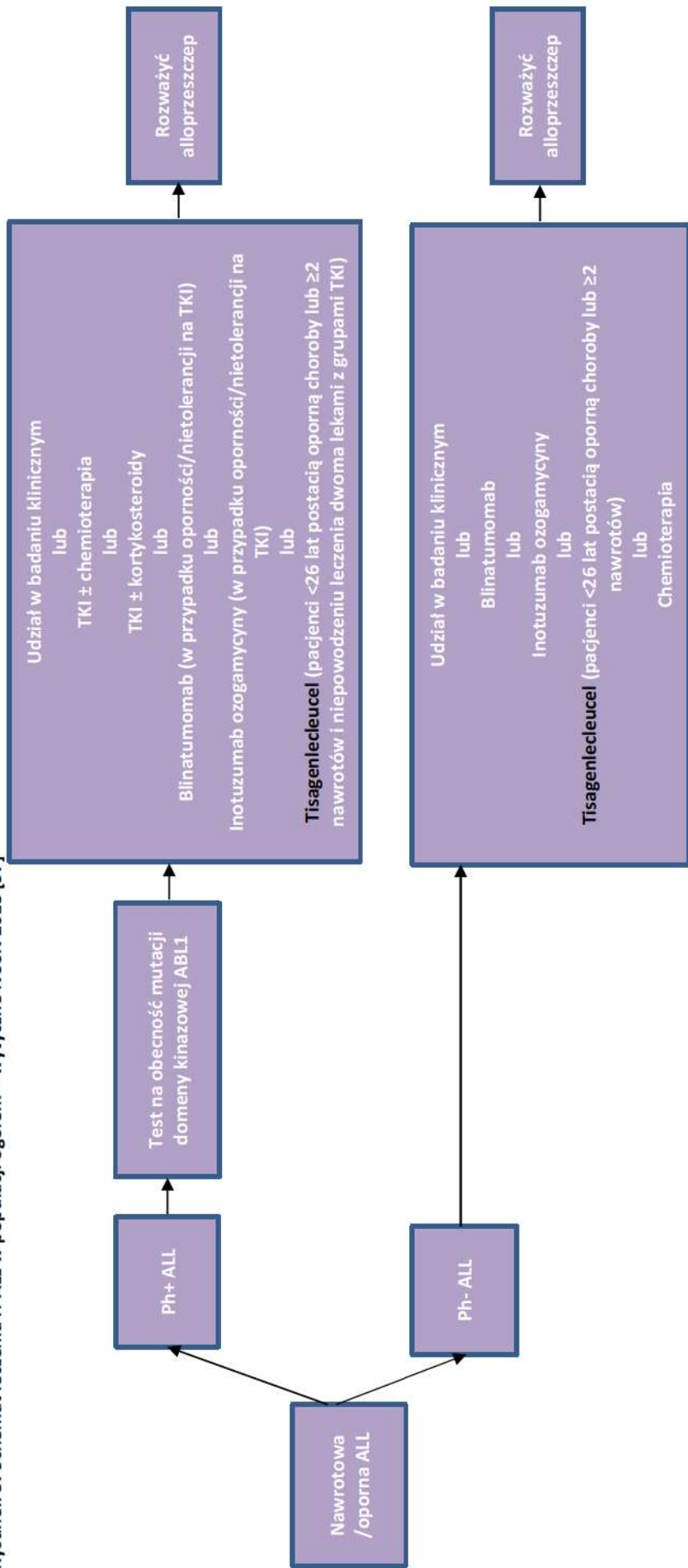
Wytyczne te dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej zawierają rekomendacje postępowania w przypadku wystąpienia drugiego i kolejnych nawrotów choroby w szpiku kostnym [56].

- ✓ HSCT jest właściwą terapią dla takich pacjentów, u których wystąpił drugi lub kolejny nawrót choroby w szpiku kostnym i którzy osiągnęli CR. Długotrwałe przeżycie pacjentów po drugim nawrocie choroby jest wyjątkowo małe i wynosi w granicach 10-20% w okresie 5 lat [32]. Jednym z powodów tak słabego przeżycia jest brak osiągnięcia trzeciej remisji. W przypadku osiągnięcia remisji HSCT pozwala na wyleczenie od 20% do 35%, z niepowodzeniami spowodowanymi nawrotami po przeszczepie oraz śmiertelnością związaną z powikłaniami przeszczepu.
- ✓ W przypadku pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po alloprzeszczepie rekomendowany jest drugi ablacyjny alloprzeszczep. Jednak wielu pacjentów nie kwalifikuje się do kolejnego przeszczepu allogenicznego, ponieważ nie osiągnęli remisji choroby, umarli z powodu toksyczności terapii lub doszło u nich do rozwoju toksyczności wieloorganowej z powodu stosowania terapii ratunkowej. Wśród ściśle wyselekcjonowanej grupy pacjentów, którzy przejdą drugi alloprzeszczep tylko 10% do 30% osiągnie długotrwałe 5-letnie EFS. Lepsze prognozy mają pacjenci, którzy są dłużej w remisji (co najmniej 2 lata) po pierwszym alloprzeszczepie oraz, którzy osiągnęli CR w czasie drugiego alloprzeszczepu [31]. Nie ma dowodów na to czy drugi alloprzeszczep jest konieczny do leczenia izolowanego nawrotu OUN lub w jądrach po pierwszym przeszczepie.
- ✓ Wytyczne NCI zawierają również rekomendacje stosowania immunoterapii w przypadku opornej ALL. Wymieniona tu została terapia przy użyciu przeciwciał monoklonalnych (blinatumomab, inotuzumab) oraz **terapia za pomocą autologicznych komórek T zawierających chimeryczny receptor antygenowy (CAR-T)**.

Algorytm postępowania w przypadku wystąpienia nawrotu/oporności ostrej białaczki limfoblastycznej przedstawiono graficznie poniżej.

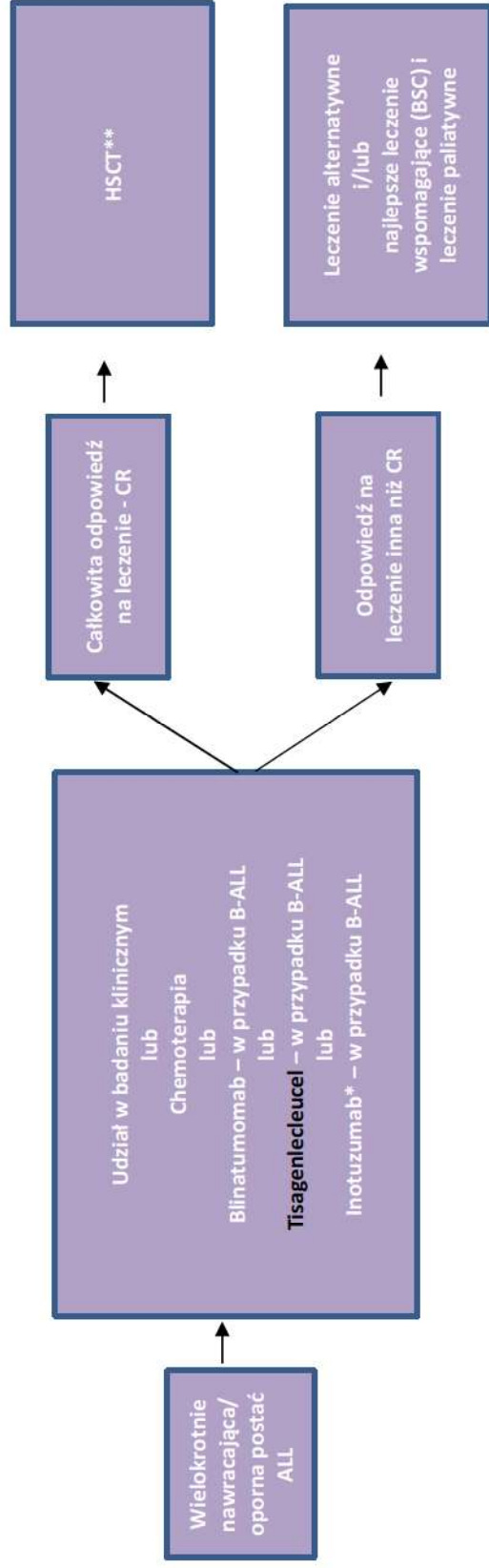
Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Rysunek 3. Schemat leczenia rr ALL w populacji ogółem – wytyczne NCCN 2018 [57]



Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Rysunek 4. Schemat leczenia wielokrotnie nawracających lub opornych postaci ALL w populacji pediatricznej – wytyczne NCCN 2020 [58]



*Inotuzumab ogamycyny nie jest zarejestrowany jako opcja terapeutyczna w populacji pediatricznej, ponadto jego stosowanie wiąże się z wysokim ryzykiem hepatotoksyczności, w tym wystąpienia zagrażających życiu postaci choroby wenookluzyjnej wątroby oraz wzrostem ryzyka zgonu wynikającego z braku odpowiedzi na leczenie po przeprowadzeniu przeszczepu HSCT; **Rola HSCT po terapii z udziałem tisagenlecleucelu jest niejasna, bowiem obecność zmodyfikowanych komórek (tisa-cel) we krwi obwodowej oraz aplazja B-komórkowa związane są z długotrwałym utrzymywaniem się klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie bez konieczności przeprowadzenia przeszczepu, co potwierdza, iż tisagenlecleucel niejednokrotnie stanowi ostatnią linię skutecznego leczenia

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Zestawienie zbiorcze zidentyfikowanych polskich oraz zagranicznych wytycznych leczenia opornych/nawrotowych postaci ostrej białaczki limfoblastycznej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu opornej/nawrotowej białaczki limfoblastycznej

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci/2018 [21]	<ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku wystąpienia wznowy lub progresji choroby stosowana jest terapia w ośrodku, w którym podawano leczenie w pierwszej linii, zgodnie z obowiązującymi zasadami; ○ W leczeniu II lub III linii stosowane jest leczenie przeciwnowotworowe dostosowane indywidualnie do stanu zdrowia pacjenta zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej; ○ W przypadku nowych niezarejestrowanych terapii niezbędna jest opinia konsylium powołanego przez Konsultanta Krajowego; ○ Autorzy podali, iż w leczeniu przeciwnowotworowym białaczek u dzieci wykorzystuje się m.in. blinatumomab, kłofarybinę, kłofarabinę.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)/2018 i 2020 [57, 58]	<p>Przeszczepienie szpiku kostnego (HSCT) stanowi jedyną potencjalnie leczniczą opcję w przypadku opornej/nawrotowej ALL. Wykazano, iż w przypadku pacjentów z wczesną wznową szpikową i czynnikami wysokiego ryzyka przeprowadzenia alloprzeszczepu podczas drugiej remisji wpływa na poprawę wyników w zakresie przeżywalności.</p> <p style="text-align: center;"><u>Późna wznowa choroby</u></p> <p>W przypadku późnego nawrotu, który nastąpił powyżej 36 miesięcy od pierwszej diagnozy zaleca się ponowną indukcję remisji poprzez zastosowanie poprzedniego skutecznego schematu chemioterapii,</p> <p style="text-align: center;"><u>Wczesna/b. wczesna wznowa choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Blinatumomab w przypadku opornej/nawrotowej postaci pre-B ALL. Blinatumomab wykazuje statystycznie lepszą skuteczność w odniesieniu do całkowitego przeżycia, w związku z czym otrzymał najwyższą kategorię rekomendacji w powyższej populacji (kategoria 1 rekomendacji). Przekłada się to na uznanie blinatumomabu jako terapii nadrzędnej w stosunku do chemioterapii. W przypadku kwalifikacji pacjenta do leczenia chemioterapią lub blinatumomabem, blinatumomab stanowić powinien nadrzędnie rekomendowane postępowanie. ○ Inotuzumab ozogamycyny (w przypadku B-ALL, kategoria 1 rekomendacji) ○ Terapia CAR-T, która jest zarezerwowana dla pacjentów w wieku <26 lat w przypadku ALL opornej na leczenie lub gdy wystąpiły 2 lub więcej nawrotów. ○ Pozostałe dostępne metody leczenia: ○ Chemioterapia oparta na kłofarabinie: zarejestrowana w monoterapii dla populacji pediatrycznej, jednakże obarczona wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niewydolność wątroby, epizody gorączkowe, w tym zakażenia stopnia 3. lub 4. i gorączka neutropeniczna; ○ kombinacja kłofarabina/cyklofosfamid/etopozyd (CEC) wykazuje wyższą skuteczność niż kłofarabina w monoterapii, przy czym działania niepożądane (ciężka mielosupresja, epizody gorączkowe, ciężkie zakażenia w tym sepsa lub wstrząs septyczny, zapalenie błon śluzowych, toksyczność wątroby, ryzyko zgonu w związku z chorobą zarostową żył) stanowią poważne ograniczenie tej terapii; ○ Chemioterapia oparta na fludarabinie: IDA-FLAG (fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, idarubicyna), FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron). ○ Schematy chemioterapii oparte na cytarabinie: wysokie dawki cytarabiny; idarubicyny, metotreksatu; ○ Nelarabina (w przypadku T-ALL); ○ Hiper CVAD (stosowany w Polsce jedynie w populacji dorosłych) ○ Ponowny HSCT w przypadku nawrotu po pierwszym HSCT.
National Cancer Institute/2020 (NCI) [56]	<p><u>W przypadku drugiej lub kolejnej wznowy w obrębie szpiku kostnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ właściwym postępowaniem jest kwalifikacja pacjentów, którzy osiągnęli CR2 do przeszczepienia komórek szpiku kostnego; ○ długoterminowe przeżycie dla chorych, którzy doświadczyli drugiej wznowy choroby szacuje się na poziomie nie wyższym niż 10-20%;

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
	<ul style="list-style-type: none"> ○ bortezomib w połączeniu z standardową chemioterapią w badaniach klinicznych pozwolił na osiągnięcie całkowitej remisji na poziomie 70-80% [wiarygodność dowodów naukowych: 3iiiA-3iiiDiv], co w konsekwencji, u pacjentów, u których uzyskano CR i wykonano przeszczepienie komórek szpiku kostnego (HSCT) skutkowało wyleczeniem 20-35% chorych [wiarygodność dowodów naukowych: 3iiA]; ○ obecnie trwają badania dotyczące skuteczności podawania blinatumomabu w leczeniu nawrotowej postaci B-ALL (po pierwszym nawrocie choroby).
	<p><u>W przypadku opornej na leczenie postaci choroby dostępna jest immunoterapia z zastosowaniem:</u></p>
	<ul style="list-style-type: none"> ○ blinatumomabu, w badaniach klinicznych zastosowanie blinatumomabu w populacji z nawrotową/oporną na leczenie B-ALL pozwoliło na osiągnięcie całkowitej remisji choroby u 39% chorych; ○ inotuzumabu, który w badaniach dla dorosłych z oporną na leczenie/nawrotową ALL pozwolił na osiągnięcie CR na poziomie 80%. Inotuzumab nie został szeroko przebadany w populacji dzieci z B-ALL, a tym samym nie posiada zarejestrowanego wskazania do stosowania w tej grupie chorych; ○ CAR-T będącej terapią genową, polegając na modyfikacji właściwości limfocytów, w taki sposób, aby umożliwić rozpoznanie niewłaściwych komórek białaczkowych.

Pacjenci z grupy AYA (ang. *adolescent and young adult*) stanowią wyjątkową populację, która może być objęta leczeniem w oparciu o protokół typowy dla populacji pediatrycznego lub przy użyciu schematów stosowanych dla dorosłych. Potwierdzają to najnowsze wytyczne NCCN 2020, które wskazują, iż w populacji młodzieży oraz młodych dorosłych z opornymi lub nawrotowymi postaci pB-ALL zalecane jest leczenie zgodne z algorytmem postępowania stosownym w populacji pediatrycznej w zależności od preferencji i doświadczeń danego ośrodka z zakresu efektywności leczenia tej grupy chorych. Jest to w pełni uzasadnione wysoką skutecznością działania schematów pediatrycznych w omawianej podgrupie chorych co wykazano eksperymentalnie oraz w ramach praktyki klinicznej [33, 58]. Według panelu NCCN termin pediatryczny obejmuje każdego pacjenta w wieku do 18 lat włącznie oraz niektórych pacjentów z AYA w wieku powyżej 18 lat. Aktualne wytyczne NCCN mają zatem także zastosowanie do pacjentów z grupy AYA leczonych wg zaleceń onkologii pediatrycznej i mogą obejmować pacjentów w wieku do 30 lat [58].

- Pierwotna oporność lub nawrót ALL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane, jako „pomost” do alloprzeszczepu
- U części pacjentów znajdujących się w grupie standardowego ryzyka (SR) oraz u wszystkich pacjentów w grupie wysokiego ryzyka (HR), którzy osiągną remisję, najlepiej z poziomem MRD <0,1%, powinno się przeprowadzić alloprzeszczep
- Rokowania pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem ALL są bardzo słabe, zwłaszcza u tych, którzy nie kwalifikują się do alloprzeszczepu

3.3. Analiza wyników leczenia i rokowania pacjentów z nowo zdiagnozowaną i oporną/nawrotową ALL

3.3.1. Nowo zdiagnozowana ALL

Faza początkowa choroby charakteryzuje się możliwością występowania tylko nieprawidłowości w badaniach krwi natomiast w okresie zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne, czasem związane

z lokalizacją nacieków w ośrodkowym układzie nerwowym, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do zgonu w ciągu kilku tygodni [7]. W czasie leczenia istotne jest określenie wyjściowej oceny rokowania stanu pacjentów. Znaczenie kategorii ryzyka może ulegać zmianie w miarę postępu leczenia. Nie ma dostatecznych danych dla określenia ryzyka w niedawno wydzielonych postaciach genetycznych. Uważa się, że negatywny wpływ na przebieg ma obecność mutacji lub translokacji t(4; 11) (MLL-AF4), t(1; 19), niska hipodiploidia (<44 chromosomów) i zmiany złożone kariotypu ≥ 5 [7].

Wyróżnia się następujące kategorie ryzyka [9]:

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

W ostatnich latach u dzieci z ALL nastąpił ogromny postęp w leczeniu i uzyskaniu długotrwałej remisji. W roku 1960 roku jedynie 3% dzieci leczonych na ALL miało 5-letni okres przeżycia. Obecnie około 80% dzieci leczonych na ALL osiąga całkowitą remisję i ma 5-letni okres wolny od choroby po zakończeniu leczenia, a raportowane odsetki całkowitego przeżycia sięgają, a nawet przekraczają 90% (dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat). Według wyników polskiego badania „Analiza czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci leczonych w regionie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010” prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (OS) poprawiło się z $0,196 \pm 0,053$ (tj. ~20%) w latach 1976-83 do $0,862 \pm 0,042$ (tj. ~86%) w latach 2002-2010, a prawdopodobieństwo 5-letniego EFS w tym samym okresie czasu z $0,074 \pm 0,034$ (tj. 7%) do $0,766 \pm 0,045$ (tj. ~77%). [39]

3.3.2. Oporna/nawrotowa ALL

Ogólna wyleczalność ALL za pomocą standardowej terapii stosowanej w pierwszej linii wynosi 80-85% [25, 26, 27]. Jednak spośród pacjentów, którzy reagują na leczenie I linii (CR lub CR1) u około 20% dochodzi do nawrotu choroby [28, 57]. Często jest to spowodowane brakiem osiągnięcia morfologicznej remisji po fazie indukcji i/lub słabą odpowiedzią molekularną po fazie konsolidacji. Pacjenci znajdujący się w grupie dużego ryzyka (HR), którzy osiągnęli pierwszą remisję całkowitą (CR1) lub pacjenci nawrotowi, którzy osiągnęli drugą remisję całkowitą (CR2) kwalifikują się do alloprzeszczepu [25, 27, 29, 30]. Wśród pacjentów z nawrotem, całkowita odpowiedź na leczenie (CR) wynosi około 85% po drugiej terapii, jednak ulega znacznemu zmniejszeniu do <50% po trzeciej i każdej kolejnej terapii [31]. Wskaźnik przeżycia dla pacjentów z kilkoma nawrotami wynosi poniżej 10% [32]. W przypadku wystąpienia nawrotu po przeszczepie allogenicznym przeprowadzenie kolejnego może uratować około 10% pacjentów pediatrycznych, pod warunkiem osiągnięcia hematologicznej remisji [40]. Jednak przeprowadzenie takiego przeszczepu nie zawsze jest możliwe. Pacjenci, którzy mają nawrót choroby po alloprzeszczepie mają bardzo słabe rokowania i mogą być kandydatami do terapii eksperymentalnej [40]. Chemioterapia w przypadku pacjentów z r/r ALL, również tych, którzy nie kwalifikują się do alloprzeszczepu, przynosi nieoptymalne wyniki leczenia oraz przyczynia się do rozwinięcia wielu innych chorób związanych z leczeniem [41, 42, 43, 44, 45, 46]. Dodatkowa chemioterapia przynosi ograniczone korzyści z powodu wykształcenia się oporności wielolekowej, która ulega zwiększeniu z każdą kolejną linią leczenia, oraz z powodu śmiertelnej toksyczności [47]. U większości pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych, u których dochodzi do pierwszego nawrotu choroby, dochodzi do następnych nawrotów i ostatecznie przegrywają oni z chorobą [42]. Oporna/nawrotowa pediatryczna ostra białaczka limfoblastyczna (r/r pALL) jest wiodącą przyczyną zgonów związanych z nowotworem wśród populacji pediatrycznej [33].

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

- Chemioterapia w przypadku pacjentów z oporną/nawrotową postacią ALL, również tych którzy nie kwalifikują się do alloprzeszczepu, przynosi nieoptymalne wyniki leczenia oraz przyczynia się do rozwinięcia wielu innych chorób związanych z leczeniem.
- Pediatryczni pacjenci z oporną/nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną stanowią grupę o największych niezaspokojonych potrzebach pod względem efektów leczenia oraz jakości życia, wśród wszystkich pacjentów chorych na ALL.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

4. POPULACJA DOCELOWA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. CAR-T

5.1. Opis technologii CAR-T

Chemioterapia oraz radioterapia, wraz z przeszczepem szpiku, już od dłuższego czasu są podstawą niechirurgicznego leczenia nowotworów. Jednak wiele typów nowotworów pozostaje opornych na leczenie (oporność pierwotna) lub wytwarza taką oporność w czasie terapii. To prowadzi zwykle do nawrotu choroby i znacznego zmniejszenia rokowania dla pacjentów. Pomimo nowych opcji terapeutycznych, takich jak przeciwciała monoklonalne lub drobnocząsteczkowe inhibitory, stosowanych głównie w nowotworach hematologicznych, odpowiedź na leczenie nie jest jednorodna między pacjentami i zwykle wiąże się z dużym odsetkiem nawrotów choroby i bardzo słabym rokowaniem [73]. W przypadku opornej lub nawrotowej choroby nowotworowej obecnie mało jest dostępnych opcji leczenia lub brak terapii, które doprowadzają do całkowitej eliminacji komórek nowotworowych. Istnieje wiele dowodów wskazujących na duże znaczenie układu immunologicznego oraz w szczególności limfocytów w kontrolowaniu oraz usuwaniu komórek nowotworowych. Wiele dostępnych terapii skupia się właśnie na wykorzystaniu układu immunologicznego w celu osiągnięcia efektu klinicznego.

Jedną z takich obiecujących technologii jest CAR-T, czyli genetyczna modyfikacja limfocytów T w celu ekspresji przez nich chimericznych receptorów antygenowych (CAR), które rozpoznają antygeny powierzchniowe niezależnie od ograniczeń głównego układu zdolności tkankowej (MHC). CAR-T skierowane przeciwko antygenom znajdującym się na powierzchni komórek nowotworowych prowadzą do ich śmierci po kontakcie z antygenem. CAR składają się z zewnątrzkomórkowej domeny łączącej, regionu zawiasowego, domeny transbłonowej oraz jednej lub kilku wewnątrzkomórkowych domen sygnałowych. Jednołańcuchowe fragmenty zmienne (ang. *single-chain variable fragments, scFvs*) otrzymane z przeciwciał reaktywnych względem antygenów nowotworowych są najczęściej stosowane, jako zewnątrzkomórkowe domeny łączące. We wszystkich CAR znajduje się domena z łańcuchem CD3ζ, która pełni rolę wewnątrzkomórkowej domeny sygnałowej.

5.1.1. Kymriah® (tisagenlecleucel)

Kymriah® należy do technologii medycznych CAR-T CD19, w której stosuje się autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimericzny receptor antygenowy przeciw CD19.



Wytwarzanie Kymriah® jest to proces, którego najważniejszym elementem są limfocyty T. Autologiczny materiał pobrany od pacjenta w czasie leukaferazy jest w laboratorium produkcyjnym wzbogacany w limfocyty T, które są następnie aktywowane/transdukowane, namnażane *ex vivo* do osiągnięcia docelowej dawki, a następnie kriokonserwowane przed wysłaniem do ośrodka zajmującego się leczeniem danego pacjenta.

Istotne jest to, że leczenie za pomocą Kymriah® polega na podaniu **jednorazowej infuzji dożyłnej**. Jest to szczególnie ważne w terapii pacjentów z oporną/nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną, którzy najczęściej są już po wielu etapach leczenia składających się z bardzo wielu infuzji leków oraz innych zabiegów diagnostycznych. Każdy kolejny schemat leczenia z dodatkowymi infuzjami stanowi bardzo duże obciążenie dla organizmu z powodu występowania toksyczności oraz przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Zastosowanie w tej grupie pacjentów produktu leczniczego Kymriah® pozwoli na ograniczenie terapii do jednorazowej infuzji dożyłnej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

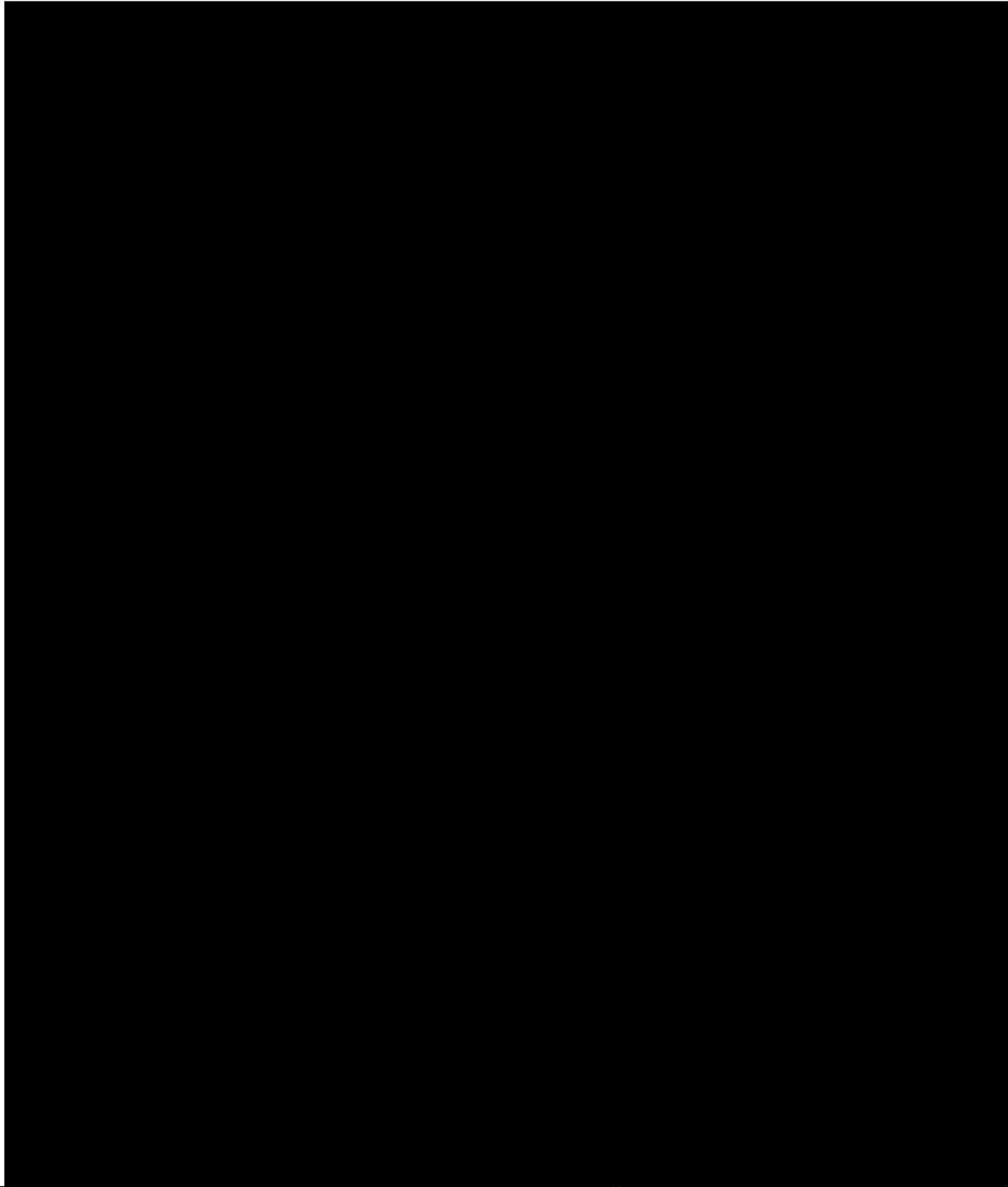
[Redacted]

[Redacted]

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

[Redacted content]

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

krwiotwórczych komórek macierzystych.

5.1.2. Wytyczne stosowania CAR-T w ALL

Rekomendacje stosowania technologii CAR-T (autologiczne komórki T zawierające chimeryczny receptor antygenowy) znalazły się w wytycznych:

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

- *National Cancer Institute* z 2020 roku, dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, jako immunoterapia opornej/nawrotowej ALL u pacjentów do 25 roku życia. Rekomendowaną terapią jest Kymriah® [56].
- *National Comprehensive Cancer Network* z 2018 roku oraz najnowsze z 2020 roku, dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej [57, 58]:
 - U pacjentów z chromosomem Philadelphia, do 25 roku życia z B-ALL w przypadku oporności lub drugiego i kolejnego nawrotu oraz niepowodzeniu zastosowania dwóch inhibitorów kinazy tyrozynowej. Rekomendowaną terapią jest Kymriah®.
 - U pacjentów bez chromosomu Philadelphia, do 25 roku życia z B-ALL w przypadku oporności lub drugiego i kolejnego nawrotu. **Rekomendowaną terapią jest Kymriah®.**

6. INTERWENCJA

6.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

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

Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Kymriah® [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Kymriah®
Postać farmaceutyczna	1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ komórek, dyspersja do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	Kymriah® jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T, zmodyfikowane genetycznie w warunkach ex vivo przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19 (ang. <i>chimeric antigen receptor</i> , CAR).
Wygląd produktu leczniczego	Dyspersja w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego
Rodzaj i zawartość opakowania	Każdy worek infuzyjny z produktem Kymriah® wykonany z kopolimeru etylenu i octanu winylu zawiera dyspersję komórek tisagenlecleucelu o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały one ekspresję chimerycznego receptora antygenowego skierowanego przeciwko CD19 (żywe limfocyty T posiadające receptor CAR). Stężenie żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR zależy od wskazania i masy ciała pacjenta (w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej [ALL] z komórek B). Skład komórkowy i ostateczna liczba komórek różnią się pomiędzy seriami przeznaczonymi dla poszczególnych pacjentów. Oprócz limfocytów T, w produkcie mogą być również obecne komórki NK. Informacja o liczbie żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR/ml i całkowitej liczbie komórek zawartej w danym produkcie jest podana w dokumentacji przygotowanej dla danej serii dołączonej do produktu Kymriah. 1 lub więcej worków infuzyjnych zawierających łącznie 1,2 x 10 ⁶ do 6 x 10 ⁸ żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1297/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu/rejestracja jako produkt terapii zaawansowanej (ATMP)	23.08.2018r. W oparciu o opinię Komitetu ds. Terapii Zaawansowanych (CAT, ang. <i>Committee for Advanced Therapies</i>) działającego w ramach Europejskiej Agencji Leków, Kymriah został zarejestrowany jako produkt leczniczy terapii zaawansowanej (ATMP, ang. <i>Advanced-Therapy Medicinal Product</i>) i zakwalifikowany do grupy - leki terapii genowej (GTMPs, ang. <i>Gene-Therapy Medicines</i>)
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	23.08.2018r.
Status leku sierocego	Tak: 12 marzec 2014 r. – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP, ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>) wydał pozytywną opinię dla autologicznych komórek T transdukowanych wektorem lentiwirusowym zawierającym chimeryczny receptor antygenowy skierowany przeciw CD19 w leczeniu białaczki/chłoniaka limfoblastycznego z limfoblastów B 29 kwiecień 2014 r. – Komisja Europejska przyznała firmie Novartis Europharm Limited, oznaczenie leku sierocego (EU/3/14/1266) dla autologicznych komórek T transdukowanych wektorem lentiwirusowym zawierającym chimeryczny receptor antygenowy

skierowany przeciw CD19 w leczeniu białaczki/chłoniaka limfoblastycznego z limfoblastów B
 19 lipiec 2018 r. – COMP rekomendował aby produkt leczniczy Kymriah pozostał w rejestrze leków sierocych (Community Register of Orphan Medicinal Products) utrzymując w ten sposób status leku sierocego we wskazaniu białaczka/chłoniak limfoblastyczny z limfoblastów B

W USA tisagenlecleucel uzyskał, na mocy opinii FDA Office of Orphan Products Development status leku sierocego 31 stycznia 2014 r. jako *Autologous T Cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19* w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej [95].

Produkt leczniczy Kymriah został zatwierdzony przez FDA w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej jako *Regenerative Medicine Advanced Therapy* z dniem rejestracji (30.08.2017 r.) i stanowi pierwszą dopuszczoną do obrotu terapię genową w USA [96].

6.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

6.1.1.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, Kod ATC: jeszcze nieprzydzielony.

6.1.1.2. Mechanizm działania

Tisagenlecleucel to autologiczna, immunokomórkowa terapia przeciwnowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgeny kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrzkomórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta. Element CD3 zeta ma krytyczne znaczenie dla rozpoczynania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast 4-1BB nasila rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisagenlecleucelu. Po związaniu z komórkami wykazującymi ekspresję CD19, CAR transmituje sygnał sprzyjający rozprzestrzenianiu limfocytów T i utrzymywaniu się tisagenlecleucelu.

6.1.2. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Kymriah® jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

6.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Kymriah® musi być podawany w wykwalfikowanym ośrodku. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi produktem Kymriah®. Przed infuzją ośrodek musi dysponować sprzętem niezbędnym do leczenia nagłych przypadków i tocilizumabem dostępnym na pacjenta do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. Ośrodek musi posiadać dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Produkt leczniczy Kymriah® jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah® zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni.

6.1.3.1. Dawkowanie

Dawkowanie u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych pacjentów z ALL z komórek B:

- Pacjenci o masie ciała 50 kg i mniejszej: 0,2 do 5×10^6 żywych CAR-dodatnich limfocytów T/kg masy ciała.
- Pacjenci o masie ciała powyżej 50 kg: 0,1 do $2,5 \times 10^8$ żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).

6.1.3.2. Kondycjonowanie przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna)

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah® zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej, chyba, że liczba białych krwinek (ang. *white blood cells*, WBC) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi $\leq 1\,000$ krwinek/ μl .

Zaleca się, by infuzję produktu Kymriah® wykonywać po 2 do 14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu Kymriah®. Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłyną ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi $>1\,000$ krwinek/ μl , wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah®.

ALL z komórek B

Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to:

- Fludarabina (30 mg/m^2 pc. dożylnie na dobę przez 4 dni) i cyklofosfamid (500 mg/m^2 pc. dożylnie na dobę przez 2 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).

Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat:

- Cytarabina (500 mg/m^2 pc. dożylnie na dobę przez 2 dni) i etopozyd (150 mg/m^2 pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki cytarabiny).

6.1.3.3. Premedykacja

Celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia potencjalnych ostrych reakcji na infuzje zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H1 w czasie około 30 do 60 minut przed infuzją produktu leczniczego Kymriah®. Nie należy na żadnym etapie stosować kortykosteroidów, z wyjątkiem stanów nagłego zagrożenia życia.

6.1.3.4. Ocena kliniczna przed infuzją

Leczenie produktem Kymriah® należy opóźnić w niektórych grupach pacjentów podlegających ryzyku.

6.1.3.5. Monitorowanie pacjenta po infuzji

Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji, pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego zespołu uwalniania cytokin, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizowanie pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów zespołu uwalniania cytokin i (lub) zdarzeń neurologicznych.

Po pierwszych 10 dniach po infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza.

Należy pouczyć pacjentów, by pozostawali w bliskiej odległości wykwalifikowanego ośrodka klinicznego, przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

6.1.3.6. Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

ALL z komórek B: Nie przeprowadzono formalnych badań u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

ALL z komórek B: Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Kymriah® w tej populacji pacjentów nie zostały ustalone.

Pacjenci seropozytywni z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)

Brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu leczniczego Kymriah® dla pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV lub czynnego zakażenia wirusem HCV. Dlatego materiał pobrany podczas leukaferazy pochodzący od tych pacjentów nie będzie przyjmowany do wytworzenia produktu Kymriah®.

6.1.3.7. Sposób podawania

Produkt leczniczy Kymriah® jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Środki ostrożności, jakie należy zachować przed rozpoczęciem postępowania z produktem leczniczym i jego podawaniem

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi. Z tego względu, osoby z fachowego personelu medycznego postępujące z produktem Kymriah® powinny zachowywać odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawiczki i okulary ochronne), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Przygotowanie do infuzji

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah® należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta zgadza się z podstawowymi unikatowymi danymi pacjenta widniejącymi na worku (workach) infuzyjnym.

Czas rozmrażania produktu Kymriah® i podania infuzji powinien być skoordynowany. Należy wcześniej potwierdzić godzinę rozpoczęcia infuzji uwzględniając rozmrażanie produktu Kymriah® tak, aby lek był już dostępny, gdy pacjent będzie gotowy do otrzymania infuzji. Po rozmrożeniu produktu leczniczego Kymriah® i osiągnięciu przez niego temperatury pokojowej (20°C -25°C) należy podać go w infuzji w ciągu 30 minut, aby zachować maksymalną żywotność produktu. W czas ten wliczają się również wszelkie przerwy w infuzji.

Podawanie

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Produkt leczniczy Kymriah® należy podawać w infuzji dożylną przez rurkę do podawania dożylnego niezawierającą lateksu, bez filtra usuwającego leukocyty, z szybkością około 10 do 20 ml na minutę, przepływem grawitacyjnym. Należy podać w infuzji całą zawartość worka (worków). Do przepłukania cewnika przed infuzją i po infuzji należy używać roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Po podaniu pełnej objętości produktu leczniczego Kymriah® worek infuzyjny należy przepłukać 10-30 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) poprzez tzw. back priming (podłączenie drugiego zestawu, otwarcie zacisku i grawitacyjne opróżnienie pierwszego zestawu z całej zawartości), aby upewnić się, że możliwie duża liczba komórek została podana pacjentowi podczas infuzji.

6.1.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy uwzględnić przeciwwskazania do podania chemioterapii limfodeplecyjnej.

6.1.5. Rejestracja ocenianej interwencji

W ramach przeglądu przeszukane dane na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) [80] i European Medicines Agency (EMA) [80], jako źródła informacji o dopuszczeniu leku do obrotu, odpowiednio: w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej.

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne/dopuszczenie do obrotu dla leku Kymriah®

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rodzaj rekomendacji/ dopuszczenie do obrotu
Dopuszczenie do obrotu			
FDA [80]	Stany Zjednoczone/2017 (pB-ALL) oraz 2018 (B-cell lymphoma)	<ol style="list-style-type: none"> Leczenie pacjentów do 25 roku życia pB-ALL z, u których wystąpiła oporność lub drugi lub kolejny nawrót choroby Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym, chłoniakiem z dużych komórek B po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z dużych komórek B i DLBCL powstały z chłoniaka grudkowego 	pozytywna
EMA [1, 80]	Europa/2018	<p>Produkt leczniczy Kymriah® jest wskazany w leczeniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. 	pozytywna

6.1.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – Kymriah® biorąc pod uwagę zarówno nazwę handlową produktu jak i nazwę tisagenlecleucel.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [62], Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), The Scottish Medicines Consortium (SMC) [70], Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [65], Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) [66], Haute Autorité de Santé (HAS) [63] i All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [67] oraz IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [68]/ G-BA (Gemeinsamen Bundesausschusses) [<https://www.g-ba.de/>].

Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla leku Kymriah®

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rodzaj rekomendacji/ dopuszczenie do obrotu
Rekomendacje refundacyjne			
CADTH [66]	Kanada/2019	Produkt leczniczy Kymriah® jest wskazany w leczeniu: 1. Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku od 3 do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji; niekwalifikujących się do transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. 2. Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.	pozytywna
NICE [62]	Wielka Brytania/2018	Leczenie tisagenlecleucelem rekomendowane jest w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja terapeutyczna w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B u osób do 25 roku życia	pozytywna
HAS [63]	Francja/2018	Leczenie dzieci i dorosłych w wieku do 25 roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, które znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.	pozytywna
IQWiG [68], G-BA [https://www.g-ba.de/]	Niemcy/2019	Leczenie dzieci i dorosłych w wieku do 25 roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, które znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.	pozytywna
SMC [70]	Szkocja/2019	Leczenie dzieci i dorosłych w wieku do 25 roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, które znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.	pozytywna

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

6.1.7. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono decyzję refundacyjną dla technologii Kymriah®.

Tabela 16. Decyzje refundacyjne dotyczące dla produktu leczniczego Kymriah®

Kraj/Rok	Wskazanie	Rodzaj decyzji; schemat/warunki uzyskania refundacji
Wielka Brytania/2018*		<p>Pozytywna</p> <p>Przyszła ponowna ocena w oparciu o długoterminowe dane uzupełniające z najważniejszych badań oraz dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów w UK</p>
Francja/2019	W leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu	<p>Pozytywna</p> <p>Coroczna ponowna ocena na podstawie długoterminowych danych z najważniejszych badań oraz gromadzenie danych po z rzeczywistej praktyki wśród pacjentów we Francji</p>
Niemcy/2019		<p>Pozytywna</p> <p>Poziom refundacji ustalany indywidualnie, uzależniony od uzyskanych wyników zdrowotnych</p>
Hiszpania/2019		<p>Pozytywna</p> <p>Płatności dokonywane są etapowo w zależności od uzyskanych wyników</p>
Włochy/2019		<p>Pozytywna</p> <p>Poziom refundacji ustalany w zależności od uzyskanych wyników zdrowotnych. Płatności dokonywane są etapowo.</p>

*Decyzja refundacyjna NHS zapadła już po 10 dniach od dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Kymriah® i jest jedną z najszybszych decyzji o finansowaniu w 70-letniej historii NHS [83].

7. KOMPARATORY

7.1. Wybór i opis interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 70] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [3]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3, 70].

Analiza polskich i zagranicznych wytycznych leczenia wnioskowanej populacji [REDACTED]

C-ART w postaci tisagenlecleucelu jest bowiem terapią ratującą życie, której celem jest wyleczenie pacjenta, a podawana jest w sytuacji braku innych możliwości leczenia. Bardzo wysoką efektywność Kymriah® udowodniono zarówno w ramach badań klinicznych jak i rzeczywistej praktyce, co szeroko przeanalizowano w analizie efektywności klinicznej stanowiącej część niniejszego wniosku [93]. Klinicznie istotny, pozytywny wpływ na kluczowe efekty zdrowotne terapii opartej o wysoce zaawansowaną technologię Kymriah® wykazano w jednoramiennych próbach, których metodyka polegająca na braku grupy kontrolnej, bezpośrednio wynikała z faktu, iż brak jest adekwatnej interwencji alternatywnej, która w eksperymencie badawczym przeprowadzonym na grupie pacjentów o bardzo złym rokowaniu, jaką niewątpliwie stanowi populacja wnioskowana, mogłaby stanowić opcję leczenia, która choćby w porównywalny sposób w stosunku do tisa-cel dawałaby szansę na uzyskanie zadowalających efektów. Konstruowanie badań porównawczych (również z randomizacją), w których zestawiono by terapię genową z substancją nieaktywną biologicznie dotyka także problemów natury etycznej. Efektywność CAR-T testowana jest zatem najczęściej w badaniach z pojedynczym ramieniem na stosunkowo niewielkich populacjach (ALL jest chorobą rzadką), z uwagi na stopień zaawansowania nowotworowego procesu chorobowego oraz etyczne implikacje wstrzymania, bądź ograniczenia dostępu do nowego skutecznego leczenia potencjalnie ratującego życie, wynikającego z metodologii badań porównawczych.

Z analizy polskich zaleceń postępowania terapeutycznego *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* z 2011 roku, wynika, iż w analizowanej grupie chorych, w przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie reindukujące protokołem *ALL Rez BFM* można zastosować schemat CEC (klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd). Jednakże należy pamiętać, iż wytyczne te odzwierciedlają stan wiedzy na rok 2011, a w świetle szybkiego postępu medycyny i identyfikacji nowych skutecznych leków w populacji wnioskowanej, cechującej się wysokim wskaźnikiem braku zaspokojenia potrzeb medycznych, zalecenia te wydają się być nieaktualne. [REDACTED]

Wśród pacjentów z nawrotowymi postaciami pB-ALL rokowanie jest bardzo złe, a wrażliwość na kolejne linie chemioterapii jest znacząco obniżona co rzutuje na efektywność leczenia z zastosowaniem standardowych czy wysokodawkowych schematów chemioterapii. Do niedawna, tj. przed erą nowoczesnych metod leczenia

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

(immunoterapia, terapia genowa) wytyczne i praktyka kliniczna nie wskazywały w takiej sytuacji innych skutecznych opcji leczenia a użycie standardowych chemioterapeutyków miało bardzo często jedynie paliatywny charakter.

Część obowiązujących wytycznych klinicznych (NCCN) w analizowanej populacji pacjentów dopuszcza stosowanie klasycznych schematów chemioterapii. Należy mieć jednak na uwadze, iż w sytuacji dostępu do rekomendowanych zaawansowanych metod leczenia w postaci przeciwciał monoklonalnych, jak blinatumomab czy inotuzumab oraz terapii genowej w postaci CAR-T (tisagenlecleucel), stosowanie przestarzałych form leczenia jest niejednokrotnie bezzasadne, bowiem ich rolę, w związku z niską efektywnością w zakresie kluczowych parametrów analizy przeżycia czy częstości uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie, jest często jedynie podtrzymanie stanu zdrowia pacjenta.

Według najnowszych rekomendacji *National Cancer Institute, National Comprehensive Cancer Network* oraz opracowanych dla warunków polskich, wytycznych: „Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci”, w leczeniu nawrotowych o opornych postaci ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) z komórek prekursorowych linii B, zalecany jest właśnie blinatumomab (NCCN, NCI, polskie wytyczne) [21, 56, 57, 58] lub inotuzumab ozogamycyny (NCCN, NCI) [56, 57, 58].

W 2018 r. Komisja Europejska (KE) zatwierdziła rozszerzone wskazanie do stosowania blinatumomabu jako monoterapii w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku jednego roku lub starszych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) bez chromosomu Philadelphia z komórek prekursorowych linii B CD19 (+), którzy są oporni na leczenie lub mają nawrót choroby po wcześniejszym otrzymaniu co najmniej dwóch terapii lub allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Tisagenlecleucel, jak wspomniano wyżej stanowi bowiem terapię, której intencją jest wyleczenie. Pacjenci, których kwalifikowano do C-ART to grupa chorych niejednokrotnie w schyłkowym stadium choroby, dla których nie ma już innych skutecznych form terapii, natomiast użycie blinatumomabu zasadne jest w populacji pacjentów, u których dostrzega się możliwość wdrożenia kolejnego postępowania po terapii z udziałem tego przeciwciała monoklonalnego. Wskazują na to m.in. istotnie wyższy odsetek pacjentów, którzy otrzymują HSCT po blinatumomabie aniżeli po tisagenlecleucelu. Znaczącym jest również fakt, iż w przypadku blinatumomabu nie ma obecnie danych z zakresu trwałości uzyskanych odpowiedzi na leczenie, która natomiast przebadana została w eksperymentach dotyczących Kymriah® (patrz wyniki AKL [93]).

Inotuzumab ozogamycyny natomiast, zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej [85]. W populacji pacjentów w wieku 0 - 18 lat nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności inotuzumabu ozogamycyny, w związku z tym brak jest rejestracji leku Besponsa w terapii obejmującej populację pediatryczną [85]. Ponadto jak wskazują zapisy zamieszczone w wytycznych NCCN 2020, stosowane inotuzumabu ozogamycyny wiąże się z wysokim ryzykiem hepatotoksyczności, w tym wystąpienia zagrażających życiu postaci

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

choroby wenookluzycznej wątroby oraz wzrostem ryzyka zgonu wynikającego z braku odpowiedzi na leczenie po przeprowadzeniu przeszczepu HSCT [58].

Należy również podkreślić, jak dostrzeżono w rekomendacji Rady Przejrzystości z 11 lutego 2019 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna [86], iż wnioskowaną populacją docelową dla tej opcji terapeutycznej jest populacja pacjentów pediatrycznych (wiek <17 r.ż.) po wznowie szpikowej, u których brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19. Zatem lek ten nie stanowi alternatywnej opcji leczenia dla technologii Kymriah®.

Inotuzumab ozogamycyny jest finansowany ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, natomiast zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 roku, inotuzumab ozogamycyny nie jest objęty refundacją ze środków publicznych [72]. Natomiast blinatumomab w populacji pediatrycznej objęty jest refundacją w ramach RDTL a w populacji dorosłych w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” [72].

Blinatumomab, stanowi zatem, mimo ograniczeń, obecnie najlepszą możliwą, refundowaną opcję leczenia w populacji 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, [REDACTED]

W związku z powyższym **rozpatrywaną interwencją alternatywną jest blinatumomab**, [REDACTED], jako potencjalnie najlepszy komparator dla Kymriah® [4].

Pełną charakterystykę interwencji alternatywnej przedstawiono poniżej.

7.2. Blinatumomab - informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Blincyto® przez Europejską Agencję Leków (EMA) [94].

Tabela 17. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Blincyto®(blinatumomab) [94]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Blincyto®
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	<p>Jedna fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań końcowe stężenie blinatumomabu wynosi 12,5 mikrograma/ml. Blinatumomab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA. Substancje pomocnicze:</p> <p><u>Proszek</u> Kwas cytrynowy jednowodny (E330) Trehaloza dwuwodna Chlorowodorek lizyny Polisorbat 80 Wodorotlenek sodu (w celu dostosowania pH)</p> <p><u>Roztwór stabilizujący</u> Kwas cytrynowy jednowodny (E330) Chlorowodorek lizyny Polisorbat 80</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

	Wodorotlenek sodu (w celu dostosowania pH) Woda do wstrzykiwań
Wygląd produktu leczniczego	Proszek barwy białej lub białawej Roztwór stabilizujący: bezbarwny lub jasnożółty, przezroczysty roztwór o wartości pH 7,0.
Rodzaj i zawartość opakowania	Opakowanie produktu Blincyto® zawiera 1 fiolkę proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiolkę roztworu stabilizującego. Opakowanie produktu Blincyto® zawiera 1 fiolkę proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiolkę roztworu stabilizującego: 38,5 mikrograma blinatumomabu w postaci proszku w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej) i uszczelnieniem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip off” oraz 10 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej) i uszczelnieniem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip off”.
Podmiot odpowiedzialny	Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1047/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23 listopada 2015
Szczególne warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy
Status leku sierocego (TAK/NIE)	Tak
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach PL (dorośli) i RDTL (populacja pediatryczna)

7.2.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Blinatumomab jest bispecyficznym przeciwciałem angażującym limfocyty T, które wiąże się swoiście z cząsteczką CD19, ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora 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 tkankowej (ang. *human leukocyte antigen*, HLA) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytym T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+ [1].

7.2.2. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Blincyto® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygeny CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

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

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

7.2.3. Dawkowanie i sposób podania

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

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

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

Worki infuzyjne z produktem BLINCYTO należy przygotowywać tak, by podanie trwało 24 godziny, 48 godzin, 72 godziny lub 96 godzin.

Pacjenci mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14 dniowym (2 tygodniowym) okresem bez leczenia. Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję, można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem Blincyto® w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka [94].

Dawkowanie

Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała pacjenta. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjentom ważącym mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.) [94].

Tabela 18. Schemat dawkowania blinatumomabu zgodnie z CHPL [94]

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

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

Premedykacja

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

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Dzieciom i młodzieży podaje się doustnie lub dożylnie deksametazon w dawce wynoszącej 10 mg/m² pc. (nie więcej niż 20 mg) od 6 do 12 godzin przed rozpoczęciem cyklu leczenia produktem Blincyto® (cykl 1., dzień 1.). Następnie należy podać doustnie lub dożylnie deksametazon w dawce 5 mg/m² pc. w ciągu 30 minut od rozpoczęcia cyklu leczenia produktem Blincyto® (cykl 1., dzień 1.) [94].

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) [94]. Doświadczenia związane zastosowaniem produktu Blincyto® u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej przewiduje się brak wpływu początkowego stanu czynności wątroby na poziom ekspozycji na blinatumomab i nie jest konieczna modyfikacja dawki początkowej. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Blincyto® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [94].

Sposób podawania

Roztwór do infuzji Blincyto podawany jest za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu w okresie do 96 godzin. Roztwór do infuzji dożylnych Blincyto® należy podawać przez cewnik dożylny z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym białka drobnocząsteczkowe o średnicy porów 0,2 mikrometra.

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

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

Czas trwania infuzji powinien określić lekarz prowadzący, uwzględniając częstość wymiany worków infuzyjnych. Podana docelowa dawka terapeutyczna produktu Blincyto® nie zmienia się [94].

7.2.4. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano zaburzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do zaburzeń neurologicznych stopnia 3. (wg klasyfikacji CTCAE wersja 4.0) lub cięższych (poważne lub groźne dla życia) występujących po rozpoczęciu podawania blinatumomabu zalicza się: encefalopatię, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientację oraz zaburzenia koordynacji i równowagi. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Większość zaburzeń ustąpiła i rzadko prowadziła do zaprzestania leczenia produktem Blincyto®. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie. U pacjentów

z występującymi w przeszłości przedmiotowymi i podmiotowymi objawami neurologicznymi (takimi jak: zawroty głowy, niedoculica, osłabienie odruchów, drżenie, zaburzenia czucia, parestezje, pogorszenie pamięci) wykazano wzrost częstości występowania zaburzeń neurologicznych (takich jak drżenie, zawroty głowy, stan splątania, encefalopatia i ataksja). Wśród tych pacjentów mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia neurologicznego zawierała się w pierwszym cyklu leczenia. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii produktem Blincyto® wykonać badanie neurologiczne u pacjentów i monitorować ich w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. wykonując próbę pisania). W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych, aby osiągnąć ich ustąpienie może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto®. W przypadku wystąpienia napadu drgawek zaleca się zastosowanie odpowiednich przeciwdrgawkowych produktów leczniczych (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki wtórnej.

Zakażenia

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

Pacjentów otrzymujących produkt Blincyto® należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku rozwoju zakażenia może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto®.

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® [94].

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

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

Reakcje na infuzję mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów zespołu uwalniania cytokin. Reakcje na infuzję zwykle występowały szybko, w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu wlewu. Jednak niektórzy pacjenci zgłaszali opóźnienie wystąpienia reakcji na infuzję lub jej wystąpienie w późniejszych cyklach leczenia. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów reakcji na infuzję, zwłaszcza na początku pierwszego i drugiego cyklu leczenia, a w razie wystąpienia reakcji zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) pomocniczo w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin ważne jest, aby rozpocząć leczenie produktem Blincyto® (1. cykl, dni 1. 7.) dawką początkową. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto® [94].

Zespół rozpadu guza

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

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

Aby uniknąć wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas leczenia produktem Blincyto®, należy zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze i lecznicze, w tym intensywne nawodnienie pacjenta i podanie leków przeciwdnawych (takich jak allopurynol lub rasburykaza), zwłaszcza u pacjentów ze znaczną leukocytozą lub z rozległymi zmianami nowotworowymi. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zespołu rozpadu guza, kontrolując między innymi czynność nerek i równowagę płynów w okresie pierwszych 48 godzin po zakończeniu pierwszej infuzji. W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie częstości występowania zespołu rozpadu guza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami lub prawidłową czynnością nerek. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto® [94].

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

U pacjentów otrzymujących Blincyto® obserwowano występowanie neutropenii i gorączki neutropenicznej, w tym także przypadków zagrażających życiu. Podczas podawania blinatumomabu 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.

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® [94].

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® [94]).

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) należy monitorować pacjentów w celu wykrycia jej objawów podmiotowych

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgowo rdzeniowego [94].

7.2.5. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania blinatumomabu u kobiet w ciąży. Blinatumomab nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia blinatumomabem i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu [94].

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących oceny wpływu stosowania blinatumomabu na płodność [94].

7.2.6. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią [94].

- W związku z brakiem w pełni adekwatnego komparatora dla tisagenlecleucelu, w populacji docelowej dla Kymriah® czyli dla dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, terapię alternatywną stanowi blinatumomab

8. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [2], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA [6, 24]. Według wytycznych jednym z głównych kryteriów, określających efektywność leczenia ALL jest całkowita remisja (CR), definiowana jako:

- mniej niż 5% komórek blastycznych w cytologicznej ocenie szpiku;
- brak komórek blastycznych we krwi obwodowej;
- brak nacieków narządowych;
- cechy regeneracji hematopoezy w morfologii krwi, to znaczy neutrofile powyżej $1 \times 10^9/l$;
- płytki w liczbie powyżej $100 \times 10^9/l$.

Jednak ocena odpowiedzi na podstawie powyższych kryteriów cechuje się stosunkowo małą czułością. Standardowo powinna być uzupełniona badaniem MRD (minimalnej choroby resztkowej) metodą cytometrii przepływowej (czułość ok. 10^{-3}), a optymalnie ilościową metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (czułość ok. 10^{-4}). Za remisję molekularną uznaje się stan, w którym w szpiku nie wykrywa się charakterystycznych dla nowotworu fuzji genowych albo klonalnych rearanżacji genów łańcuchów immunoglobulin lub TCR. Ze względu na trudności metodyczne badania powinny być wykonywane w centralnych laboratoriach posiadających odpowiednie doświadczenie i systemy kontroli jakości. Jest to szczególnie ważne, ponieważ ich wyniki zasadniczo wpływają na decyzje terapeutyczne. Obecność choroby resztkowej (MRD) przed alloprzeszczepem, jak wykazały wyniki badań, stanowi niekorzystny czynnik ryzyka nawrotu choroby i zgonu. W publikacji *Lovisa 2018* [86] autorzy zbadali retrospektywnie wpływ obecności MRD na wyniki po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych szpiku kostnego (HSCT) u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Okazało się, iż jakkolwiek pozostałość choroby resztkowej (MRD $<1 \times 10^{-3}$ lub $\geq 1 \times 10^{-3}$) miała negatywny wpływ na uzyskiwane rezultaty leczenia, co szczególnie widoczne było w populacji chorych z drugą i kolejną remisją choroby [86].

Ocena jakości życia jako klinicznie istotny punkt końcowy powinna stanowić część pełnej oceny klinicznej.

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- 1) Skuteczność
 - przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival);
 - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. event-free survival);
 - przeżycie wolne do nawrotu choroby (RFS, ang. relapse-free survival)
 - odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. overall response rate), całkowita remisja (CR, ang. complete remission), całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (CRi) oraz całkowita remisja bez normalizacji poziomu płytek krwi (CRp),

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response), brak odpowiedzi na leczenie (NR, ang. non response).

- czas trwania remisji (DoR, ang. duration of remission).
- jakość życia - w oparciu o kwestionariusze: PedsQL i EuroQoL (EQ-5D).

2) Bezpieczeństwo

- zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii;
- utrata z badania;
- zgony.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

9. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, których metodyka pozwala na ocenę efektywności eksperymentalnej ocenianej technologii. W przypadku braku takich badań włączone zostaną badania o niższej wiarygodności (badania bez randomizacji, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej).

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji.

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

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Kymriah®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

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

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

Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Populacja dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia**
Interwencja (I)	Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji - autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory (C)	Blinatumomab	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Wyniki zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. <i>event-free survival</i>); • przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. <i>relapse-free survival</i>); • odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. <i>overall response rate</i>), całkowita remisja (CR, ang. <i>complete remission</i>), całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (CRi) oraz całkowita remisja bez normalizacji poziomu płytek krwi (CRp), odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>), brak odpowiedzi na leczenie (NR, ang. <i>non response</i>); • czas trwania remisji (DoR, ang. <i>duration of remission</i>); • jakość życia - w oparciu o kwestionariusze: PedsQL i EuroQoL (EQ-5D); <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii; • utrata pacjentów z badania /z leczenia; • zgony; 	<p>1) Badania, w których oceniano jedynie parametry farmakokinetyczne/farmakodynamiczne tisagenlecleucelu, immunogenność, parametry oceniające biodostępność lub biochemię leku;</p> <p>2) Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</p>
Typ badań (S)	Przeglądy systematyczne;	Badania / analizy retrospektywne;

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

	<p>Randomizowane badania kliniczne; Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji; Badania jednoramienne*;</p>	<p>Opisy oraz serie przypadków, Badania wtórne, niebędące przeglądami systematycznymi; Badania przedkliniczne</p>
Inne kryteria	<p>Badania opublikowane; Liczba pacjentów w badaniu ≥ 10 Publikacje pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne; Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)</p>	<p>Doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty zawierające jedynie wyniki częściowe), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe</p>

*praktyka ogólnie przyjęta w przypadku chorób rzadkich, ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych w tego typu jednostkach chorobowych; **w uzasadnionych przypadkach uwzględnione zostaną również wyniki dla szerszej populacji (np. ALL ogółem, tj. z komórek B lub T)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplatacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

11. ZAŁĄCZNIKI

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

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

Załącznik 2. Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol EQ-5D wg VAS

Zaznaczając symbolem (☑) jeden kwadrat w każdej grupie podanej poniżej, wybierz zdanie najlepiej określające stan Twojego zdrowia dzisiaj.

Zdolność poruszania się

- Nie mam problemów z chodzeniem
- Mam trochę problemów z chodzeniem
- Jestem zmuszony pozostawać w łóżku

Samoopieka

- Nie mam żadnych problemów z samoopieką
- Mam trochę problemów z myciem i ubieraniem się
- Nie mogę sam się umyć ani ubrać

Zwykła działalność (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywność rodzinna, zajęcia w czasie wolnym)

- Nie mam problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności
- Mam trochę problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności
- Nie mogę wykonywać moich zwykłych czynności

Ból/Dyskomfort

- Nie odczuwam bólu ani dyskomfortu
- Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort
- Odczuwam krwawczy ból lub dyskomfort

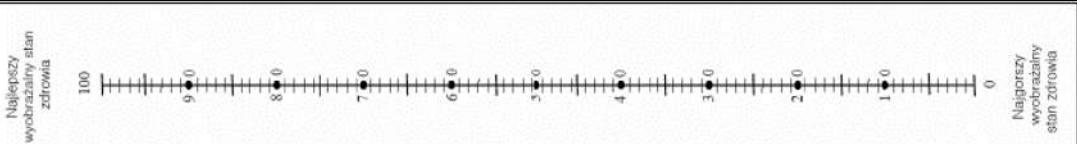
Niepokój/Przygnębienie

- Nie jestem niespokojny ani przygnębiony
- Jestem umiarkowanie niespokojny lub przygnębiony
- Jestem krwawczo niespokojny lub przygnębiony

Aby umożliwić badanym ocenę jak dobry lub zły jest ich stan zdrowia przygotowaliśmy skalę (podobną do skali termometru), na której najlepsze stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić jest oznaczony liczbą 100 a najgorszy stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić jest oznaczony jako 0.

Chcielibyśmy, abyś wskazał na skali, jak dobry lub zły jest według Ciebie stan Twojego zdrowia dzisiaj. Zrób to rysując linię z kostki poniżej do jakiegokolwiek punktu na skali, określającego jak dobry lub zły jest Twój aktualny stan zdrowia.

**Twój stan
zdrowia
dzisiaj**



Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

Załącznik 3. Kwestionariusz oceny jakości życia PedsQL – zasady oceny

The Child and Parent Reports of the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales for:

- Young Children (ages 5-7);
- Children (ages 8-12);
- And Teens (ages 13-18);

are composed of 23 items comprising 4 dimensions.

DESCRIPTION OF THE QUESTIONNAIRE:

Dimensions	Number of Items	Cluster of Items	Reversed scoring	Direction of Dimensions
Physical Functioning	8	1-8	1-8	
Emotional Functioning	5	1-5	1-5	Higher scores indicate better HRQOL.
Social Functioning	5	1-5	1-5	
School Functioning	5	1-5	1-5	

SCORING OF DIMENSIONS:

Item Scalling	5-point Likert scale from 0 (Never) to 4 (Almost always) 3-point scale: 0 (Not at all), 2 (Sometimes) and 4 (A lot) for the Young Child (ages 5-7) child report
Weighting of Items	No
Extension of the Scoring Scale	Scores are transformed on a scale from 0 to 100.
Scoring Procedure	<p>Step 1: Transform Score</p> <p>Items are reversed scored and linearly transformed to a 0-100 scale as follows: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0.</p> <p>Step 2: Calculate Scores Score by Dimensions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • If more than 50% of the items in the scale are missing, the scale scores should not be computed. • Mean score = Sum of the items over the number of items answered. <p>Psychosocial Health Summary Score = Sum of the items over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales. Physical Health Summary Score = Physical Functioning Scale Score</p> <p>Total Score: Sum of all the items over the number of items answered on all the Scales.</p>
Interpretation and Analysis of Missing Data	If more than 50% of the items in the scale are missing, the Scale Scores should not be computed. If 50% or more items are completed: impute the mean of the completed items in a scale.

12. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Kymriah®
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
4. [REDACTED]
5. Boissel, N., & Baruchel, A. (2018). Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children?. *Blood*, 2018.
6. Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. Krzakowski M, Warzocha K. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Tom 2, str. 813-822. Gdańsk 2013. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_ostre_bialaczki.pdf
7. Hołowiecki J. Białaczki ostre. Gajewski P (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
8. Hołowiecki J Giebel S. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne. W: Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Tom 2, s. 640-652. Gdańsk 2012
9. Styczyński J, Gil L. Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. *Acta Haematologica Polonica*, 2006, 37, 2, str. 185-201
10. Kowalczyk J, Ostra białaczka limfoblastyczna: Krzakowski M red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica 2011
11. Kowalczyk JR, Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
12. <http://onkologia.org.pl/raporty/>
13. Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport Nr: AOTM-OT-431-28/2013.
14. Seferyńska I, Orłowska E, Ejduk A, i wsp. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006. *Nauk Med.* 2007; t. 20, nr 7/8, s. 268-275. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2750,epidemiologia-zachorowan-na-ostre-bialaczki-u-ludzi-doroslych-w-polsce-w-latach.html>.
15. Sun W., Malvar J., Sposto R. i wsp. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study, *Leukemia*, 2018.
16. Oskarsson T., Soderhall S., Arvidson J. i wsp. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome, *haematologica* 2016, tom 101 (1): 68-76.
17. Zawitkowska J., Odój T., Drabko K. i wsp. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report, *Pediatric Hematology and Oncology*, 2017.
18. Zając-Spychała O., Derwich K., Cizak-Staśkiewicz I., i wsp. Porównanie wyników leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych w latach 1994–2001 i 2002–2007, *NOWOTWORY* 2012, tom 62, nr. 2, s. 94–100
19. Krawczyk-Kuliś M, Kyrzcz-Krzemień S. Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, nr 3, str. 395-402.
20. Hołowiecki J, Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL), *Medycyna Praktyczna*, 2018, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.3_
21. Kowalczyk J., Balwierz W., Szczepański T., Matysiak M, Młynarski W i wsp. Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci, *Przegląd Pediatryczny II* 2018 r vol. 47 no.2: 6-13.
22. Piątkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, Znaczenie badania minimalnej choroby resztkowej w nowoczesnym leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42, Nr 2, 103–107.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

23. Mały E, Przyborska M, Derwich K, Zmiany cytogenetyczne a pozostałe czynniki prognostyczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną – badanie jednoosrodkowe, *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42, nr 3, str. 507–512
24. Giebel, S. (2015). Ostra białaczka limfoblastyczna–leczenie postaci nawrotowych i opornych. *Acta Haematologica Polonica*, 46(2), 118-120.
25. Conter, V., Rizzari, C., Sala, A., Chiesa, R., Citterio, M. & Biondi, A. 2004. Acute lymphoblastic leukemia. *Orphanet Encyclopedia*, 14, 1-13.
26. Hunger, S. P., Lu, X., Devidas, M., Camitta, B. M., Gaynon, P. S., Winick, N. J., Reaman, G. H. & Carroll, W. L. 2012. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 1663-1669.
27. Schrappe, M., Reiter, A., Ludwig, W. D., Harbott, J., Zimmermann, M., Hiddemann, W., Niemeier, C., Henze, G., Feldges, A., Zintl, F., Kornhuber, B., Ritter, J., Welte, K., Gadner, H., Riehm, H. & St, G.-A.-S. A.-B. 2000. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood*, 95, 3310-3322.
28. Nguyen, K., Devidas, M., Cheng, S. C., La, M., Raetz, E. A., Carroll, W. L., Winick, N. J., Hunger, S. P., Gaynon, P. S., Loh, M. L. & Children's Oncology, G. 2008. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*, 22, 2142-50.
29. Balduzzi, A., Valsecchi, M. G., Uderzo, C., De Lorenzo, P., Klingebiel, T., Peters, C., Stary, J., Felice, M. S., Magyarosy, E. & Conter, V. 2005. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *The Lancet*, 366, 635-642.
30. Peters, C., Schrappe, M., Von Stackelberg, A., Schrauder, A., Bader, P., Ebell, W., Lang, P., Sykora, K.-W., Schrum, J. & Kremens, B. 2015. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors—The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 1265-1274.
31. Ko, R. H., Ji, L., Barnette, P., Bostrom, B., Hutchinson, R., Raetz, E., Seibel, N. L., Twist, C. J., Eckroth, E., Sposto, R., Gaynon, P. S. & Loh, M. L. 2010. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*, 28, 648-54
32. Reismüller et al., 2013. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol*.
33. Mcneer, J. L., Bleyer, A., Conter, V. & Stock, W. 2017. Acute lymphoblastic leukemia. *Cancer in Adolescents and Young Adults*. Springer.
34. Krzakowski red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PTOK 2011, rozdział Gorczyńska E, Chybicka A, Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. *Via Medica, Gdańsk*, 295-356.
35. Fardell, J. E., Vetsch, J., Trahair, T., Mateos, M. K., Grootenhuis, M. A., Touyz, L. M., Marshall, G. M. & Wakefield, C. E. 2017. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*
36. Styczyński, J., & Haus, O. (2006). Cytogenetyka i oporność in vitro na cytostatyki w ostrych białaczkach u dzieci i dorosłych Cytogenetics and in vitro drug resistance of acute leukemia in children and adults. *Postepy Hig Med Dosw.(online)*, 60, 527-537.
37. Leukemia and lymphoma society. 2018. <http://www.lls.org/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia/treatment/relapsed-and-refractory>
38. Katz, A. J., Chia, V. M., Schoonen, W. M., & Kelsh, M. A. (2015). Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes & Control*, 26(11), 1627-1642.
39. Jatczak-Gaca A, Styczyński J, Kołtan A, Dębski R, Pogorzała M, Wysocki M. Analiza czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci leczonych w regionie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010. *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVI, nr 9, 2013, <http://www.czytelniamedyczna.pl/4539,analiza-czynnikow-prognostycznych-w-ostrej-bialaczce-limfoblastycznej-u-dzieci-l.html>
40. Kato, M., Horikoshi, Y., Okamoto, Y., Takahashi, Y., Hasegawa, D., Koh, K., Takita, J., Inoue, M., Kigasawa, H. & Ogawa, A. 2012. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone marrow transplantation*, 47, 1307-1311.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

41. Ko, B. S., Tang, J. L., Tsai, W., Chen, Y. C., Wang, C. H., Sheng, M. C., Lin, D. T., Lin, K. H. & Tien, H. F. 2001. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in Taiwan. *Ann Hematol*, 80, 510-5.
42. Tallen, G., Ratei, R., Mann, G., Kaspers, G., Niggli, F., Karachunsky, A., Ebell, W., Escherich, G., Schrappe, M., Klingebiel, T., Fengler, R., Henze, G. & Von Stackelberg, A. 2010. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*, 28, 2339-47.
43. Gaynon, P. S. 2005. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *British journal of haematology*, 131, 579-587.
44. Kaul, S., Korgenski, E. K., Ying, J., Ng, C. F., Smits-Seemann, R. R., Nelson, R. E., Andrews, S., Raetz, E., Fluchel, M., Lemons, R. & Kirchoff, A. C. 2016. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med*, 5, 221-9.
45. Mody, R., Li, S., Dover, D. C., Sallan, S., Leisenring, W., Oeffinger, K. C., Yasui, Y., Robison, L. L. & Neglia, J. P. 2008. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*, 111, 5515-23.
46. Robison, L. L. 2011. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 238-42.
47. Pui, C.-H., Robison, L. L. & Look, A. T. 2008. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 371, 1030-1043.
48. Cooper SL, Brown PA (2015) Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 62 (1): 61-73.
49. Cepuch G, Dębska G, Borczuch E. Lęk i jakość życia młodzieży z białaczką i chłoniakami – doniesienie wstępne. *Psychoonkologia* 2010, 2: 48–54
50. Mess E, Wójcik D, Niedzielska E, Szmyd K, Doroszko A, Tokarczyk A. 2005. Ocena jakości życia dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. *Onkologia Polska*, 8 (3), 162-165.
51. Furlong W, Furlong W, Rae C, Feeny D, Gelber RD, Laverdiere C, Michon B, Silverman L, Sallan S, Barr R. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Oct;59(4):717-24
52. Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, Carroll WL, Breitfeld PP, Forman SJ, Larson RA, Lee SJ, Murphy SB, O'Brien S, Radich J, Scher NS, Smith FO, Stone RM, Tallman MS, End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1810-6
53. Krzakowski R red., *Onkologia Kliniczna, wydanie II rozszerzone, tom II, Brogis, Warszawa 2006*
54. Dupuis, L., Lu, X., Mitchell, H., Sung, L., Devidas, M., Mattano, L., Carroll, W., Winick, N., Hunger, S., Maloney, K. and Kadan-Lottick, N. (2016). Anxiety, pain, and nausea during the treatment of standard-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective, longitudinal study from the Children's Oncology Group. *Cancer*, 122(7), pp.1116-1125.
55. Wachowiak, J., Balwierz, W., Chybicka, A., Drabko, K., Gorczyńska, E., Goździk, J., ... & Styczyński, J. (2014). Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży – rekomendacje Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych – 2014. *Acta Haematologica Polonica*, 45(4), 301-312.
56. National Cancer Institute Guidelines; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) – Health Professional Version, 2020: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
57. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 1.2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
58. Brown P, et al., Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(1):81–112.
59. Arber DA et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, *Blood*. 2016; 127(20):2391-2405.
60. Swerdlow SH et al., The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, *Blood*. 2016 May 19; 127(20): 2375–2390.
61. 20th WHO Model List of Essential Medicines (March 2017) http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1
62. <http://www.nice.org.uk>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

63. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/Home-page
64. <http://www.pharmac.govt.nz>
65. <https://www.tga.gov.au/orphan-drugs>
66. <http://www.cadth.ca>
67. <http://www.awmsg.org>
68. <https://www.iqwig.de/>
69. <https://www.g-ba.de/>
70. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
71. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>
72. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 roku, DZ. URZ. Min. Zdr. 2020.11.
73. Almåsbaek, H., Aarvak, T., & Vemuri, M. C. (2016). CAR T cell therapy: a game changer in cancer treatment. *Journal of immunology research*, 2016.
74. G. Gross, T. Waks, and Z. Eshhar, "Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 86, no. 24, pp. 10024–10028, 1989.
75. Hartmann, J., Schüßler-Lenz, M., Bondanza, A., & Buchholz, C. J. (2017). Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO molecular medicine*, e201607485.
76. Maude, S. L., Teachey, D. T., Porter, D. L., & Grupp, S. A. (2015). CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, blood-2014.
77. [REDACTED]
78. <https://www.novartis.com/news/media-library/car-t-cell-therapy-infographic>
79. Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H. & Qayed, M. (2018). Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 439-448.
80. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymriah-tisagenlecleucel>
81. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kymriah_en.pdf
82. <https://www.england.nhs.uk/2018/09/nhs-england-announces-groundbreaking-new-personalised-therapy-for-children-with-cancer/>
83. <https://www.england.nhs.uk/2018/09/nhs-england-announces-groundbreaking-new-personalised-therapy-for-children-with-cancer/>
84. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125557s013lbl.pdf
85. Charakterystyka produktu leczniczego Besponsa, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170629138094/anx_138094_pl.pdf
86. Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2019z dnia 11 lutego 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Besponsa (inotuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/012/ORP/u_6_44_190211_o_31_besponsa_inotuzumab_ozogamycin_rdtl.pdf
87. Portal internetowy www.bialaczka.org.
88. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S, How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia, *Blood*. 2012;120(14):2807-2816.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego

89. Lovisa F, Zecca M, Rossi B, Campeggio M, Magrin E, Giarin E, Buldini B, Songia S, Cazzaniga G, Mina T, Acquafredda G, Quarello P, Locatelli F, Fagioli F, Basso G. Pre- and post-transplant minimal residual disease predicts relapse occurrence in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2018 Mar;180(5):680-693.
90. [REDACTED]
91. EMA, Committee for Orphan Medicinal Products, Orphan Maintenance Assessment Report - Kymriah (tisagenlecleucel), EMA/581378/2018, 23 August 2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kymriah-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
92. [REDACTED]
93. [REDACTED]
94. Charakterystyka produktu leczniczego Blincyto² https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_en.pdf
95. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=415113>
96. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-kymriah-tisagenlecleucel-car-t-gene-therapy-acute-lymphoblastic-leukemia-4588.html>

² Ze względu na istotny błąd w tłumaczeniu wskazania rejestracyjnego (mogącego zmieniać zakres przedmiotowego wskazania) dla Blincyto® w populacji pediatrycznej celowo nie załączono, jako źródła znajdującej się na stronie EMA CHPL dla Blincyto® dostępnej w tłumaczeniu polskim, lecz powołując się na oryginalny tekst CHPL dostępny w języku angielskim

13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Częstość występowania ALL z linii komórek B lub komórek T w zależności od wieku [9]	9
Tabela 2. Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny zaawansowania choroby oraz stanu klinicznego chorych na ALL/LBL [4]	12
Tabela 3. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dzieci (0-17 lat).....	15
Tabela 4. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dorosłych (18-24 lat)	15
Tabela 5. Średnia zapadalność na ostrą białaczkę limfoblastyczną (wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna) na podstawie danych KRN [12] za lata 1999-2017.....	15
Tabela 6. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) – schemat ALL IC-BFM 2009 [10]	21
Tabela 7. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci – schemat AIEOP-BFM 2017 [87]	25
Tabela 8. Rozpoznanie i określenie miejsca wznowy [33]	30
Tabela 9. Podział pierwszego nawrotu ALL u dzieci w zależności od czasu wystąpienia [33].....	30
Tabela 10. Grupy rokownicze: S1- S4 w ALL [88].....	31
Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu opornej/nawrotowej białaczki limfoblastycznej	38
Tabela 12. Populacja docelowa pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana.....	43
Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Kymriah® [1]	50
Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne/dopuszczenie do obrotu dla leku Kymriah®	54
Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla leku Kymriah®	55
Tabela 16. Decyzje refundacyjne dotyczące dla produktu leczniczego Kymriah®	56
Tabela 17. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Blincyto®(blinatumomab) [94].....	59
Tabela 18. Schemat dawkowania blinatumomabu zgodnie z CHPL [94]	61
Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	69
Rysunek 1. Schemat protokołu ALL IC BFM 2009 [10].....	24
Rysunek 2. Schemat protokołu AIEOP-BFM 2017 [87]	28
Rysunek 3. Schemat leczenia rr ALL w populacji ogółem – wytyczne NCCN 2018 [57]	36
Rysunek 4. Schemat leczenia wielokrotnie nawracających lub opornych postaci ALL w populacji pediatrycznej – wytyczne NCCN 2020 [58]	37
Rysunek 5. Populacja docelowa dla technologii Kymriah®	42
Rysunek 6. Schemat wytwarzania i terapii za pomocą Kymriah® [78].	47
Załącznik 1. Projekt opisu programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”	71
Załącznik 2. Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol EQ-5D wg VAS	75
Załącznik 3. Kwestionariusz oceny jakości życia PedsQL – zasady oceny	76