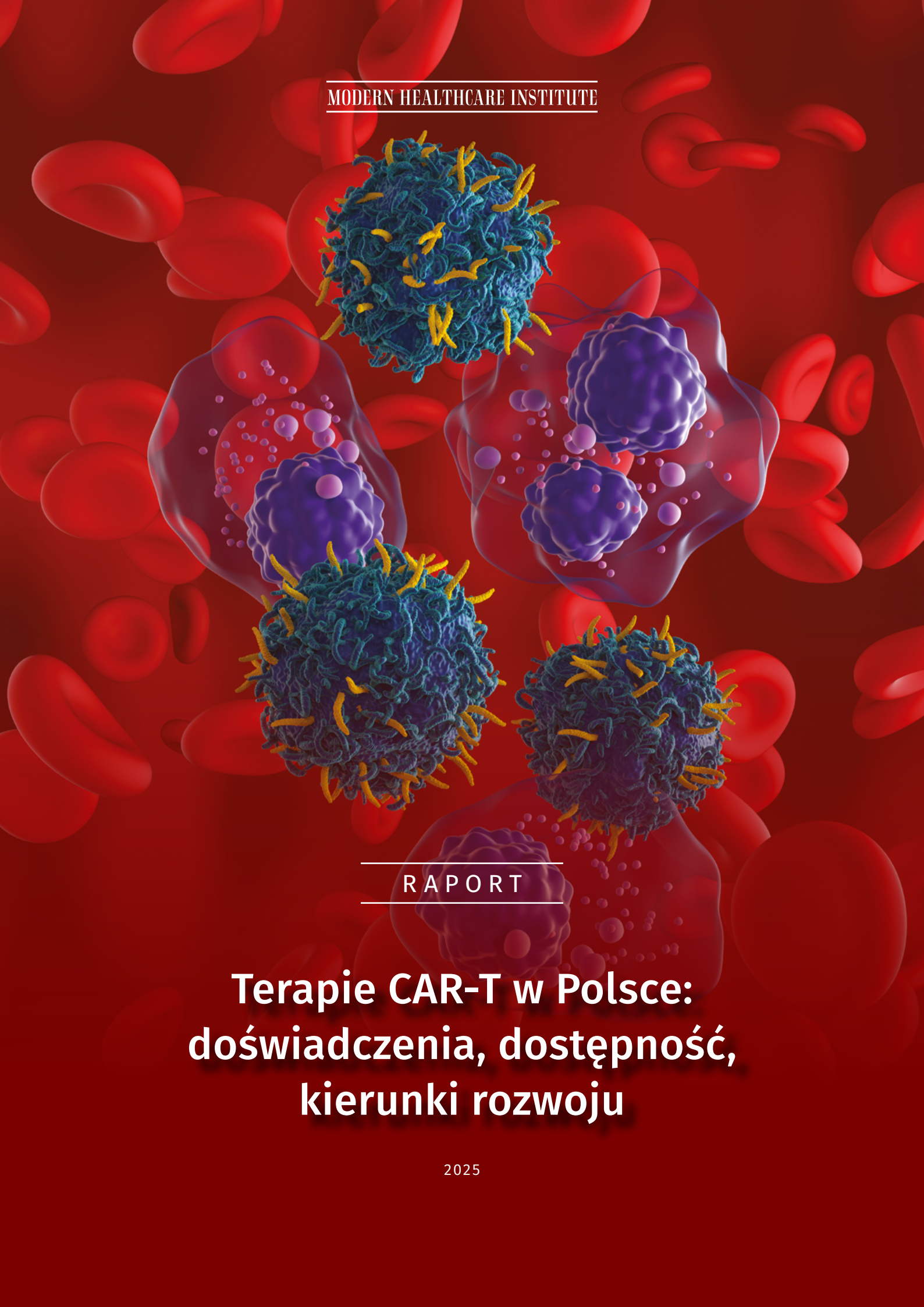


A 3D illustration of CAR-T cells and red blood cells. The background is a solid red color. Scattered throughout are numerous red blood cells, depicted as red, biconcave discs. In the center, there are several CAR-T cells. These cells are shown in two ways: some are whole, appearing as blue, spherical cells with many yellow, hair-like projections (CARs) on their surface; others are cut away to show their internal structure, which includes a nucleus and various organelles, with small purple spheres representing signaling molecules or antigens. The overall composition is centered and symmetrical, with the CAR-T cells being the primary focus against the backdrop of red blood cells.

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

R A P O R T

Terapie CAR-T w Polsce: doświadczenia, dostępność, kierunki rozwoju

2025

Terapie CAR-T w Polsce: doświadczenia, dostępność, kierunki rozwoju. Warszawa 2025

Partnerzy:



Autorzy:

prof. dr. hab. Dominik Dytfeld
prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos
prof. dr hab. Sebastian Giebel
prof. dr hab. Lidia Gil
prof. dr hab. Jan Maciej Zaucha
Iwona Bronisz-Budzyńska
Michał Chrobot
Dominik Dziurda
Katarzyna Lisowska
Magdalena Motnyk
Łukasz Rokicki

Komentarz:

prof. dr hab. Ewa Lech-Marańda

Redaktor:

Krzysztof Jakubiak

Wydawca:

Modern Healthcare Institute
ISBN 978-83-974241-1-1



Warszawa 2025

Terapie CAR-T w Polsce

DOŚWIADCZENIA
DOSTĘPNOŚĆ
KIERUNKI ROZWOJU

Spis treści

Wstęp

Komentarz konsultant krajowej – prof. Ewa Lech-Marańda 4

Podsumowanie i rekomendacje

Krzysztof Jakubiak, prezes Modern Healthcare Institute 7

Rozdział 1.

Wskazania i zalecenia kliniczne, kierunki rozwoju terapii CAR-T – prof. dr hab. Sebastian Giebel 8

Rozdział 2.

Ścieżka pacjentów chorych na chłoniaki, leczonych terapiami CAR-T w Polsce – prof. dr hab. Lidia Gil 13

Rozdział 3.

Ścieżka pacjentów chorych na szpiczaki, leczonych terapiami CAR-T – prof. dr hab. Dominik Dytfeld 16

Rozdział 4.

Bezpieczeństwo terapii i działania niepożądane – prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos 18

Rozdział 5.

Perspektywa pacjenta hematoonkologicznego – Katarzyna Lisowska, Łukasz Rokicki 24

Rozdział 6.

Systemowe uwarunkowania dla stosowania terapii CAR-T w Polsce: finansowanie, organizacja, monitoring – Iwona Bronisz-Budzyńska, Dominik Dziurda, HTA FORMEDIS 26

Rozdział 7.

Bariery dla implementacji i dalszego rozwoju terapii CAR-T w Polsce – prof. dr hab. Jan Maciej Zaucha 36

Rozdział 8.

Finansowanie terapii CAR-T w Polsce. Rekomendacje zmian – Michał Chrobot, Magdalena Motnyk 40

Piśmiennictwo

44

Wstęp

Prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Konsultant krajowa w dziedzinie hematologii

Raport „Terapie CAR-T w Polsce: doświadczenia, dostępność, kierunki rozwoju” pod redakcją Krzysztofa Jakubiaka został przygotowany przez ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii, ekspertów systemowych oraz przedstawicieli organizacji pacjenckich. Jest to opracowanie, które nie tylko przedstawia aspekty kliniczne oraz obecne i przyszłe kierunki rozwoju terapii CAR-T, ale również wskazuje na wyzwania systemowe, organizacyjne i logistyczne, jakie wiążą się z wdrożeniem i stosowaniem terapii CAR-T w Polsce.

Terapia CAR-T jest niewątpliwie jedną z najbardziej zaawansowanych i zaawansowanych technologii leczniczych. Polega na zastosowaniu autologicznych, tj. pobranych od pacjenta limfocytów T, które następnie są modyfikowane w warunkach *ex vivo* poprzez transdukcję wektora retrowirusowego, który koduje chimerowy receptor antygenowy (CAR, *chimeric antigen receptor*) rozpoznający antygen prezentowany na powierzchni komórek nowotworowych. Zmodyfikowane limfocyty posiadające receptor CAR są następnie namnażane w warunkach *in vitro* i podawane pacjentowi w postaci dożylniej infuzji. Preparat zawierający limfocyty pacjenta wyposażone w receptory CAR posiada status produktu leczniczego tzw. terapii zaawansowanej (ATMP). Pierwsze dwie zarejestrowane w 2018 roku przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) terapie CAR-T, tj. tisagenlecleucel (KYMRIAH, tisa-cel) oraz axycykabtagene cytolleucel (YESCARTA, axi-cel) opierały się na technologii limfocytów T z chimerycznym receptorem skierowanym przeciwko antygenowi CD19. Antygen CD19 występuje powszechnie na komórkach nowotworowych wywodzących się z linii limfocytów B (ostre białaczki limfoblastyczne z prekursorowych komórek B, chłoniaki z dojrzałych limfocytów B), ale również na prawidłowych limfocytach B, które są elementem układu odpornościowego człowieka. Następnie w 2020 roku

EMA zarejestrowała breksukabtagen autoleucel (TECAR-TUS, breksu-cel), a w 2022 roku – lizokabtagen maraleucel (BREYANZI, liso-cel) – obie terapie zawierają limfocyty CAR anty-CD19. Kolejny antygen, na który celowała technologia CAR-T to antygen dojrzewania komórek B (BCMA, *B-cell maturation antigen*), którego zwiększoną ekspresję stwierdza się u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Odpowiednio w 2021 i 2022 roku EMA zarejestrowała dwie terapie CAR-T anty-BCMA, tj. idekabtagen wicleucel (ABECMA, ide-cel) i ciltakabtagen autoleucel (CARVYKTI).

W pierwszych trzech rozdziałach Raportu szczegółowo omówiono wskazania do poszczególnych terapii CAR-T, które na przestrzeni siedmiu lat od rejestracji pierwszych terapii CAR-T ulegały systematycznemu rozszerzeniu w aspekcie nowych podtypów nowotworów, grup wiekowych pacjentów czy linii leczenia. Dla pierwszych dwóch terapii CAR-T, tj. tisa-cel we wskazaniu oporna lub nawrotowa ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci i młodych dorosłych poniżej 25. roku życia oraz tisa-cel i axi-cel od 3. linii leczenia we wskazaniu chłoniak rozlany z dużych komórek B, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, stransformowany chłoniak grudkowy i chłoniaki agresywne z komórek B (HGBCL, *high grade B-cell lymphoma*), czas od rejestracji przez EMA do refundacji w Polsce wynosił odpowiednio 3 lata (2018-2021) i 4 lata (2018-2022), przy czym w październiku 2021 roku obie terapie znalazły się na „Liście technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej”. Przy terapii breksu-cel w 3. linii leczenia we wskazaniu oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka czas od rejestracji EMA do refundacji wyniósł 3 lata (2020-2023) i również rozpoczął się od umieszczenia terapii w 2021 roku na „Liście technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej” i w 2022 roku na „Liście technologii lekowych o wysokim

poziomie innowacyjności”. Z kolei refundacja breksu-cel we wskazaniu oporna lub nawrotowa ostra białaczka limfoblastyczna u chorych w wieku 26 lat lub starszych miała miejsce 2 lata od rejestracji przez EMA (2022-2024). Podobny czas, tj. 2 lata (2022-2024) upłynął od rejestracji do refundacji preparatu axi-cel w 2. linii leczenia chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B opornych na leczenie 1. linii lub z nawrotem w ciągu 12 miesięcy.

Należy podkreślić, że pierwsze refundacje terapii CAR-T w Polsce były ogromnym wyzwaniem systemowym

związanym ze sposobem finansowania terapii CAR-T (jednorazowe podanie pacjentowi komórek CAR-T to według danych NFZ koszt ok. 1,3-1,4 mln złotych), przygotowaniem programu lekowego i certyfikacją ośrodków hematologicznych, umożliwiającą stosowanie terapii CAR-T u chorych. Obecnie mamy już w Polsce 15 ośrodków hematologicznych posiadających akredytację do podawania terapii CAR-T, w tym 13 ośrodków dla dorosłych i 2 ośrodki pediatryczne, w których w latach 2021-2024 objęto leczeniem łącznie 265 pacjentów. Jednak jeśli spojrzymy na drogę produktów CAR-T od rejestracji przez EMA do refundacji w Polsce przedstawioną graficznie w rozdziale 6. Raportu, to wyraźnie widać, że w latach 2021-2024 EMA zarejestrowała aż 12 nowych wskazań dla opisanych powyżej terapii CAR-T (często są to te same rozpoznania tylko różne linie leczenia lub różne rodzaje preparatów CAR-T w tych samych rozpoznaniach nowotworów), ale poza jednym wyjątkiem dopiero w 2025 roku podmioty odpowiedzialne złożyły wnioski refundacyjne w Polsce w wyżej wymienionych wskazaniach. Ta sytuacja sprawia,

że pomimo bardzo dynamicznego rozwoju terapii CAR-T na świecie i jej dynamicznej rejestracji w nowych wskazaniach, dostępność do tej technologii leczenia jest w Polsce ograniczona.

Innym czynnikiem, który wpływa na ograniczoną dostępność terapii CAR-T, jest jej skomplikowany proces produkcyjny. Z kolei ograniczone możliwości wytwarzania i dostarczania leku dla chorego powodują, że technologia CAR-T na obecnym etapie rozwoju cechuje się bardzo ograniczoną liczbą dostawców i relatywnie wysokimi kosztami jednostkowymi. W Polsce trzy produkty CAR-T, tj. tisa-cel, axi-cel i breksu-cel są refundowane w ramach programu lekowego B.65. oraz B.12.FM. W rozdziale 6. Raportu wskazano, że łączna wartość

refundacji tych produktów w latach 2021–2024 wynosiła 354 476 141 złotych. Należy zauważyć, że są to tylko koszty samych terapii CAR-T, bez kosztów hospitalizacji czy szeroko rozumianego leczenia wspomagającego.

Terapia CAR-T wiąże się z występowaniem specyficznych objawów niepożądanych (ubocznych), w tym wczesnych, takich jak zespół uwalniania cytokin (CRS, *cytokine release syndrome*), zespół neurotoksyczności immunologicznej związany z komórkami efektorowymi (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), czy późnych powikłań, takich jak przedłużające się cytopenie oraz powikłania infekcyjne. Wszystkie powikłania związane ze stosowaniem terapii CAR-T zostały szczegółowo opisane w rozdziale 4. Raportu. Wczesne powikłania, tj. CRS i ICANS są groźnymi powikłaniami, które – niewłaściwie rozpoznane i leczone – stanowią zagrożenie dla życia pacjenta, a chorzy z ciężkim przebiegiem ICANS czy CRS nierzadko wymagają hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Dodatkowo należy podkreślić, że leczenie powikłań po terapii CRS i ICANS wymaga stosowania kosztochłonnych leków, m.in. tocilizumabu czy anakinry, które niestety nie są refundowane dla oddziałów hematologicznych.

Hospitalizacja związana z podaniem terapii CAR-T i leczeniem wczesnych powikłań naraża więc szpitale na znaczne straty finansowe, gdyż refundacja hospitalizacji związanej z podaniem terapii CAR-T przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) nie pokrywa wszystkich kosztów, w tym kosztów leków stosowanych do leczenia powikłań. Wydaje się, że przy tak ogromnych nakładach finansowych przeznaczanych na zakup terapii CAR-T z zamiarem uzyskania jak najlepszego efektu zdrowotnego, sprawa zabezpieczenia szeroko rozumianego leczenia wspomagającego na wczesnym i późnym etapie po leczeniu z zastosowaniem terapii CAR-T powinna być priorytetem. Możliwe rozwiązania tej kwestii mogłyby opierać się na utworzeniu nowego świadczenia – hospitalizacja związana z podaniem terapii CAR-T lub ryczałtowym finansowaniu tej procedury w podobny sposób i na zbliżonym poziomie, jak w przypadku innej terapii komórkowej – procedury przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Skuteczność terapii CAR-T zależy również od właściwej i precyzyjnej kwalifikacji pacjenta i braku przeciwwskazań do leczenia, dlatego też kwalifikacja chorych do terapii CAR-T w ramach programów lekowych jest prowadzona w Polsce przez Zespół Ekspertów ds. Terapii CAR-T, który każdorazowo ocenia sytuację kliniczną pacjenta, wykorzystanie dostępnych metod leczenia oraz korzyści uzyskane z terapii w odniesieniu do jej potencjalnych objawów niepożądanych.

Istotnym elementem wspierającym ocenę skuteczności powinno być prowadzenie rejestru klinicznego ze szczegółową analizą obejmującą wszystkich chorych zakwalifikowanych do programu lekowego,

która pozwalałaby ocenić nie tylko odpowiedź na leczenie i jej trwałość, ale również wczesne i późne powikłania terapii CAR-T wraz ze skutecznością ich leczenia oraz jakość życia pacjentów. Rejestr z jednej strony pozwalałby zbierać i analizować dane kliniczne dotyczące kwalifikacji chorych, prowadzonej terapii wraz z leczeniem wspomagającym oraz wczesnych i odległych wyników leczenia, a z drugiej strony dane zawarte w rejestrze klinicznym mogłyby stanowić podstawę do prowadzenia dalszych ustaleń z dostawcami technologii CAR-T odnośnie mechanizmów dzielenia ryzyka w oparciu o trwałe efekty zdrowotne. Podstawą dla takiego rejestru mógłby być system SMPT, czyli monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii CAR-T stosowanych w ramach programów lekowych.

Terapia CAR-T, jak każda nowo wprowadzana nowatorska technologia, aby dawała jak największe korzyści dla pacjentów, wymaga – po wstępnym okresie jej stosowania – kliniczno-systemowej analizy celem identyfikacji jej ograniczeń oraz opracowania i wdrożenia rozwiązań systemowych, które umożliwią uzyskanie jak największego efektu zdrowotnego. W rozdziale 5. Raportu przedstawiono postrzeganie terapii CAR-T przez pacjentów, a w rozdziale 7. Raportu opisano bariery dla implementacji i dalszego rozwoju terapii CAR-T w Polsce. Na szczególną uwagę zasługuje kwestia rozwoju tzw. akademickich terapii CAR-T na przykładzie hiszpańskiego systemu ochrony zdrowia, który od 2021 roku wspiera i refunduje wytwarzanie terapii CAR-T dla chorych na szpiczaka

plazmocytozowego. Akademicki kierunek rozwoju terapii CAR-T powoduje większą jej dostępność dla chorych, gdyż koszt jej wytworzenia jest trzykrotnie niższy od kosztu komercyjnych CAR-T. W tej kwestii kluczowa wydaje się współpraca środowiska hematologów z Ministerstwem Zdrowia, Narodowym Funduszem Zdrowia i Agencją Badań Medycznych celem nakreślenia wspólnego programu dla rozwoju terapii CAR-T w Polsce.

Pierwszy, historyczny krok został już w tej sprawie uczyniony, gdyż w sierpniu bieżącego roku zespół Kliniki Hematologii, Terapii Komórkowych i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu zastosował z sukcesem pierwsze akademickie komórki CAR-T pobrane, wyprodukowane, namnożone i podane w kraju bez pośrednictwa komercyjnej firmy farmaceutycznej u 76-letniego pacjenta ze wznową agresywnego chłoniaka z komórek B. Modyfikację genetyczną i namnożenie limfocytów wykonano w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu, które dysponuje odpowiednimi warunkami do wytwarzania takich komórek. Przygotowanie akademickiego CAR-T okazało się trzykrotnie tańsze od produktu komercyjnego, a cały proces technologiczny od momentu pobrania komórek do ich ponownego podania pacjentowi był dwukrotnie krótszy niż w przypadku komercyjnych preparatów CAR-T. Proces wytworzenia i podania komórek CAR-T przeprowadzono w ramach niekomercyjnego badania klinicznego wspieranego przez Agencję Badań Medycznych, które zakłada podanie CAR-T przynajmniej dziewięciu, a maksymalnie 18 pacjentom. Wspólny sukces Kliniki Hematologii, Terapii Komórkowych i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu napawa dumą i nadzieją całe środowisko hematologiczne i otwiera drogę do dalszego rozwoju terapii komórkowych w Polsce.

Podsumowanie i rekomendacje

Krzysztof Jakubiak

prezes Modern Healthcare Institute

Terapie CAR-T z impetem wkroczyły do leczenia onkologicznego, póki co – ponieważ toczy się wiele badań w odniesieniu do leczenia guzów litych – zwłaszcza do leczenia nowotworów układu chłonnego. To terapia słusznie zasługująca na miano przełomowej. Minęło niewiele ponad pięć lat od jej zarejestrowania i objęcia refundacją w Polsce, a już stała się standardem leczenia wielu typów nowotworów.

W całej Europie liczba pacjentów leczonych metodą CAR-T rośnie z roku na rok, a wśród kilkunastu tysięcy chorych jest także rosnąca grupa osób z Polski. Nadal jednak jest to nie więcej niż jedna trzecia pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z tego leczenia. W ramach programów lekowych możemy w ten sposób leczyć pacjentów z chłoniakami oraz ostrą białaczką limfoblastyczną.

Aby więcej osób z niej skorzystało, na pewno potrzebne są działania edukacyjne, zwłaszcza wśród lekarzy spoza ośrodków, które stosują tę terapię, a także wśród pacjentów – aby byli kierowani tam, gdzie mogą liczyć na jej otrzymanie.

Trzeba mieć także nadzieję, że toczące się procesy refundacyjne szybko dobiegną końca i dostęp do CAR-T uzyskają również pacjenci ze szpiczakami, a także kolejnymi postaciami chłoniaków agresywnych. To istotne zwłaszcza dla tych osób, które nie kwalifikują się do przeszczepów.

Ta metoda leczenia wymaga bardzo dobrej organizacji i logistyki procesu pobrania materiału tkankowego, modyfikacji genetycznej komórek w laboratorium, przygotowania preparatu leczniczego i jego podania. Niewiele szpitali w Polsce jest w stanie sprostać tym wymaganiom. W chwili obecnej mamy jedynie 15 akredytowanych ośrodków, w tym dwa, które leczą pacjentów pediatrycznych. Dostępność geograficzna dla polskich pacjentów nie jest jeszcze równomierna, nadal w niektórych regionach brakuje ośrodków, a w tych, które już ją stosują – liczba łóżek staje się już zbyt mała. Niewątpliwie potrzebny jest dalszy rozwój infrastruktury, tak aby liczba

certyfikowanych ośrodków rosła, w miarę jak poszerzają się wskazania i rośnie liczba pacjentów, którzy mogliby skorzystać z CAR-T.

Dalszych intensywnych badań i zbierania doświadczeń z praktyki klinicznej wymaga kwestia bezpieczeństwa, zarządzania działaniami niepożądanymi oraz analizy skutków odległych tej terapii.

Z tego też powodu bardzo ważne jest wsparcie – organizacyjne, kadrowe, finansowe – tych ośrodków, które zajmują się leczeniem pacjentów z zastosowaniem CAR-T.

Potrzebna jest analiza warunków finansowych, które NFZ proponuje szpitalom podającym terapie CAR-T w ramach programów lekowych, gdzie do rozwiązania pozostaje m.in. finansowanie leczenia działań niepożądanych.

Warte rozważenia jest stworzenie krajowego systemu kwalifikacji chorych do tej terapii, tak aby ją przyspieszyć, a także ujednolicić procedury oraz wyrównać szanse każdego pacjenta, niezależnie od miejsca zamieszkania.

Rekomendacje działań na rzecz zwiększenia dostępu do terapii CAR-T:

- stworzenie ogólnokrajowej strategii rozwoju terapii komórkowych,
- akredytacja kolejnych ośrodków podających terapie CAR-T,
- poszerzanie refundacji na nowe wskazania,
- edukacja lekarzy spoza ośrodków stosujących CAR-T,
- publiczne finansowanie badań efektywności i bezpieczeństwa terapii,
- podnoszenie świadomości społecznej nt. dostępności i wskazań CAR-T.

Rozdział 1.

Wskazania i zalecenia kliniczne. Kierunki rozwoju terapii CAR-T

Prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel

Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie –
Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

1. Wprowadzenie

Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (ang. *chimeric antigen receptor T-cells*, CAR-T) to najbardziej zaawansowana technologicznie forma immunoterapii komórkowej. W początkowym okresie rozwoju miała ona zastosowanie wyłącznie u chorych, u których zawiodły inne metody. CAR-T stosowano zwykle po wielu wcześniejszych liniach leczenia, w zaawansowanych stadiach nowotworu. Nawet wtedy u znacznego odsetka chorych pozwalało na uzyskanie remisji, które u części z nich okazały się trwałe, co oznaczało wyleczenie. Z czasem CAR-T zaczęto testować we wcześniejszych stadiach choroby, wykazując przewagę nad dotychczas obowiązującym standardem postępowania. Uważa się, że w przyszłości, u wybranych pacjentów, CAR-T mogą mieć zastosowanie nawet w ramach pierwszej linii terapii.

Warunkiem opracowania produktu CAR-T pod kątem konkretnego wskazania jest identyfikacja antygenu, który występowałby na wszystkich komórkach nowotworu, a jednocześnie nie byłby obecny na prawidłowych komórkach organizmu. Pierwszym takim antygenem była cząsteczka CD19. Nie spełniała ona precyzyjnie obu przedstawionych wyżej warunków. CD19 występuje powszechnie na komórkach nowotworów wywodzących się z linii limfocytów B, ale też na prawidłowych limfocytach B, będących częścią naszego układu odpornościowego i odpowiedzialnych za produkcję przeciwciał. Ich brak sprzyja narażeniu na infekcje, zwłaszcza bakteriami otoczkowymi (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). Niedobór ten można częściowo skompensować stosując dożylnie preparaty immunoglobulin. Uznano, że

potencjalna korzyść z zastosowania CAR-T o swoistości anty-CD19 przeważa nad ryzykiem związanym z czasową utratą limfocytów B. Większość dostępnych obecnie produktów CAR-T ma taką właśnie swoistość i znajduje zastosowanie w leczeniu chorych na chłoniaki nie-Hodgkinowskie z linii limfocytów B (ang. *B-cell non-Hodgkin lymphoma*, B-NHL) oraz ostrą białaczkę limfoblastyczną z linii limfocytów B (ang. *B-cell acute lymphoblastic leukemia*, B-ALL).

Drugą cząsteczką, która stała się celem terapii CAR-T jest antygen dojrzewania komórek B (ang. *B-cell maturation antigen*, BCMA). Jego zwiększoną ekspresję stwierdza się u wszystkich chorych na szpiczaka plazmacytowego (ang. *multiple myeloma*, MM). Odsetek komórek z ekspresją BCMA u poszczególnych chorych waha się jednak w granicach 25-100 proc., co może przekładać się na zróżnicowaną skuteczność leczenia, a w szczególności zmniejszać szansę na jego radykalność.¹

1.1. CAR-T anty-CD19 w praktyce klinicznej

Jak dotąd zarejestrowano cztery produkty CAR-T o swoistości anty-CD19: tisagenlecleucel (Tisa-cel), axykabtagen cytolleucel (Axi-cel), lizokabtagen meraleucel (Liso-cel) oraz brexukabtagen autoleucel (Brexu-cel). Różnią się one pod względem struktury konstruktu, a w szczególności rodzaju domeny kostymulującej. W przypadku Tisa-cel i Liso-cel jest to domena 4-1BB, a w przypadku Axi-cel i Brexu-cel jest nią CD28. Uważa się, że CD28 sprzyja bardziej gwałtownej aktywacji komórek CAR-T, co może przekładać się na większą

Tabela 1.1. CAR-T. Wskazania rejestracyjne w Unii Europejskiej i dostępność w Polsce

Produkt	Wskazania w Europie	Dostępność	Ograniczenia
Tisa-cel	B-ALL do 25 r.ż. (pierwotna oporność, nawrót po allo-HCT lub ≥ 2 wcześniejsze linie leczenia)	Tak	–
	DLBCL u dorosłych po ≥ 2 liniach leczenia	Tak	Tylko gdy oporność na ostatnią linię lub nawrót do 12 miesięcy po auto-HCT Wykluczenie zajęcia OUN
	FL u dorosłych po ≥ 2 liniach leczenia	Nie	–
Axi-cel	DLBCL, PMBCL u dorosłych po 1 linii (oporność lub nawrót do 12 miesięcy)	Tak	Tylko chorzy kwalifikujący się do auto-HCT Wykluczenie zajęcia OUN
	DLBCL u dorosłych po ≥ 2 liniach leczenia	Tak	Tylko gdy oporność na ostatnią linię lub nawrót do 12 miesięcy po auto-HCT Wykluczenie zajęcia OUN
	FL u dorosłych po ≥ 3 liniach leczenia	Nie	–
Liso-cel	DLBCL, PMBCL, HGBCL, FL3B u dorosłych po 1 linii (oporność lub nawrót do 12 miesięcy)	Nie	–
	DLBCL, PMBCL, FL3B u dorosłych po ≥ 2 liniach leczenia	Nie	–
Brexu-cel	B-ALL od 26 r.ż. (oporność lub nawrót)	Tak	Jeśli pierwszy nawrót bez allo-HCT, to tylko do 12 miesięcy od uzyskania CR Wykluczenie zajęcia OUN
	MCL po ≥ 2 liniach leczenia, w tym BTKi	Tak	–
Ide-cel	MM po ≥ 2 liniach leczenia, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący, przeciwciało anty-CD38	Nie	–
Cilta-cel	MM po ≥ 1 liniach leczenia, w tym inhibitor proteasomu, z opornością na lenalidomid	Nie	–

OUN – ośrodkowy układ nerwowy. Objasnienia pozostałych skrótów zawarto w tekście.

wczesną skuteczność leczenia. Z drugiej strony towarzyszyć temu może większa toksyczność i szybsze „wyczerpanie” limfocytów CAR-T skutkujące w niektórych jednostkach chorobowych ryzykiem nawrotu. Dodatkowo, cechą wyróżniającą produkt Liso-cel jest równy stosunek komórek CD4+ i CD8+, co ma sprzyjać efektywności terapii.

Dwa produkty CAR-T zostały zarejestrowane w leczeniu chorych na oporną/nawrotową postać B-ALL: Tisa-cel u dzieci i młodych dorosłych w wieku do 25 lat, Brexu-cel u dorosłych w wieku od 26 lat. Oba cechują się bardzo dużą wczesną skutecznością z szansą uzyskania całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR), odpowiednio 81 proc. i 70 proc.^{2,3} Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy po 3 latach

po leczeniu Tisa-cel wyniosło 52 proc.² U chorych dorosłych efekt jest mniej trwały, stąd rozważa się konieczność stosowania transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic cell transplantation*, allo-HCT) jako konsolidacji. Oba produkty są w leczeniu B-ALL refundowane w Polsce (Tabela 1.1).

Trzy produkty (Axi-cel, Tisa-cel i Liso-cel) zostały zarejestrowane w leczeniu chorych na agresywne B-NHL po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego. W oparciu o wyniki badań klinicznych II fazy oraz raportów z praktyki klinicznej szansę uzyskania CR w tej populacji chorych można szacować na 40-60 proc., a wieloletniego przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS)

na 30-45 proc.⁴⁻⁶ Jakkolwiek w badaniach rejestracyjnych nie było ramion kontrolnych, wyniki te są znacznie lepsze w porównaniu do grup historycznych sprzed ery nowoczesnej immunoterapii. Szczegółowe wskazania różnią się dla poszczególnych produktów. Wszystkie mają zastosowanie w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), przy czym w pojęciu tym mieści się DLBCL po transformacji z chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL). Axi-cel oraz Liso-cel mają ponadto rejestrację w leczeniu chorych na pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL), Axi-cel w leczeniu chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade B-cell lymphoma*, HGBCL), a Liso-cel u chorych na FL stopnia 3B. Terapie Axi-cel i Tisa-cel w powyższych wskazaniach są w Polsce objęte refundacją, choć z pewnymi ograniczeniami (Tabela 1.1).

Jak dotąd zarejestrowano cztery produkty CAR-T o swoistości anty-CD19: tisagenlecleucel (Tisa-cel), aksykabtagen cytoreucel (Axi-cel), lizokabtagen meraleucel (Liso-cel) oraz breksukabtagen autoleucel (Brexu-cel). Różnią się one pod względem struktury konstruktu, a w szczególności rodzaju domeny kostymulującej.

Axi-cel, Tisa-cel i Liso-cel były testowane w ramach badań klinicznych III fazy u chorych z pierwotną opornością lub wznową do 12 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszej linii. W ramionach kontrolnych stosowano immunochemioterapię ratunkową z intencją przeprowadzenia leczenia wysokodawkowego wspomaganej transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych (ang. *autologous hematopoietic cell transplantation*, auto-HCT), co dotąd było uważane za postępowanie standardowe. W badaniach nad Axi-cel i Liso-cel wykazano jednoznaczną przewagę terapii CAR-T w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń definiowanych jako brak odpowiedzi, progresję, konieczność zmiany leczenia lub zgon bez progresji.^{7,8} Stwierdzono też większe prawdopodobieństwo PFS dla terapii CAR-T w porównaniu z leczeniem standardowym. W przypadku Axi-cel, przy dłuższym czasie obserwacji, stwierdzono też przewagę w odniesieniu do całkowitego przeżycia.⁷ Badanie dotyczące Tisa-cel nie ujawniło natomiast istotnych różnic pomiędzy ramieniem CAR-T i leczeniem standardowym.⁹ Axi-cel i Liso-cel zostały w Unii Europejskiej zarejestrowane w leczeniu drugiej linii u chorych na DLBCL, a Liso-cel dodatkowo

u chorych na PMBCL, HGBCL i FL stopnia 3B. W Polsce refundacją w leczeniu drugiej linii został jak dotąd objęty wyłącznie Axi-cel (Tabela 1.1).

Terapia CAR-T ma też zastosowanie w leczeniu innych, mniej agresywnych podtypów B-NHL. Brexu-cel i Liso-cel badano u chorych na chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii leczenia, w tym zawierającej inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase inhibitor*, BTKi).^{10,11} Odsetki CR wyniosły 68 proc. dla Brexu-cel i 72 proc. dla Liso-cel, a mediany PFS – odpowiednio 16 miesięcy i 15 miesięcy. Oszacowanie szansy wyleczenia wymaga dłuższej obserwacji. W oparciu o te wyniki Axi-cel został zarejestrowany w Unii Europejskiej i jest objęty refundacją w Polsce (Tabela 1.1). Liso-cel jest w tym wskazaniu zarejestrowany w USA.

Leczenie CAR-T cechuje się bardzo dużą skutecznością u chorych na FL. Tisa-cel i Liso-cel stosowano w badaniach klinicznych po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia.^{12,13} Odsetki CR wyniosły odpowiednio 68 proc. i 94 proc. Axi-cel był testowany w badaniu II fazy obejmującym chorych po niepowodzeniu co najmniej 3 linii leczenia.¹⁴ CR uzyskano u 76 proc. pacjentów. We wszystkich trzech badaniach szacowane prawdopodobieństwo PFS po 2 latach przekraczało 50 proc., z nadzieją, że u znacznej części chorych odpowiedzi mogą być trwałe. Wszystkie trzy produkty zostały zarejestrowane do leczenia chorych na FL w USA, Tisa-cel i Axi-cel mają też rejestrację w Europie. Żaden z nich nie jest jak dotąd objęty refundacją w Polsce (Tabela 1.1).

Skuteczność i bezpieczeństwo Liso-cel badano też u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową/chłoniaka z małych komórek B po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia, w tym BTKi.¹⁵ Całkowitą odpowiedź wykazano u 18 proc. pacjentów. Czas obserwacji był zbyt krótki, żeby oszacować skuteczność długoterminową. Na podstawie wyników tego badania Liso-cel został zarejestrowany w powyższym wskazaniu w USA.

1.2. CAR-T anty-BCMA w praktyce klinicznej

CAR-T o swoistości anty-BCMA mają zastosowanie w leczeniu chorych na MM. Jak dotąd zarejestrowano dwa tego typu produkty: idekabtagen wikleucel (Ide-cel) oraz ciltakabtagen autoleucel (Cilta-cel). W badaniach I i II fazy oba wykazały dużą wczesną skuteczność u chorych, u których stosowano uprzednio wiele linii leczenia. Aktualne rejestracje są oparte na wynikach badań III fazy z randomizacją. Ide-cel porównywano ze standardowym leczeniem u chorych po niepowodzeniu 2-4 linii leczenia, zawierających m.in. inhibitor

Wśród nowotworów układu krwiotwórczego największe potrzeby dotyczą ostrej białaczki szpikowej.

proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anti-CD38.¹⁶ Łączny odsetek odpowiedzi wyniósł 71 proc. w ramieniu z Ide-cel wobec 42 proc. w ramieniu z leczeniem standardowym. Odsetki CR wyniosły odpowiednio 44 proc. i 5 proc., a mediana PFS – 14 miesięcy i 4 miesiące. Do badania nad Cilta-cel włączano chorych po niepowodzeniu 1-3 linii, z opornością na lenalidomid.¹⁷ Odsetek odpowiedzi wyniósł 85 proc. w grupie Cilta-cel wobec 67 proc. w ramieniu ze standardowym leczeniem, a odsetki CR odpowiednio 73 proc. i 22 proc. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 16 miesięcy, mediana PFS w ramieniu z Cilta-cel nie została osiągnięta wobec 12 miesięcy w ramieniu referencyjnym. Oba leki zostały zarejestrowane w Unii Europejskiej, nie są jednak objęte refundacją w Polsce (Tabela 1.1).

1.3. Kierunki rozwoju terapii CAR-T

Wskazania do terapii CAR-T dynamicznie się poszerzają. Dotyczy to zarówno wcześniejszych niż dotąd linii leczenia, jak też nowych jednostek chorobowych. W odniesieniu do B-ALL, B-NHL i MM toczą się badania kliniczne nad włączeniem CAR-T do algorytmów leczenia pierwszej linii. Zakłada się, że mogłoby to zwiększyć szansę na wyleczenie i jednocześnie skrócić łączny czas terapii. W przypadku B-ALL standardowa chemioterapia trwa ponad 2 lata. Stosując CAR-T w konsolidacji, bezpośrednio po uzyskaniu CR, czas ten nie przekraczałby 3 miesięcy.

Nowe potencjalne wskazania obejmują m.in. ALL z linii limfocytów T (T-ALL), nowotwory mieloidalne, nowotwory lite i choroby autoimmunologiczne. Prace nad CAR-T w T-ALL wydają się najbardziej zaawansowane. Celem terapii w badaniach pierwszej fazy był zazwyczaj antygen CD7, występujący jednak również na prawidłowych limfocytach T i, co za tym idzie, na samych komórkach CAR-T. Konieczna jest więc tu dodatkowa modyfikacja genetyczna polegająca na wyłączeniu ekspresji CD7, aby zapobiec wzajemnemu eliminowaniu się komórek CAR-T. Można to osiągnąć np. z zastosowaniem technologii CRISPR-Cas9 lub poprzez edycję pojedynczych zasad azotowych. Dodatkowo, długotrwała deplecja limfocytów T stwarza bardzo duże ryzyko zagrażających życiu

infekcji. Terapię anti-CD7 traktuje się więc często jako leczenie pomostowe do allo-HCT.

Wśród nowotworów układu krwiotwórczego największe potrzeby dotyczą ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukemia*, AML). Wyniki leczenia opornych i nawrotowych postaci AML za pomocą konwencjonalnej chemioterapii są złe, a jedyną realną szansę wyleczenia stanowi allo-HCT, najlepiej wykonana w stadium CR. W przeciwieństwie do nowotworów linii limfoidalnej bardzo trudno jest tu zidentyfikować antygen docelowy, który byłby specyficzny dla nowotworu, a jednocześnie nieobecny na prawidłowych komórkach progenitorowych. Wyniki opublikowanych do tej pory pilotowych doświadczeń klinicznych z zastosowaniem CAR-T o swoistości anti-CD33, -CD123, -CLL1, -NKG2D wskazują na raczej małą skuteczność i dużą toksyczność terapii, a w szczególności na duże ryzyko trwałej aplazji szpiku. Allo-HCT wydaje się tu niezbędnym uzupełnieniem strategii postępowania.

Prace nad CAR-T w leczeniu nowotworów litych są szeroko zakrojone. Dotyczy to zarówno badań przedklinicznych, jak i badań klinicznych wczesnych faz. Tu również ograniczeniem są trudności w identyfikacji swoistego dla nowotworu antygeny, ale też zmienność fenotypowa komórek w obrębie guza, utrudniona penetracja komórek CAR-T oraz właściwości immunosupresyjne mikrośrodowiska. Najbardziej obiecujące wyniki raportowano dla neuroblastomy u dzieci. Wśród 27 pacjentów leczonych CAR-T o swoistości anti-GD2 łączny odsetek odpowiedzi wyniósł 63 proc., a CR – 33 proc.¹⁸

Niezwykle obiecujące dane raportowano dla zastosowania CAR-T anti-CD19 w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Najbardziej zaawansowane prace w tym zakresie dotyczą pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym, który jest chorobą w pełni zależną od produkcji autoprzeciwciał. Czasowa deplecja limfocytów B pozwala na uzyskanie CR u chorych opornych na wiele stosowanych wcześniej linii leczenia immunosupresyjnego.¹⁹ Zachęcające wyniki raportowano też w leczeniu twardziny układowej, idiopatycznych miozycji zapalnych i stwardnienia rozsianego.

Szeroki obszar badań dotyczy optymalizacji konstruktów CAR, zmierzającej do zwiększenia skuteczności terapii i poprawy jej bezpieczeństwa. Wszystkie zarejestrowane do tej

Prace nad CAR-T w leczeniu nowotworów litych są szeroko zakrojone. Dotyczy to zarówno badań przedklinicznych, jak i badań klinicznych wczesnych faz.

pory produkty należą do tzw. drugiej generacji CAR-T, tj. posiadają domenę aktywującą (CD3 ζ) i jedną domenę kostymulującą. CAR-T trzeciej generacji mają dwie domeny kostymulujące, CAR-T czwartej generacji – domenę indukującą produkcję cytokin np. interleukiny-12, a CAR-T piątej generacji – domenę aktywującą szlak JAK-STAT3/5. Manipulacje te mają zwiększać zdolności cytotoksyczne komórek CAR-T. Z kolei zwiększeniu bezpieczeństwa ma służyć uzupełnienie konstruktów o mechanizmy umożliwiające „włączanie” i „wyłączanie” ekspresji receptora, a także biodegradację samego konstruktu. Szeroki panel możliwości wiąże się również z zastosowaniem CAR-T o podwójnej swoistości, np. anty-CD19 i anty-CD22. Zmniejsza to ryzyko „ucieczki immunologicznej” komórek nowotworowych związane z utratą ekspresji antygenu docelowego. Z drugiej strony otwiera pole manipulacji, gdzie aktywacja komórki CAR-T może być warunkowana jednoczesnym rozpoznaniem dwóch antygenów bądź przeciwnie – hamowana rozpoznaniem jednego z nich.

Jak dotąd przedmiotem transdukcji konstruktu CAR były głównie limfocyty T. Potencjalnie można tu też jednak wykorzystać inne komórki układu odpornościowego o właściwościach cytotoksycznych takie jak komórki NK, komórki NKT czy makrofagi. Pierwsze doniesienia wskazują na mniejszą toksyczność CAR-NK w porównaniu z CAR-T. Nie ma jednak jak dotąd przekonujących danych klinicznych potwierdzających ich skuteczność.

Wszystkie zarejestrowane dotąd produkty CAR-T mają charakter autologiczny, tj. pochodzą z limfocytów T pobieranych z krwiobiegu pacjenta. Stwarza to istotne trudności logistyczne, wydłuża też czas od kwalifikacji chorego do infuzji CAR-T. Alternatywne podejście to generowanie komórek CAR-T od zdrowych dawców. Stałyby się one wtedy lekiem dostępnym „od ręki”. Stwarza to jednak konieczność dodatkowych manipulacji genetycznych polegających na zablokowaniu ekspresji antygenów HLA, żeby zapobiec odrzuceniu produktu przez układ odpornościowy biorcy, a także ekspresji oryginalnego receptora limfocytów T celem zapobieżenia chorobie przeszczep-przeciw-gospodarzowi. Pierwsze doniesienia nad zastosowaniem allogenicznych CAR-T w badaniach klinicznych odnoszą się do chorych na T-ALL, MM i chłoniaki z dojrzałych komórek T. Wskazują one na bezpieczeństwo tej strategii. Ocena skuteczności wymaga jednak dalszych obserwacji.

Najdalej idąca koncepcja zmierzająca do upowszechnienia terapii CAR-T to próba generowania tych komórek in vivo w organizmie pacjenta. Polega na dożylniej infuzji wektora wirusowego zawierającego określony konstrukt CAR, „zapakowanego” w kapsułę pozwalającą wybiórczo infekować limfocyty T. Dowody na „wykonalność” takiej transdukcji oraz aktywność powstałych w ten sposób komórek CAR-T pochodzą jak dotąd wyłącznie z badań przedklinicznych.²⁰

Rozdział 2.

Ścieżka pacjentów chorych na chłoniaki, leczonych terapiami CAR-T w Polsce

Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

2.1. Zasady prowadzenia terapii CAR-T w leczeniu chłoniaków w Polsce

Terapia CAR-T w leczeniu chłoniaków u dorosłych pacjentów w Polsce jest refundowana w ramach programu lekowego B.12.FM dla następujących wskazań:

1. w drugiej linii dla chorych kwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (autoHCT; *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) z pierwotną opornością lub wczesnym nawrotem (<12 miesięcy) po terapii pierwszej linii dla DLBCL NOS (*diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified*), HGBCL (*high grade B-cell lymphoma*), TFL (*transformed follicular lymphoma*); lek: aksykabtagen cyloleucel (Yescarta);
2. w trzeciej lub kolejnych liniach leczenia systemowego dla DLBCL NOS, HGBCL, TFL; leki: aksykabtagen cyloleucel (Yescarta) i tisagenlecleucel (Kymriah);
3. w trzeciej lub kolejnych liniach leczenia systemowego dla PMBCL (*primary mediastinal B-cell lymphoma*); lek: aksykabtagen cyloleucel (Yescarta);
4. w trzeciej lub kolejnych liniach leczenia systemowego dla MCL (*mantle cell lymphoma*); lek: breksukabtagen autoleucel (Tecartus).

Prawdopodobnie w najbliższym czasie będzie możliwość stosowania w Polsce terapii CAR-T w nowych wskazaniach – terapia drugiej linii dla chorych nie kwalifikujących się do autoHCT oraz terapia trzeciej lub kolejnych linii w leczeniu chłoniaków grudekowych, a także kolejnego leku CAR-T: lizokaptagen maraleucel (Breyanzi).

Leczenie z zastosowaniem CAR-T może być prowadzone tylko w ośrodkach akredytowanych przez Ministerstwo Zdrowia i dostawcę technologii (Gilead/Kite, Novartis, BMS). Obecnie w Polsce jest 13 takich ośrodków dla dorosłych i 2 dla dzieci, zapewniających bardzo dobry dostęp do leczenia. Refundacja leczenia za pomocą terapii CAR-T dla pacjenta w ramach programu lekowego jest możliwa po akceptacji wniosku przez Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Wniosek o leczenie z zastosowaniem CAR-T może wystawić tylko ośrodek akredytowany. Analiza wniosków odbywa się w ciągu 3 dni od jego wpłynięcia do Zespołu. Obecnie spotkania online Zespołu odbywają się co najmniej jeden raz w tygodniu.

Pierwsza faza leczenia – to pobranie limfocytów T za pomocą separatora komórkowego (afereza) w ośrodku akredytowanym. Pobrane komórki jako świeże (Yescarta, Tecartus) lub zamrożony produkt (Kymriah) są transportowane przez kuriera do laboratorium specjalistycznego (Europa, USA) celem modyfikacji genetycznej, która zajmuje około 3 tygodni. Pacjent do leczenia z zastosowaniem CAR-T musi więc spełnić kryteria związane z chorobą i fazą terapii, jak również kryteria pozwalające na przeprowadzenie aferezy. Bardzo duże znaczenie ma rodzaj leczenia prowadzonego przed aferezą i czas jego zakończenia przed zabiegiem, ze względu na jego wpływ na limfocyty T podlegające modyfikacji. Liczne badania obserwacyjne potwierdziły negatywny wpływ, tak na szanse modyfikacji genetycznej, jak i wyniki leczenia przy zastosowaniu CAR-T u chorych, którzy otrzymali leczenie oparte o bendamustynę w okresie poprzedzającym, nawet

do 9 miesięcy. Dla wielu leków i metod leczenia (radioterapia, alloHCT) opracowano bezpieczne odstępy czasu, tzw. *washout time*.

W okresie oczekiwania na lek – jak wspomniano, około 3 tygodnie – większość pacjentów wymaga leczenia pomostowego, którego sposób i intensywność ustala się indywidualnie. Leczenie pomostowe może być prowadzone w ośrodku kierującym (macierzystym), ale w ścisłym porozumieniu z ośrodkiem leczącym, prowadzącym terapię CAR-T.

Zmodyfikowane genetycznie limfocyty T jako lek wracają do ośrodka leczącego w formie zamrożonej. Ich podanie dożylnie poprzedza zastosowanie terapii limfodeplecyjnej opartej o fludarabinę i cyklofosfamid. Po infuzji komórek CAR-T pacjent wymaga obserwacji szpitalnej przez co najmniej 7 dni. We wczesnym okresie (do 30. doby) pacjent jest monitorowany pod kątem wystąpienia powikłań: CRS, ICANS, infekcje i inne. W okresie od 30. doby monitorowanie obejmuje ocenę skuteczności leczenia i możliwych powikłań (infekcje, cytopenie, hypogammaglobulinemia, wtórne nowotwory i inne). Opieka w tej fazie leczenia może być dzielona pomiędzy ośrodek macierzysty i ośrodek CAR-T.

W przypadku oporności lub wznowy po terapii CAR-T jest możliwe dalsze leczenie, zwłaszcza oparte o zastosowanie immunokoniuugatów lub przeciwciał bispecyficznych oraz alloHCT (*allogeneic stem cell transplantation*).

2.2. Chłoniaki agresywne z dużych komórek B – ścieżka leczenia

Chłoniaki agresywne z dużych komórek B (LBCL; *large B-cell lymphoma*) stanowią najczęstszą postać chłoniaków agresywnych u osób dorosłych. Potwierdzenie rozpoznania tej choroby jest wskazaniem do leczenia u wszystkich pacjentów, a postępowanie powinno uwzględniać aaPI (*age-adjusted International Prognostic Index*), wiek pacjenta, stan ogólny i choroby współistniejące.

Leczenie pierwszej linii pacjentów z grup niskiego ryzyka aaPI 0-1

Obowiązujące leczenie dla pacjentów z grupy niskiego ryzyka (aaPI 0-1) opiera się o stosowanie chemioterapii CHOP-R (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, rytuksymab). U chorych uzyskujących remisję metaboliczną w PET (pozytronowa tomografia emisyjna) w ocenie po 3 cyklach, wystarczające jest zastosowanie łącznie 4 cykli, a szanse wieloletniego przeżycia wynoszą 89-90 proc. Pacjenci z progresją po 3 × CHOP-R powinni być leczeni zgodnie

z zasadami opisanymi poniżej. U wybranych z brakiem całkowitej remisji po 3 × CHOP-R można rozważyć radioterapię i/lub wydłużenie leczenia do 6 cykli immunochemioterapii.

Leczenie pierwszej linii pacjentów z grup wysokiego ryzyka aaPI ≥2

W oparciu o wyniki badania 3. fazy POLARIX, opublikowane w 2021 roku, do terapii pierwszej linii u chorych z wysokim ryzykiem został zarejestrowany polatuzumab wedotyny (Polivy) w skojarzeniu z R-CHP: Pola-R-CHP (polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon). Leczenie umożliwia wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS; *progression free survival*) (76,7% vs. 70,2%) i zmniejsza ryzyko konieczności leczenia drugiej linii w porównaniu do dotychczasowego standardu CHOP-R.

Leczenie postaci odpornej lub nawrotowej

Pacjenci z potwierdzoną opornością na terapię pierwszej linii lub wczesnym nawrotem (≤ 12 miesięcy) powinni być kwalifikowani do terapii CAR-T z zastosowaniem aksykabtagenu cytoleucel (Yescarta) lub lizokaptagen maraleucel (Breyanzi). Terapia ta zastąpiła dotychczas obowiązującą strategię, polegającą na zastosowaniu chemioterapii ratunkowej i transplantacji autologicznych komórek krwiotwórczych (autoHCT) i dotyczy pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia. Leczenie umożliwia wydłużenie dwuletniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS; *event free survival*) do ponad 40 proc. w porównaniu ze standardowym postępowaniem (EFS wynoszący 16 proc.). Wydłużona obserwacja potwierdziła korzyść dotyczącą przeżycia całkowitego oraz poprawę jakości życia.

Chorzy z późnym nawrotem choroby, powyżej 12 miesięcy, którzy odpowiadają na terapię ratunkową, są kwalifikowani do autoHCT. W leczeniu ratunkowym stosuje się najczęściej schematy oparte o cis-platynę: DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (metylprednizonon, etopozyd, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd).

Dla chorych nie kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem autoHCT, zarówno z pierwotną opornością, jak i nawrotem wczesnym i późnym, obecnie najskuteczniejsza jest chemioimmunoterapia oparta o głoitamab w skojarzeniu z R-GemoOx (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna). Leczenie zostało zarejestrowane na podstawie badania STAR-GLO i wykazało korzyść w porównaniu do terapii R-GemOx w odniesieniu do odsetka odpowiedzi (68,3% vs. 40,7%), 24-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji 51,7% vs. 25,2%, a co najważniejsze – przeżycia całkowitego 52,8% vs. 33,5%. Leczenie to nie jest jeszcze w Polsce refundowane, a stosowane schematy leczenia w tej grupie chorych

obejmują R-GemOx, Pola-BR (polatuzumab wedotyny, bendamustyna, rytuksymabem) lub tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem. Pola-BR umożliwia uzyskanie odpowiedzi u 40 proc. chorych w porównaniu do 17,5 proc. po BR, a prognozowane przeżycie 2-letnie wynosi 38 proc. Skuteczność leczenia jest tym lepsza, im wcześniej zostaje zastosowane. Tafasytamab z lenalidomidem z kolei umożliwia uzyskanie odpowiedzi u ponad 57 proc. pacjentów.

W pacjentów z nawrotem lub opornością po co najmniej 2 liniach leczenia terapia CAR-T w Polsce jest zarejestrowana i refundowana. Dostępne są dwa produkty: aksykabtagen cytoleucel (Yescarta) i tisagenlecleucel (Kymriah). Leczenie umożliwia uzyskanie długoletnich odpowiedzi na poziomie 30-45 proc.

Dla pacjentów z potwierdzonym nawrotem lub opornością na 2 linii terapii, którzy nie kwalifikują się do transplantacji komórek krwiotwórczych lub terapii CAR-T (lub nie ma możliwości jej zastosowania), skuteczne pozostają lankastuksymab tezyryny (Zynlonta) oraz przeciwciała bispecyficzne, glofitamab lub epkorytamab stosowane w monoterapii. Leki te można stosować także w przypadku nawrotu lub progresji po terapii CAR-T. Lonkastuksymab tezyryny umożliwia zyskanie odpowiedzi u ponad 48 proc. chorych. Zarejestrowane w ostatnim czasie przeciwciała bispecyficzne – to epkorytamab (Tepkinly) prowadzący do uzyskania odpowiedzi u 63 proc. chorych z CR na poziomie 39 proc.; glofitamab (Columvi) z odpowiedzią obserwowaną u 50 proc. i CR u 38 proc. chorych. Istotne jest, że u chorych ze wznową

lub opornością na 2 linii konwencjonalnej chemioimmunoterapii jej kontynuacja jest mało skuteczna.

2.3. Chłoniak z komórek płaszczu – ścieżka leczenia w Polsce

U chorych na chłoniaka z komórek płaszczu (MCL; *mantle cell lymphoma*) kwalifikujących się do autoHCT standardem w Polsce jest stosowanie chemioimmunoterapii opartej o CHOP-R i DHAP naprzemiennie, autoHCT jako konsolidacja remisji i podtrzymywanie rytuksymabem, niezależnie od czynników rokowniczych. Chorzy nie kwalifikujący się do przeszczepienia najczęściej otrzymują terapię opartą o bendamustynę.

W leczeniu postaci nawrotowej i opornej MCL wysoką skuteczność wykazują inhibitory kinazy Brutona (iBTK) w monoterapii lub terapii skojarzonej. W Polsce w ramach programu lekowego dostępne jest leczenie ibrutynibem w monoterapii, który zastosowany zwłaszcza w 2. linii umożliwia uzyskanie odpowiedzi u 78 proc. chorych z medianą OS (całkowite przeżycie; *overall survival*) 25,4 miesiące.

Terapia CAR-T w MCL (Tecartus) jest w Polsce dostępna i refundowana w 3. lub kolejnych liniach leczenia obejmujących iBTK. Leczenie zostało zarejestrowane na podstawie badania ZUMA 2 i umożliwia uzyskanie odpowiedzi u 93 proc. chorych z OS (12 miesięcy) 75 proc., także w grupach niekorzystnego rokowania (TP53/17p; Ki67>50%).

Rozdział 3.

Ścieżka pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy, leczonych terapiami CAR-T

prof. dr hab. n. med. Dominik Dytfeld

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu,
prezes Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego

Terapie z użyciem komórek CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*) stanowią jedną z najbardziej zaawansowanych i obiecujących metod leczenia nowotworów hematologicznych. W ostatnich latach terapie CAR-T zostały zarejestrowane również w leczeniu szpiczaka plazmocytozy. Obecnie w Europie (i w Polsce) dostępne są dwie terapie: *idecabtagene vicleucel* (ide-cel), zatwierdzona dla pacjentów po co najmniej dwóch liniach leczenia, oraz *ciltacabtagene autoleucel* (cilta-cel), dopuszczona do stosowania już po jednej linii terapii u chorych z nawrotem lub opornością. Obie terapie wykazują bardzo wysoką skuteczność – odsetek odpowiedzi (*overall response rate*, ORR) przekracza 80 proc., a w przypadku cilta-cel odsetek odpowiedzi całkowitych (*complete response*, CR) sięga nawet 70–80 proc., co czyni ją jedną z najsukcesywniejszych strategii terapeutycznych dostępnych obecnie dla pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy.

Pierwotnie do terapii CAR-T kwalifikowano wyłącznie pacjentów z bardzo zaawansowanym szpiczakiem plazmocytozy – po co najmniej trzech liniach leczenia, które musiały obejmować przeciwciało anty-CD38, inhibitor proteasomów oraz lek immunomodulujący. Badania KarMMa (Munshi et al., 2021, NEJM) oraz CARTITUDE-1 (Berdeja et al., 2021, Lancet) wykazały bardzo wysoką skuteczność medianę PFS przekraczającą nawet 35 miesięcy. Choć były to populacje trudne, wyniki stanowiły przełom w leczeniu szpiczaka opornego.

Nowe dane z badań KarMMa-3 oraz CARTITUDE-4, opublikowane odpowiednio w NEJM (2023) i Lancet (2023), udowodniły, że wcześniejsze zastosowanie CAR-T – już po jednej lub

dwóch liniach leczenia – znacząco zwiększa skuteczność terapii i poprawia rokowanie pacjentów. Na podstawie tych wyników rejestracja obu terapii została rozszerzona na wcześniejsze linie leczenia. Dzięki temu CAR-T stała się opcją nie tylko ostatniej szansy, lecz także jednym z najlepszych rozwiązań terapeutycznych u wybranych pacjentów już wcześniej w przebiegu choroby.

CAR-T to terapia *once and done*, która – w przeciwieństwie do leczenia przewlekłego – może przynieść długotrwałą odpowiedź po jednorazowej infuzji. Ma to ogromne znaczenie dla jakości życia pacjentów – zmniejsza potrzebę częstych wizyt, leków doustnych i dożylnych, a także wpływa korzystnie na funkcjonowanie społeczne i zawodowe.

Choć w leczeniu szpiczaka rozwijany jest cały wachlarz terapii ukierunkowanych na antygen BCMA, takich jak przeciwciała dwuswoiste (np. teclistamab, elranatamab) oraz zbliżająca się rejestracja koniugatów przeciwciało-lek (*antibody-drug conjugates*, ADC), np. belantamab mafodotin, to właśnie CAR-T wyróżnia się najwyższą skutecznością. Opublikowane w 2025 r. rekomendacje EHA/EMN w Nature Reviews Clinical Oncology jednoznacznie wskazują, że CAR-T powinna być preferowaną opcją leczenia u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji.

Ważne jest również, że w przeciwieństwie do autologicznego przeszczepienia szpiku, CAR-T jest terapią bezpieczniejszą, mniej toksyczną, a wiek chorego nie powinien stanowić bariery – o ile zachowane są funkcje kluczowych narządów (serca, nerek, wątroby) oraz pacjent prezentuje dobry stan ogólny.

Opublikowane w 2025 r. rekomendacje EHA/EMN w *Nature Reviews Clinical Oncology* jednoznacznie wskazują, że CAR-T powinna być preferowaną opcją leczenia u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji.

Obecna ścieżka pacjenta kwalifikowanego do terapii CAR-T w szpiczaku plazmocytowym obejmuje kilka kluczowych etapów, które muszą być starannie skoordynowane, aby zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność leczenia.

Pierwszym etapem jest **rozpoznanie choroby oraz dokładna ocena jej przebiegu**, w tym ocena odpowiedzi na wcześniejsze terapie, obecność cech wysokiego ryzyka cytogenetycznego i ogólny stan kliniczny pacjenta. Następnie lekarz prowadzący dokonuje kwalifikacji wstępnej, sprawdzając, czy pacjent spełnia kryteria do terapii CAR-T – przede wszystkim oporność na co najmniej trzy klasy leków (przeciwciała anti-CD38, inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące).

Kolejnym krokiem jest **szybkie skierowanie pacjenta do certyfikowanego ośrodka CAR-T**. Jest to element kluczowy, ponieważ liczba takich ośrodków w Polsce jest ograniczona. Opóźnienie w skierowaniu może skutkować pogorszeniem stanu chorego i utratą szansy na skuteczne leczenie. Dlatego decyzja o skierowaniu powinna być podejmowana natychmiast po rozważeniu tej opcji terapeutycznej, nawet zanim spełnione zostaną wszystkie formalne kryteria kwalifikacji.

W certyfikowanym ośrodku odbywa się **kwalifikacja formalna i kliniczna**, obejmująca konsultację hematologiczną, badania laboratoryjne, ocenę funkcji narządów oraz testy wirusologiczne. Po pozytywnej decyzji przeprowadza się leukaferезę – pobranie limfocytów T pacjenta, które następnie zostają poddane modyfikacji genetycznej w laboratorium.

W okresie oczekiwania na gotowy produkt (zwykle kilka tygodni), pacjent może otrzymać **leczenie pomostowe** (*bridge therapy*), mające na celu kontrolę choroby. Następnie, tuż przed infuzją CAR-T, pacjent otrzymuje limfodeplecję – najczęściej w postaci fludarabiny i cyklofosfamidę przez 3 dni.

Podanie komórek CAR-T odbywa się w warunkach szpitalnych. Po infuzji pacjent jest monitorowany pod kątem wczesnych powikłań, takich jak zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz neurotoksyczność (ICANS). Pierwsze 7–14 dni wymaga ścisłego nadzoru, a kolejne 2–3 tygodnie to okres intensywnego monitorowania ambulatoryjnego. Następnie następuje **etap długoterminowego nadzoru**, obejmujący badania kontrolne, ocenę odpowiedzi klinicznej i immunologicznej, oraz leczenie ewentualnych powikłań późnych, w tym przewlekłej cytopenii czy hipogammaglobulinemii.

Cały proces wymaga koordynacji wielodyscyplinarnego zespołu – hematologa, specjalisty intensywnej terapii, neurologa, farmaceuty klinicznego i doświadczonego personelu pielęgniarskiego. Efektywne przeprowadzenie chorego przez tę ścieżkę znacząco zwiększa szanse na uzyskanie trwałej odpowiedzi na leczenie.

Aby nie ograniczać dostępu do terapii CAR-T, niezwykle istotne jest, aby kontakt z certyfikowanym ośrodkiem następował na jak najwcześniejszym etapie rozważania takiej terapii – nawet zanim spełnione zostaną wszystkie kryteria formalne. Pozwala to na odpowiednie przygotowanie chorego i zwiększa szansę na skuteczne wdrożenie leczenia.

Wnioski:

- Terapia CAR-T w szpiczaku plazmocytowym przeszła ewolucję – z ostatniej opcji do preferowanej strategii terapeutycznej w wybranych liniach.
- Jest to terapia bezpieczna, jednorazowa i wysoce skuteczna.
- Wymaga koordynacji i wczesnej identyfikacji pacjentów w ośrodkach certyfikowanych.
- Powinna być rozważana nie tylko jako leczenie ratunkowe, ale jako wczesna i planowa strategia u pacjentów wysokiego ryzyka.
- Rozwój CAR-T w szpiczaku plazmocytowym w Polsce stanowi szansę na poprawę wyników leczenia w populacji dotychczas uznawanej za praktycznie nieuleczalną, a raport taki jak niniejszy może stanowić istotne źródło wiedzy i impuls do dalszych zmian.

Rozdział 4.

Bezpieczeństwo terapii i działania niepożądane terapii CAR-T

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,
prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

Wstęp

Terapie CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*) stanowią jedną z przełomowych innowacji w leczeniu nowotworów hematologicznych. Terapia ta, szczególnie w przypadku opornych lub nawrotowych form chłoniaków oraz białaczek, daje pacjentom szansę na długotrwałą remisję. Jednak, jak w przypadku każdej zaawansowanej terapii, także CAR-T wiąże się z wyzwaniami dotyczącymi bezpieczeństwa oraz zarządzania działaniami niepożądanymi. W Polsce, podobnie jak w innych krajach, leczenie tymi terapiami staje się coraz

powszechniejsze, jednak nadal wymaga szczegółowego monitorowania i odpowiedniej strategii profilaktyki i leczenia powikłań.

Działania niepożądane związane z terapią CAR-T można podzielić na wczesne i późne powikłania:

1. Wczesne powikłania:
 - zespół uwalniania cytokin (CRS)
 - neurotoksyczność (ICANS)
 - cytopenie

Tabela 4.1. Diagnostyka różnicowa CRS

Diagnoza	Różnicowanie z CRS
Zakażenie/sepsa	Ocena pod kątem ogniskowych objawów zakażenia; analiza wyników posiewu i obrazowania; terapia empiryczna zakażenia, szczególnie u pacjentów z neutropenią.
Zespół rozpadu guza	Wyniki badań laboratoryjnych: podwyższone stężenie fosforanów, kwasu moczowego, potasu oraz obniżenie wapnia, pomocne może być oznaczenie LDH i kreatyniny
Nadwrażliwość	Występuje od minut do godzin po infuzji
Limfohistiocytoza hemofagocytowa (zespół hemofagocytowy) (HLH) /zespół aktywacji makrofagów (MAS)	W przypadku podejrzeń należy zapoznać się z wytycznymi diagnostycznymi, które obejmują mutacje molekularne lub pięć z następujących objawów: gorączka; splenomegalia; cytopenia wpływająca na co najmniej 2 różne linie komórkowe; hipertriglicerydemia; hemofagocytoza w szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie lub śledzionie; niski poziom NK; podwyższona ferrytyna; zwiększenie stężenia rozpuszczalnego CD25
Zatorowość płucna	Ocena za pomocą angio-TK; oznaczenie d-dimerów często nie pomocne, ponieważ często podwyższony wynik może wynikać z innych przyczyn lub też z samego rozpoznania nowotworu złośliwego

Tabela 4.2. Ocena zaawansowania CRS

Parametr	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.
Gorączka	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (niezwiązana z żadną inną przyczyną). U pacjentów, którzy mają CRS, a następnie otrzymują leki przeciwgorączkowe lub terapię antycytokinową, taką jak tocilizumab lub steroidy, gorączka nie jest już wymagana do oceny ciężkości RS. W tym przypadku ocena CRS jest oparta na niedociśnieniu i/lub niedotlenieniu.			
Niedociśnienie	Brak	niewymagające wazopresorów	wymagające wazopresora z wazopresyną lub bez wazopresyny	wymagające wielokrotnego wazopresora (z wyłączeniem wazopresyny)
Niedotlenienie	Brak	wymagające tlenu o niskim przepływie (dostarczanego z prędkością $\leq 6\text{l/min}$)	wymagające wysokiego przepływu tlenu (dostarczanego z prędkością $\leq 6\text{l/min}$)	wymagające dodatkowego ciśnienia (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej)

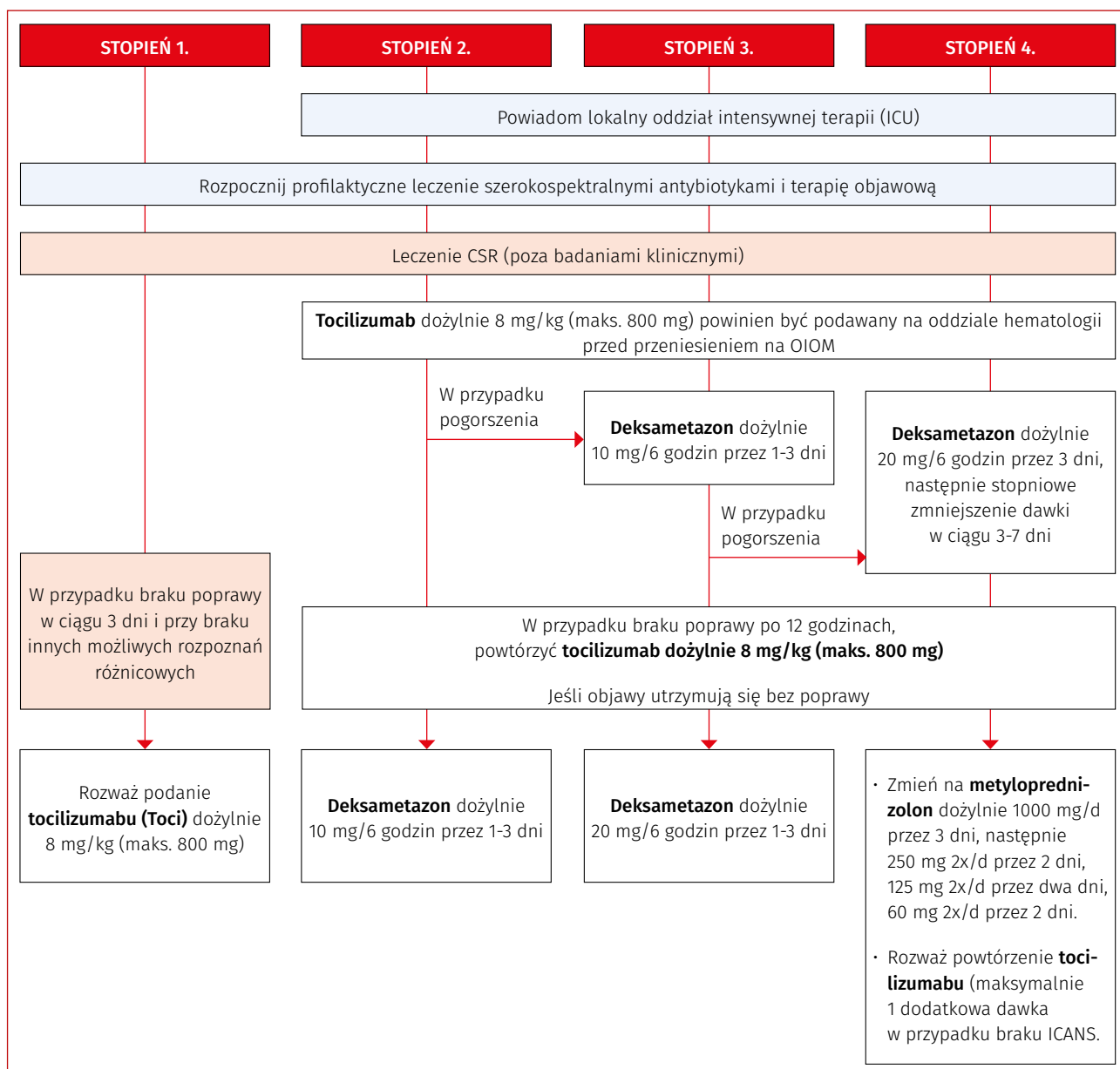

Rycina 4.1. Algorytm postępowania CRS

Tabela 4.3. Postępowanie kliniczne w przypadku ICANS

Leczenie w zależności od nasilenia ICANS	Brak CRS	Dodatkowa terapia w przypadku współistnienia CRS
Stopień 1	Opieka wspomagająca	Tocilizumab 8 mg/kg dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg/dawkę)
Stopień 2	Opieka wspomagająca 1 dawka deksametazonu 10 mg dożylnie i ponowna ocena. Można powtarzać co 6-12 godzin, jeśli nie ma poprawy	Terapia anty-IL-6 zgodnie ze stopniem 1aa Rozważyć przeniesienie pacjenta na oddział intensywnej terapii, jeśli neurotoksyczność jest związana z CRS stopnia ≥ 2
Stopień 3	Zalecana jest opieka na oddziale intensywnej terapii Deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin lub metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg dożylnie co 12 godz Rozważyć powtarzanie neuroobrazowania (TK lub MRI) co 2-3 dni, jeśli u pacjenta utrzymuje się neurotoksyczność stopnia ≥ 3	Terapia anty-IL-6 zgodnie ze stopniem 1aa
Stopień 4	Opieka na oddziale intensywnej terapii, należy rozważyć wentylację mechaniczną w celu ochrony dróg oddechowych Kortykosteroidy w dużych dawkach Rozważyć powtarzanie neuroobrazowania (TK lub MRI) co 2-3 dni, jeśli u pacjenta utrzymuje się neurotoksyczność stopnia ≥ 3 Leczenie drgawkowego stanu padaczkowego zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi	Terapia anty-IL-6 zgodnie ze stopniem 1aa

2. Późne powikłania:

- infekcje
- cytoopenie
- neurotoksyczność

W praktyce klinicznej ważne jest różnicowanie tych objawów (Tabela 4.1). W przypadkach ciężkich CRS mogą wystąpić hipotensja, niewydolność oddechowa czy uszkodzenie narządów wewnętrznych. W zależności od natężenia objawów, chorych kategoryzuje się pod kątem zaawansowania CRS (Tabela 4.2).

4.1. Zespół uwalniania cytokin (CRS)

Zespół uwalniania cytokin (CRS) jest jednym z głównych zagrożeń związanych z terapią CAR-T. CRS jest odpowiedzią układu immunologicznego na intensywną aktywację komórek T i może przyjąć postać łagodną (z objawami grypopodobnymi) lub ciężką, zagrażającą życiu (np. z niewydolnością oddechową i hipotensją). W Polsce monitorowanie pacjentów po infuzji komórek CAR-T jest szczególnie intensywne w pierwszych dwóch tygodniach po leczeniu i wymaga hospitalizacji pacjenta. Występująca u większości chorych reakcja na terapię CAR-T wiąże się z czasowym wzrostem poziomu cytokin, co może prowadzić do objawów takich jak gorączka, dreszcze, bóle mięśniowe o różnym nasileniu klinicznym.

Leczenie CRS obejmuje m.in. podanie sterydów i tocilizumabu (inhibitora interleukiny-6), który skutecznie łagodzi objawy i zmniejsza ryzyko powikłań. Wprowadzone zostały precyzyjne algorytmy postępowania w zależności od CRS, co istotnie ograniczyło konsekwencje kliniczne CRS oraz występowanie ciężkich powikłań (Rycina 4.1).

Zrozumienie patomechanizmu CRS jest kluczowe, ponieważ wczesna odpowiedź cytokinowa może korelować ze skutecznością kliniczną terapii CAR-T. Stąd modyfikowanie protokołów terapeutycznych oraz samych produktów CAR-T w celu ograniczenia CRS jest tematem aktywnych badań.

Tabela 4.4. Profilaktyka infekcji

Patogen	Interwencja	Czas	Dodatkowe uwagi i zalecenia
Wirusy: HSV lub ospa wietrzna i półpasiec	Acyklowir lub walacyklowir	Przez cały okres leczenia	Kontynuować przez 3 miesiące bez leczenia lub do momentu, gdy CD4 >200/ μ L
Inne wirusy: CMV, wirusowe zapalenie wątroby typu B	Entecavir u osób zagrożonych reaktywacją HBV	Przez cały okres leczenia	CMV PCR na początku terapii, a jeśli wynik jest pozytywny, należy rozważyć monitorowanie zgodnie z lokalnymi wytycznymi
Pneumocystoza	Trimetoprim i sulfametoksazol, atowakwon lub pentamidyna podawana wziewnie	Przez cały okres leczenia	Kontynuować do osiągnięcia liczby komórek CD4 >200/ μ L
Bakterie	Lokalne wytyczne lub chinolony (np. lewofloksacyna)	W okresie neutropenii	Ryzyko zakażeń bakteryjnych jest najwyższe w pierwszych kilku cyklach podczas neutropenii lub jeśli konieczne jest długotrwałe stosowanie steroidów Profilaktyka antybiotykowa jest zalecana tylko u pacjentów z czynnikami ryzyka (tj. historia nawracających /wcześniejszych infekcji, kolonizacja znanymi patogenami, osłabienie lub przedłużająca się neutropenia)
Grzyby	Lokalne wytyczne lub flukonazol, worykonazol lub posakonazol	W okresie neutropenii	Profilaktyka przeciwgrzybicza jest zalecana tylko u pacjentów z cechami ryzyka, takimi jak stosowanie dużych dawek steroidów przez ≥ 7 dni, przedłużająca się neutropenia lub wcześniejsze inwazyjne zakażenia grzybicze w wywiadzie

Odpowiednia klasyfikacja chorych pod kątem ryzyka, ocena zaawansowania, diagnostyka różnicowa i postępowanie kliniczne wymagają zabezpieczenia dostępności wykwalifikowanej kadry medycznej, szybkiej i niekiedy pogłębionej diagnostyki oraz współpracy interdyscyplinarnej. Ośrodki prowadzące terapię CAR-T muszą spełniać te wymagania.

W Polsce poza dostępnością finansową do programów lekowych istotnym elementem zapewniającym bezpieczeństwo terapii jest certyfikacja ośrodków przez podmioty odpowiedzialne za CAR-T. Certyfikacja zapewnia szkolenia i stosowanie się do procedur zapewniających bezpieczeństwo terapii. Niestety nie do końca została rozwiązana kwestia finansowania powikłań w ramach dostępności do CAR-T w programach lekowych. Z jednej strony obecnie dyskutowana jest optymalizacja produktów rozliczeniowych z punktu widzenia wymagań stawianych ośrodkom, w tym dotyczących kadry oraz infrastruktury. Pojawiają się postulaty, aby zasady finansowania zbliżyły się do tych stosowanych przy procedurach autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Z drugiej jednak strony, wraz z postępem i wprowadzaniem nowych generacji produktów CAR-T możliwe będzie ich stosowanie pół-ambulatoryjne lub nawet ambulatoryjne. Wtedy jednak dla zabezpieczenia bezpieczeństwa chorych konieczne będzie sprawne działanie systemu opieki zdrowotnej z udostępnianiem nowoczesnych narzędzi monitorowania chorego w domu (telemedycyna) oraz w razie potrzeby stosowanie terapii ratunkowej tocilizumabem poza ośrodkami hematologicznymi – bliżej miejsca zamieszkania chorego.

4.2. Neurotoksyczność (ICANS)

Neurotoksyczność, czyli ICANS (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), stanowi kolejne poważne wyzwanie. Obserwacje kliniczne wykazują, że reakcje neurologiczne występują u około 20–30 proc. pacjentów, chociaż ich nasilenie bywa różne. Objawy neurotoksyczności obejmują zaburzenia świadomości, zmiany w zachowaniu, zaburzenia mowy, a w skrajnych przypadkach – drgawki.

Tabela 4.5. Porównanie wyników bezpieczeństwa: badania kliniczne i rejestr DESCAR-T

Powikłanie / Terapia	Axi-cel (ZUMA-1)	Tisa-cel (JULIET)	Liso-cel (TRANSCEND)	DESCAR-T (RWE)
CRS (wszystkie stopnie)	82–93%	58–74%	42–73%	~55%
CRS (stopień ≥3)	10–22%	2–6%	1–4%	~4–7%
ICANS (wszystkie stopnie)	55–60%	12–21%	10–35%	~20–25%
ICANS (stopień ≥3)	25–31%	1–3%	3–12%	~7–10%
Infekcje (wszystkie stopnie)	23–40%	19–30%	20–38%	~30%
Infekcje (stopień ≥3)	10–18%	5–12%	6–15%	~8–12%

W polskich ośrodkach hematologicznych wprowadzono systematyczne monitorowanie funkcji neurologicznych pacjentów, a także stosowanie kortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych w przypadku bardziej zaawansowanych objawów (Tabela 4.3). Ponadto, specjalistyczne zespoły monitorują pacjentów w okresie post-terapeutycznym, aby wykrywać i szybko leczyć wszelkie zaburzenia neurologiczne.

4.3. Powikłania infekcyjne

W polskich ośrodkach hematologicznych opracowano szczegółowe protokoły monitorowania pacjentów po infuzji CAR-T, co pozwala na wczesne wykrycie ewentualnych powikłań i lepsze dopasowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta. Ważnym tematem – poza monitorowaniem CRS, oceną funkcji neurologicznych czy analizowaniem aktualnych wyników badań – staje się profilaktyka infekcji. Przed rozpoczęciem terapii CAR-T należy rozważyć szczepienia oraz stosowanie odpowiedniej farmakoprofilaktyki, szczególnie u pacjentów z większym ryzykiem zakażeń. Liczne opublikowane wyniki badań pokazują, że pacjenci po terapii CAR-T są bardziej podatni na infekcje, zwłaszcza w pierwszym roku po leczeniu, szczególnie na zakażenia dróg oddechowych i moczowych. Dlatego tak ważne jest postępowanie profilaktyczne (Tabela 4.4). Wśród późnych powikłań związanych z terapią CAR-T szczególnie niepokojąca jest hipogammaglobulinemia, ponieważ prowadzi do wzrostu ryzyka infekcji. W odpowiedzi na to zagrożenie, pacjentom po terapii CAR-T regularnie podaje się immunoglobuliny dożylnie lub

podskórnie, a także stosuje się profilaktykę przeciwbakteryjną i przeciwwirusową.

4.4. Międzynarodowe doświadczenia i zmiany w stosowaniu CAR-T w praktyce klinicznej

Międzynarodowe doświadczenia w zakresie zarządzania bezpieczeństwem terapii CAR-T stanowią cenne wskazówki, które mogą zostać zastosowane w polskich ośrodkach. W Stanach Zjednoczonych, gdzie terapia CAR-T została wprowadzona w 2017 roku, początkowo stworzono specjalistyczne jednostki zajmujące się monitorowaniem pacjentów i zarządzaniem ryzykiem CRS oraz neurotoksyczności. W badaniach klinicznych coraz częściej skracany jest okres hospitalizacji chorych leczonych CAR-T lub też terapie podawane są w warunkach ambulatoryjnych.

W Polsce, podobnie jak w Europie, terapia jest stosowana w wyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się CAR-T. Takie ośrodki powinny dysponować odpowiednią infrastrukturą do monitorowania pacjentów oraz zespołami specjalistów, którzy szybko reagują na pojawiające się działania niepożądane. Zgodnie z danymi NFZ, od początku refundacji do końca maja 2024 r. refundowano w Polsce terapię CAR-T dla 180 pacjentów. Dane dla pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej i raportowanych do rejestru DESCAR-T potwierdzają skuteczność terapii CAR-T. W warunkach rzeczywistych toksyczność CRS i ICANS wydaje się nieco niższa niż w badaniach klinicznych, co sugeruje lepsze strategie zarządzania objawami. W Tabeli 4.5 zestawiono profile bezpieczeństwa terapii CAR-T w rozpoznaniach rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka grudkowego (FL).

W polskich ośrodkach hematologicznych wprowadzono już wytyczne dotyczące monitorowania pacjentów po terapii CAR-T,

W Polsce monitorowanie pacjentów po infuzji komórek CAR-T jest szczególnie intensywne w pierwszych dwóch tygodniach po leczeniu i wymaga hospitalizacji pacjenta.

W Polsce poza dostępnością finansową do programów lekowych istotnym elementem zapewniającym bezpieczeństwo terapii jest certyfikacja ośrodków przez podmioty odpowiedzialne za CAR-T. Certyfikacja zapewnia szkolenia i stosowanie się do procedur zapewniających bezpieczeństwo terapii.

co pozwala na wczesne wykrywanie komplikacji i lepsze dostosowanie terapii. Jak wspomniano wcześniej, wraz z pojawieniem się procedur zabezpieczających bezpieczeństwo chorego, rosnącym doświadczeniem zespołów leczących CAR-T oraz wprowadzaniem nowych produktów mających lepszy profil bezpieczeństwa, terapie CAR-T będą coraz częściej podawane w warunkach pół-ambulatoryjnych lub ambulatoryjnych.

Podsumowanie

Terapie CAR-T stanowią przełom w leczeniu nowotworów hematologicznych, ale ich bezpieczeństwo zależy od skutecznego zarządzania ryzykiem związanym z działaniami niepożądanymi, takimi jak CRS, neurotoksyczność, infekcje czy zaburzenia hematologiczne. Polskie doświadczenia kliniczne pokazują, że odpowiednia infrastruktura, edukacja personelu medycznego oraz współpraca z międzynarodowymi ośrodkami referencyjnymi pozwalają na skuteczne i bezpieczne wprowadzenie tej terapii do rutynowej praktyki klinicznej. W przyszłości kluczowe będzie dalsze monitorowanie wyników leczenia oraz optymalizacja procedur diagnostycznych i terapeutycznych, aby jak najlepiej odpowiadać na wyzwania związane z bezpieczeństwem tej innowacyjnej metody leczenia.

Rozdział 5.

Perspektywa pacjenta onkologicznego

Terapia „ostatniej szansy”

Katarzyna Lisowska,
liderka Stowarzyszenia Hematoonkologiczni

Terapia CAR-T to milowy krok w medycynie na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci. To terapia „ostatniej szansy”, jak mówią o niej pacjenci. Kiedy pierwszy raz czytałam o tej metodzie leczenia w latach 90-tych, bardziej przychodziło mi do głowy, że to rodzaj *science fiction*, wręcz fantastyka naukowa, o której pacjenci mogą tylko pomarzyć. Pierwszy pacjent na świecie, który był leczony CAR-T, a było to w 2011 roku, uzyskał całkowitą remisję choroby. Ta przełomowa terapia do dzisiaj daje szansę pacjentowi, u którego zawiodły wszystkie inne metody leczenia. Co więcej, wiek nie jest żadnym kryterium w kwalifikacji do tego leczenia. Pacjent ma szansę na przedłużenie życia, a często na całkowite wyleczenie.

Ta nowoczesna metoda immunoterapii obecnie w Polsce jest stosowana u pacjentów z nowotworami hematologicznymi w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia białaczki u dzieci i młodych dorosłych oraz chłoniaków. Program lekowy jest prowadzony w wybranych jednostkach chorobowych i obejmuje ściśle zdefiniowaną grupę pacjentów.

Terapie CAR-T różnią się od siebie mechanizmem działania, profilem bezpieczeństwa oraz wskazaniami rejestracyjnymi. Niestety metoda ta nie jest dostępna dla pacjentów we wszystkich ośrodkach w Polsce. Pacjent leczony w innym ośrodku w swoim regionie, powinien zapytać swojego lekarza prowadzącego czy w przypadku jego diagnozy, jaką jest chłoniak DLBCL, może być zastosowana terapia CAR-T w ośrodku referencyjnym.

Jeśli pacjent wyrazi zgodę na to leczenie, dopiero wtedy wniosek wpływa do zespołu koordynującego. Lekarze zwołują konsylium i oceniają całą dostarczoną dokumentację

medyczną przez lekarza prowadzącego. Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia są skrupulatnie oceniane przez ekspertów, a muszą być spełnione wszystkie punkty z zapisu programu lekowego.

Nie każdy pacjent może być zakwalifikowany do leczenia tą terapią. Pacjent, który zakwalifikował się do tego leczenia i wyraził zgodę na konkretną terapię CAR-T, musi dostosować się do wszystkich wytycznych i całego harmonogramu terminów. Głównie chodzi o termin, w którym będą pobierane limfocyty T oraz termin podania samej terapii CAR-T. Pacjent podczas tej procedury jest cały czas monitorowany przez zespół, który się nim opiekuje.

CAR-T to bardzo skuteczna terapia, ale jak każde leczenie ma wiele działań niepożądanych. Podczas kwalifikacji przez zespół koordynujący, ale jeszcze przed podpisaniem zgody, pacjent będzie poinformowany o wszystkich objawach niepożądanych, które mogą wystąpić podczas procesu leczenia. Myślę, że na tym etapie leczenia bardzo ważna jest komunikacja pacjenta z lekarzem. Nie wolno niczego ukrywać i o każdym niepokojącym nas problemie natychmiast informować personel, który się nami opiekuje. To pacjent powinien, wspólnie z lekarzem, decydować o dalszym leczeniu.

Terapia CAR-T jest bardzo droga, ale przez pięć lat, w okresie 2019-2024, odkąd w Polsce jest refundowana, wielu pacjentów dostało „ostatnią szansę”, która pozwala im napisać nowy rozdział. Dzisiaj cieszą się nowym życiem. Pomagają innym pacjentom – będąc dla nich wsparciem i drogowskazem.

Pierwszy pacjent, który w Polsce otrzymał tę terapię w 2019 r. jest w dobrej formie i pewnie stara się zapomnieć o swojej chorobie. Dostał szansę na nowe życie, gdyby nie to nowoczesne leczenie, pewnie nie miałby tej szansy. Są także pacjenci, u których niepowodzenie tej terapii jest dość duże. To osoby w zaawansowanym stadium choroby oraz z wieloma chorobami współistniejącymi.

Dlatego sądzę, że im wcześniej pacjent otrzyma terapię CAR-T, tym szybciej wróci do zdrowia. Bo to terapia, która daje nadzieję na dłuższe życie. Uważa się, że każdy chory, który jest już 2 lata po leczeniu, jest pacjentem wyleczonym z choroby i jest w całkowitej remisji.

Dzisiaj coraz więcej osób choruje na nowotwory krwi. Wiek nie jest wykładnikiem zachorowania, chorują coraz młodsi. Kiedyś diagnoza białaczki czy chłoniaka – to był wyrok dla pacjenta i cios dla całej rodziny. Chłoniak, czyli nowotwór układu limfatycznego może być leczony chemioterapią, chemioterapią celowaną, terapiami ukierunkowanymi molekularnie, immunoterapią, przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, radioterapią, pacjent może skorzystać

z badań klinicznych, ale także być leczony najnowocześniejszą terapią CAR-T. To terapia dla chorych na DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B, ale także nadzieja dla chorych dzieci i młodych dorosłych na ostrą białaczkę limfoblastyczną oraz szpiczaka mnogiego.

Wiem, że to terapia bardzo droga, ale przez pięć lat, w okresie 2019-2024, odkąd w Polsce jest refundowana, wielu pacjentów dostało „ostatnią szansę”, która pozwala im napisać nowy rozdział. Dzisiaj cieszą się nowym życiem. Pomagają innym pacjentom – będąc dla nich wsparciem i drogowskazem. Pomagają pacjentom walczyć o siebie. Są źródłem wiedzy i inspiracji dla następnych pacjentów.

Podsumowując, terapia CAR-T stanowi przełom w leczeniu niektórych nowotworów krwi, oferując nadzieję pacjentom, dla których tradycyjne metody okazały się nieskuteczne. Na stronie Agencji Badań Medycznych znalazłam taki cytat o terapii CAR-T dla Polaków – „Oznacza to, że terapia będzie dostępna dla polskich pacjentów we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych w Europie”. Czego wszystkim pacjentom kwalifikującym się do tej terapii życzę.

Perspektywa pacjenta hematoonkologicznego: dostępność, efektywność, bezpieczeństwo

Łukasz Rokicki,
prezes Fundacji Carita im. Wiesławy Adamiec

Pacjenci hematoonkologiczni stoją przed wieloma wyzwaniami związanymi z dostępem do nowoczesnych terapii. Choć medycyna dynamicznie się rozwija, wciąż istnieją bariery administracyjne, finansowe i geograficzne, które ograniczają możliwość skorzystania z najskuteczniejszych metod leczenia.

Dostępność terapii zależy od wielu czynników – od refundacji po liczbę specjalistycznych ośrodków. Wprowadzenie bardziej elastycznych rozwiązań systemowych mogłoby skrócić ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną i zwiększyć równość w dostępie do leczenia.

Efektywność leczenia zależy nie tylko od zastosowanych terapii, ale także od szybkiej diagnostyki, indywidualizacji terapii oraz wsparcia wielospecjalistycznego. Kluczowe jest podejście holistyczne – uwzględniające zarówno farmakoterapię, jak i fizjoterapię, dietetykę oraz opiekę psychoonkologiczną.

Dostępność terapii zależy od wielu czynników – od refundacji po liczbę specjalistycznych ośrodków. Wprowadzenie bardziej elastycznych rozwiązań systemowych mogłoby skrócić ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną i zwiększyć równość w dostępie do leczenia.

Bezpieczeństwo pacjentów w trakcie terapii onkologicznych – to priorytet. Nowoczesne leki często wiążą się z ryzykiem działań niepożądanych, dlatego tak ważne jest ścisłe monitorowanie pacjentów oraz edukacja w zakresie zarządzania skutkami ubocznymi. Równie istotne jest zapewnienie pacjentom dostępu do szczepień ochronnych, które minimalizują ryzyko powikłań infekcyjnych w trakcie terapii.

Perspektywa pacjenta hematoonkologicznego powinna być kluczowym punktem odniesienia w kształtowaniu polityki zdrowotnej. Równość w dostępie do terapii, skuteczne leczenie i bezpieczeństwo – to fundamenty, na których powinien opierać się nowoczesny system opieki onkologicznej.

Rozdział 6.

Systemowe uwarunkowania dla stosowania terapii CAR-T w Polsce: finansowanie, organizacja, monitoring

Iwona Bronisz-Budzyńska, Dominik Dziurda
HTA FORMEDIS

6.1. Charakterystyka produktów leczniczych stosowanych w terapiach CAR-T zarejestrowanych przez EMA

Terapia CAR-T (ang. *chimeric antigen receptor T-cell*) jest zaawansowaną formą immunoterapii komórkowej, która znajduje zastosowanie m.in. w terapii nowotworów hematologicznych. Na podstawie przeglądu danych dotyczących produktów leczniczych CAR-T zarejestrowanych w Europie przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, www.ema.europa.eu) zidentyfikowano 6 dopuszczonych do obrotu produktów. Dodatkowo zidentyfikowano 1 preparat zarejestrowany wyłącznie przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

- KYMRIA (tisagenlecleucel)
- TECARTUS (breksukabtagen autoleucel)
- YESCARTA (aksykabtagen cytoleucel)
- ABECMA (idekabtagen wikleucel)
- BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)
- CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)
- AUCATZYL (obecabtagene autoleucel)

Zgodnie z obowiązującymi przepisami Unii Europejskiej (UE), terapie CAR-T zaliczają się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP, ang. *Advanced Therapy Medicinal*

Products), która została zdefiniowana w rozporządzeniu UE 1394/2007. W ramach ATMP, produkty CAR-T są klasyfikowane jako produkty lecznicze terapii genowej (GTMP, ang. *gene therapy medicinal products*). Produkty ATMP są oceniane w scentralizowanym systemie, co oznacza, że jedna autoryzacja jest ważna we wszystkich krajach UE, a proces ten prowadzony jest przez Komitet ds. Terapii Zaawansowanych (CAT, ang. *Committee for Advanced Therapies*) EMA. Ramy te uwzględniają różne ścieżki regulacyjne od badań klinicznych po dopuszczenie do obrotu, w zależności od charakterystyki produktu i grupy pacjentów.¹

W sierpniu 2018 roku na terenie UE dopuszczono do obrotu dwie pierwsze terapie CAR-T – Kymriah oraz Yescartę. Kymriah jest wskazany w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) z komórek B u pacjentów do 25. roku życia oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B cell lymphoma*), natomiast Yescarta w leczeniu DLBCL oraz pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL, ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*). Oba preparaty są również pierwszymi lekami wspieranymi w ramach programu PRIME^a (*PRIority MEDicines*), które uzyskały pozytywną opinię Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

^a W ramach programu PRIME EMA oferuje wczesne i intensywne wsparcie naukowe i regulacyjne dla innowacyjnych terapii ukierunkowanych na niezaspokojone potrzeby medyczne (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>).

Tabela 6.1. Zestawienie produktów CAR-T zatwierdzonych przez EMA i FDA

Nazwa produktu	Substancja czynna	Dawka (liczba komórek)	Kod ATC	Podmiot odpowiedzialny
KYMRIAH	tisagenlecleucel	$1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$	L01XL04	Novartis Europharm Limited
TECARTUS	breksukabtagen autoleucel	$0,4 - 2 \times 10^8$	L01XL06	Kite Pharma EU B.V.
YESCARTA	aksykabtagen cyloleucel	$0,4 - 2 \times 10^8$	L01XL03	Kite Pharma EU B.V.
ABECMA	idecabtagene vicleucel	$2,6 - 5 \times 10^8$ *	L01XL07	Bristol-Myers Squibb Pharma
BREYANZI	lisocabtagene maraleucel	$1,1-70 \times 10^6 / 1,1-70 \times 10^6$ **	L01XL08	Bristol-Myers Squibb Pharma
CARVYKTI	ciltacabtagene autoleucel	$3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$	L01XL05	Janssen-Cilag International
AUCATZYL ¹	obecabtagene autoleucel	$4,1 \times 10^8$ ***	L01XL12	Autolus Therapeutics

* Oznaczenie dawki w Oznaczenie dawki w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL): $260-500 \times 10^6$ komórek;

** Oznaczenie dawki w ChPL: $1,1-70 \times 10^6$ komórek CD4+/ml oraz $1,1-70 \times 10^6$ komórek CD8+/ml;

*** Oznaczenie dawki w ChPL: 410×10^6 komórek;

¹ Rejestracja na poziomie FDA.

Kolejną jednostką chorobową, dla której zarejestrowano terapię CAR-T, był chłoniak z komórek płaszczu (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) – 14 grudnia 2020 r. zatwierdzono preparat Tecartus. W dalszej kolejności, w sierpniu 2021 r. oraz w maju 2022 r. zarejestrowano dwa preparaty do leczenia szpiczaka plazmocytozy, odpowiednio – Abecmę oraz Cervykty. W 2022 r. zarejestrowano kolejne trzy terapie CAR-T, w tym Kymriah, Yescartę oraz Breyanzi w leczeniu chłoniaka grudkowego. Dodatkowo, preparat Breyanzi został zatwierdzony do leczenia DLBCL oraz PMBCL. We wrześniu 2022 r. preparat Tecartus uzyskał rejestrację w leczeniu B-komórkowej ALL u dorosłych pacjentów powyżej 26. roku życia.

Szczegóły dotyczące rozszerzenia poszczególnych rejestracji na kolejne wskazania przedstawiono w Tabeli 6.2 oraz na Rycinie 6.1.

6.2. Terapie CAR-T w systemie refundacji w Polsce

Trzy produkty lecznicze CAR-T zostały ujęte w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) z 29 października 2021 r., w tym jeden w dwóch różnych wskazaniach.

Leki Kymriah i Yescarta – w zastosowaniu w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie leczenia

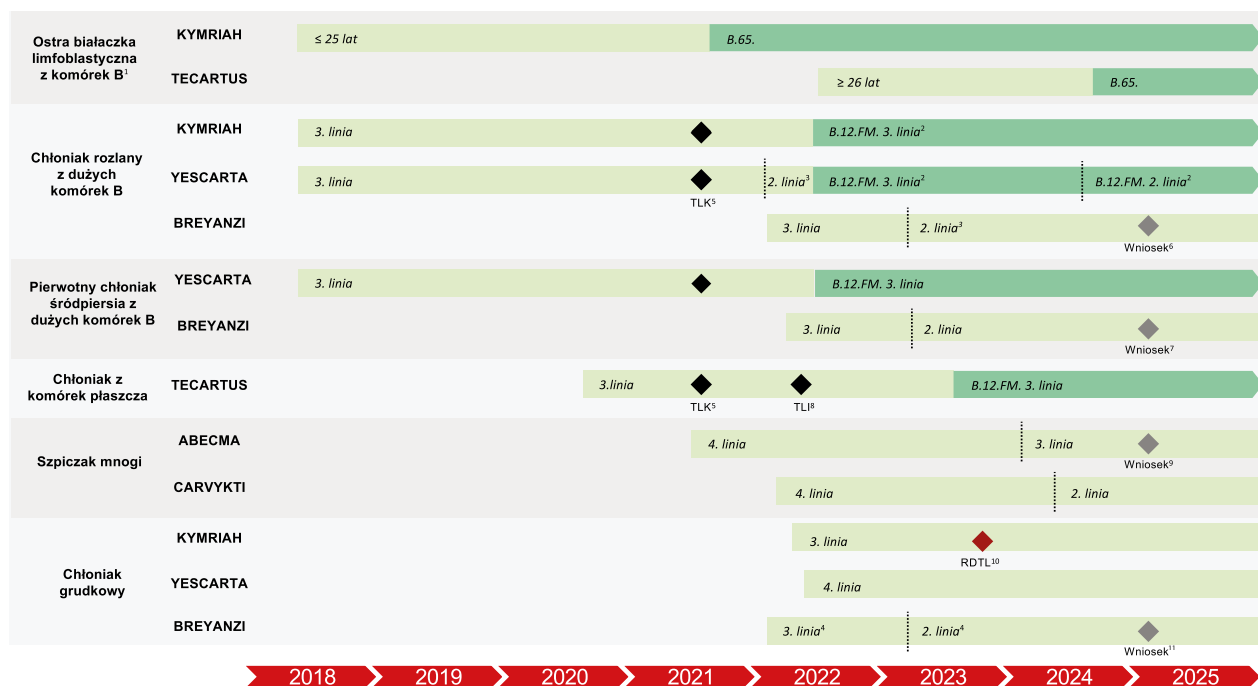
systemowego u osób dorosłych. Yescarta również w drugim wskazaniu – leczenie pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego u osób dorosłych. Preparat Tecartus – we wskazaniu „nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczu (MCL) u osób dorosłych, które uprzednio otrzymały co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Bruton” został uwzględniony zarówno w wykazie TLK, jak i wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) z 30 maja 2022 r.

Wykaz TLK został opublikowany w październiku 2021 r. w związku z ustawą o Funduszu Medycznym oraz ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Kymriah, Yescarta oraz Tecartus w wyżej wymienionych wskazaniach są finansowane ze środków Funduszu Medycznego.

Preparat Kymriah we wskazaniu „leczenie dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego o stopniu złośliwości G1, G2 lub G3A, z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, w tym zawierającego przeciwciała anti-CD20 i związki alkilujące” został umieszczony na wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w komunikacie Ministra Zdrowia opublikowanym 10 listopada 2023 r. Decyzja ta została podtrzymana również w komunikacie z 8 stycznia 2025 r.

Tabela 6.2. Zestawienie rejestracji terapii CAR-T według wskazania: dostępne terapie i daty rejestracji na poziomie EU

Jednostka chorobowa	Szczegółowy stan kliniczny	Linia leczenia/ subpopulacja	Nazwa produktu	Rejestracja
Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) z komórek B	Pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ALL	Wiek ≤ 25 lat	KYMRIAH	23.08.2018
		Wiek ≥ 26 lat	TECARTUS	02.09.2022
Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBC	3. linia	YESCARTA	23.08.2018
			BREYANZI	04.04.2022
			KYMRIAH	23.08.2018
	Dorośli pacjenci z DLBCL oraz chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), który nawraca w ciągu 12 m-cy od zakończenia chemioimmunoterapii pierwszego rzutu lub jest oporny na tę chemioimmunoterapię	2. linia	YESCARTA	14.10.2022
			BREYANZI	28.04.2023
Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL)	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie PMBCL	3. linia	YESCARTA	23.08.2018
			BREYANZI	04.04.2022
	Dorośli pacjenci z PMBCL, u których nastąpił nawrót w ciągu 12 miesięcy od zakończenia immunochemioterapii pierwszego rzutu lub którzy są oporni na leczenie	2. linia	BREYANZI	28.04.2023
Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK)	3. linia	TECARTUS	14.12.2020
Szpiczak plazmocytowy	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatniej terapii	4. linia	ABECMA	18.08.2021
			CARVYKTI	25.05.2022
	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia i są oporni na leczenie lenalidomidem	2. linia	CARVYKTI	19.04.2024
	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia	3. linia	ABECMA	19.03.2024
Chłoniak grudkowy (FL)	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie FL	3. linia	KYMRIAH	29.04.2022
		4. linia	YESCARTA	21.06.2022
	Dorośli pacjenci z chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i> , FL3B)	3. linia	BREYANZI	04.04.2022
	Dorośli pacjenci z FL3B, u których nastąpił nawrót w ciągu 12 miesięcy od zakończenia immunochemioterapii pierwszego rzutu lub którzy są oporni na leczenie	2. linia	BREYANZI	28.04.2023



Legenda:

- Rejestracja EMA
- Refundacja w ramach programu lekowego
- Umieszczenie na liście TLK/TLI
- Złożenie wniosku refundacyjnego
- Umieszczenie w wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL)

- 1 08.11.2024 FDA zarejestrowało AUCATZYL (pacjenci ≥ 18 lat).
- 2 W programie lekowym B.12.FM. Refundacja we wskazaniach: DLBC, HGBL (DLBC o wysokim stopniu złośliwości) oraz TFL (stransformowany w DLBC chłoniak grudkowy).
- 3 Wskazanie dotyczy: DLBC oraz HGBL w 2. linii leczenia.
- 4 Wskazanie dotyczy: chłoniak grudkowy stopnia 3B (FL3B).
- 5 Lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z 29.10.2021.
- 6 Złożenie wniosku refundacyjnego we wskazaniu: dorośli pacjenci z DLBCL oraz chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL).
- 7 Złożenie wniosku refundacyjnego we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie PMBCL.
- 8 Lista technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z 30.05.2022.
- 9 Złożenie wniosku refundacyjnego we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia (od 3. linii leczenia).
- 10 Preparat Kymriah we wskazaniu: „leczenie dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego o stopniu złośliwości G1, G2 lub G3A, z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, w tym zawierającego przeciwciało anti-CD20 i związki alkilujące” został umieszczony na wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w komunikacie Ministra Zdrowia opublikowanym 10 listopada 2023 roku. Decyzja ta została podtrzymana również w komunikacie z 8 stycznia 2025 roku.
- 11 Złożenie wniosku refundacyjnego we wskazaniu: dorośli pacjenci z chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (FL3B).

Rycina 6.1. Droga produktów CAR-T od rejestracji w EMA do refundacji w Polsce

Tabela 6.3. Charakterystyka programów lekowych dostępnych w Polsce, w ramach których refundowana jest terapia CAR-T

Populacja pacjentów	Linia leczenia	Nazwa handlowa (substancja czynna)	Kryteria kwalifikacji
B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)			
Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B			
Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, pacjenci w wieku ≤ 25 lat	nawrotowa/oporna	KYMRIAHA (tisagenlecleucel)	Wiek ≤ 25 lat; Stan sprawności ≥50 według skali Karnofsky'ego (wiek ≥16 lat) lub Lansky'ego (wiek <16 lat); Spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: • nawrót po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT*) i po co najmniej 4 m-cach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem tisagenlecleucel; • pierwotna oporność na leczenie definiowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) po 2 cyklach standardowej chemioterapii lub chemiooporność definiowana jako nieosiągnięcie CR po jednym cyklu leczenia reindukującego stosowanego w nawrocie ALL; • ALL z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI; • brak kwalifikacji do allo-HSCT ze względu na choroby współistniejące, przeciwwskazania do leczenia kondycjonującego przed allo-HSCT, brak odpowiedniego dawcy lub wcześniejsze allo-HSCT; • badania laboratoryjne i funkcja narządów: prawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min/1,73 m² lub kreatynina w normie), ALT ≤5x GGN, TBIL <2,0 mg/dl, LVEF ≥45% lub LVSF ≥28% (ECHO)*.
		TECARTUS (breksukabtagen autoleucel)	Wiek ≥ 26 lat; ECOG* 0-1 Obecność w szpiku kostnym >5% blastów białaczkowych CD19+; Spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: Pierwotna oporność na leczenie definiowana jako brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu pierwszej linii; Pierwszy nawrót choroby w przypadku remisji trwającej ≤12 m-cy Drugi lub kolejny nawrót choroby; Nawrót po przeszczepieniu allo-HSCT i po co najmniej 100 dniach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem breksukabtagenu autoleucel; ALL z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI; Czynność serca, wątroby, nerek i płuc wystarczająca do przeprowadzenia terapii.

Populacja pacjentów	Linia leczenia	Nazwa handlowa (substancja czynna)	Kryteria kwalifikacji
B.12.FM (wcześniej B.93) Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)			
Chłoniak z dużych komórek B			
1) Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)	w 2. lub kolejnych liniach leczenia	YESCARTA (akcykabtagen cytoleucelu)	Potwierdzony histologicznie DLBCL, HGBCL, TFL; Nawrót choroby w ciągu 12 m-cy od zakończenia immunochemioterapii 1. linii lub choroba oporna na immunochemioterapię 1. linii; Kwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT) w momencie kwalifikacji do programu lekowego.
2) Chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL)			Potwierdzony histologicznie DLBCL, HGBCL, TFL; Udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego; Wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny;
3) Stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL)	w 3. lub kolejnych liniach leczenia	KYMRIAHA (tisagenlecleucel)	Oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 m-cy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).
Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL)	w 3. lub kolejnych liniach leczenia	YESCARTA (akcykabtagen cytoleucelu)	Potwierdzony histologicznie PMBCL; Udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego; Wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny; Oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 m-cy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).
Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)			
Oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka (MCL)	w 3. lub kolejnych liniach leczenia	TECARTUS (breksukabtagen autoleucelu)	Wiek ≥ 18 lat; ECOG 0-1; przewidywane przeżycie ≥ 3 m-cy bez terapii CAR-T; Stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK); Oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po ostatniej linii leczenia lub progresja choroby po ostatniej linii leczenia; Czynność serca, wątroby, nerek i płuc wystarczająca do przeprowadzenia terapii; Możliwość stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez co najmniej 12 m-cy po infuzji.

* Wyjaśnienie skrótów użytych w tabeli: HSCT – przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation); ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. alanine aminotransferase); GGN – górna granica normy, TBIL – całkowita bilirubina (ang. total bilirubin); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); LVSF – frakcja skurczowa lewej komory (ang. left ventricular systolic function); ECHO – echocardiogram; ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

Tabela 6.4. Wartość refundacji produktów CAR-T w ramach programów lekowych B.12.FM oraz B.65 w latach 2021 -2024

Nazwa produktu	Program lekowy	Kwota refundacji (zł)				
		2021	2022	2023	2024	2021-2024
KYMRIAH	B.65	1 373 760	15 111 360	21 980 160	15 111 360	53 576 640
	B.12.FM	–	23 353 920	45 334 080	16 485 120	85 173 120
	łącznie oba programy	1 373 760	38 465 280	67 314 240	31 596 480	138 749 760
TECARTUS ¹	B.65	–	–	–	1 250 640	1 250 640
	B.12.FM	–	–	1 360 000	37 751 913	39 111 913
	łącznie oba programy	–	–	1 360 000	39 002 553	40 362 553
YESCARTA	B.12.FM	–	9 952 195	58 219 929	107 191 704	175 363 828
Program B.65 – SUMA		1 373 760	15 111 360	21 980 160	16 362 000	54 827 280
Program B.12.FM – SUMA		–	33 306 115	104 914 009	161 428 737	299 648 861

¹ Program lekowy B.12.FM. został rozszerzony o preparat TECARTUS we wrześniu 2023 r., natomiast B.65 w październiku 2024 r.

6.3. Dostępność terapii CAR-T w programach lekowych

Terapia CAR-T jest obecnie dostępna w Polsce w ramach dwóch programów lekowych²: B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)^b oraz B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)^c.

Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonują Zespoły Koordynacyjne ds. CAR-T odpowiednio – w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) oraz w leczeniu chorych na chłoniaki, powoływane przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.

6.3.1. Program lekowy B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną

Pierwsza terapia CAR-T została refundowana w Polsce we wrześniu 2021³ r. w ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) (ICD-10: C91.0). Udostępnionym wówczas preparatem był Kymriah (tisagenlecleucel)^d, przeznaczony dla pacjentów w wieku do

25 lat. W październiku 2024⁴ r. zakres programu został rozszerzony o nowy preparat – Tecartus (breksukabtagenu autoleucel)^e, przeznaczony do leczenia dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i powyżej.

Szczegółowy opis programu lekowego oraz kryteria kwalifikacji do programu B.65. zostały przedstawione w Tabeli 6.3.

6.3.2. Program lekowy B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe

W maju 2022⁵ r. terapia CAR-T została wprowadzona do programu lekowego B.93. Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85).

Udostępniono wówczas preparaty Yescarta (aksykabtagen cyloleucel)^f oraz Kymriah (tisagenlecleucel) do leczenia pacjentów z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*) oraz stransformowanym w DLBCL chłoniakiem grudkowym (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*) w 3. linii leczenia. Preparat Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) był również dostępny w drugim wskazaniu

^b Kod programu lekowego: 03.0000.365.02.

^c Kod programu lekowego: 03.0000.393.02 oraz 03.0000.312.02.

^d Kymriah, kod produktu: 5.08.09.0000207.

^e Tecartus, kod produktu: 5.08.09.0000274.

^f Yescarta, kod produktu: 5.08.09.0000226.

Tabela 6.5. Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.12.FM oraz B.65 w latach 2021-2024

Nazwa produktu	Program lekowy	Liczba pacjentów				
		2021	2022	2023	2024	2021-2024
KYMRIAH	B.65	1	11	16	11	39
	B.12.FM	–	17	34	12	63
	łącznie oba programy	1	28	50	23	102
TECARTUS	B.65	–	–	–	1	1
	B.12.FM	–	0	1	28	29
	łącznie oba programy	–	0	1	29	30
YESCARTA	B.12.FM	–	7	41	85	133
Program B.65 – łącznie		1	11	16	12	40
Program B.12.FM – łącznie		–	24	76	125	225

– leczenie pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL, ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*) w 3. linii leczenia.

We wrześniu 2023⁶ r. w ramach programu B.12.FM. (wcześniej B.93.) udostępniono leczenie z zastosowaniem preparatu Tecartus (breksukabtagenu autoleucelu) dla chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) (ICD-10: C85.7) w 3. linii leczenia.

W październiku 2024⁷ r. preparat Yescarta został przesunięty do 2. linii leczenia DLBC, HGBCL oraz TFL.

W obecnej formie w programie lekowym B.12.FM. udostępnione są poniższe terapie CAR-T:

- DLBCL lub HGBCL lub TFL:
 - w 2. lub kolejnych liniach leczenia – Yescarta (aksykabtagen cytoleucelu);
 - w 3. lub kolejnych liniach leczenia – Kymriah (tisa-genlecleucel);
- PMBCL w 3. lub kolejnych liniach leczenia – Yescarta (aksykabtagen cytoleucelu);

- MCL w 3. linii leczenia – Tecartus (breksukabtagen autoleucelu).

Szczegółowy opis programu lekowego oraz kryteria kwalifikacji do programu B.12.FM. zostały przedstawione w Tabeli 6.3.

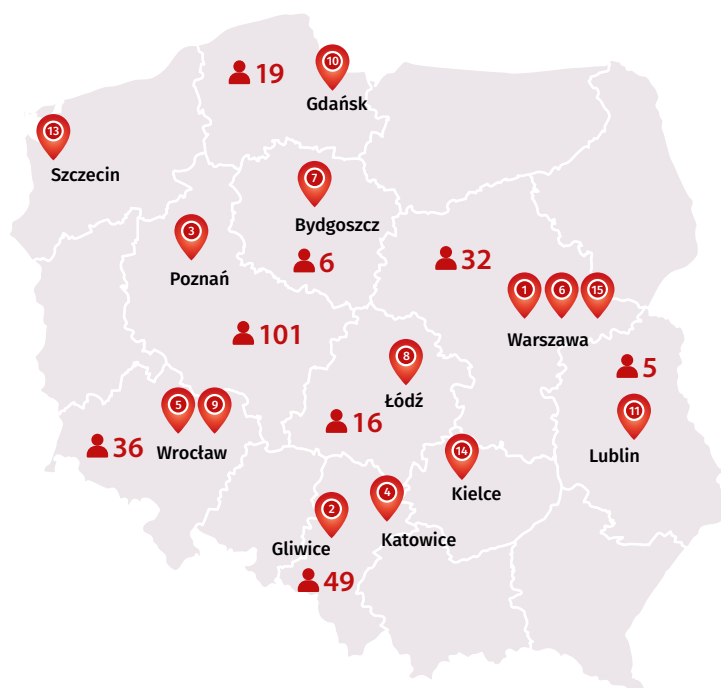
6.4. Podsumowanie funkcjonowania programów lekowych

Terapia CAR-T to nowoczesna, lecz bardzo kosztowna forma leczenia. Cena każdego z trzech produktów dostępnych w Polsce wynosi ok. 1,3–1,4 mln złotych^g za terapię jednego pacjenta. Zgodnie z aktualnymi danymi NFZ^h, łączna wartość refundacji tych produktów w latach 2021–2024 przekroczyła 354 mln złotych, a leczeniem objęto 265 pacjentówⁱ. Wartość refundacji poszczególnych produktów CAR-T oraz liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych w latach 2021-2024 zostały przedstawione odpowiednio w Tabeli 6.4 oraz Tabeli 6.5.

^g Urzędowa cena zbytu wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. wynosi: KYMRIAH – 1 373 760 zł; TECARTUS – 1 399 149 zł; YESCARTA – 1 296 000 zł.

^h Dane Narodowego Funduszu Zdrowia, otrzymane w ramach wniosku o dostęp do informacji publicznej w dniu 17.04.2025.

ⁱ Podczas konferencji Priorytety w Ochronie Zdrowia (29.01.2025), prof. dr hab. n. med. Lidia Gil poinformowała, że od wprowadzenia refundacji terapii CAR-T, 305 pacjentów zostało zakwalifikowanych do leczenia.



Rycina 6.2. Lista ośrodków akredytowanych do prowadzenia terapii CAR-T w Polsce oraz liczba pacjentów (👤) leczonych w poszczególnych województwach w latach 2021-2024.

- 1 Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Gliwicach
- 3 Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- 4 Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
- 5 Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- 6 Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
- 7 Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy
- 8 Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- 9 Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
- 10 Klinika Hematologii i Transplantologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku
- 11 Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL) w Lublinie
- 12 Centrum Hematologiczno-Transplantacyjne, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu
- 13 Klinika Hematologii z Oddziałem Transplantacji Szpiku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 w Szczecinie
- 14 Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
- 15 Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowe Centrum Badawcze w Warszawie

6.5. Warunki prowadzenia terapii modyfikowanymi limfocytami T (CAR-T)

Terapia CAR-T musi być podawana w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptację MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów.

Leczenie należy prowadzić pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego, posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego, w tym lekarzy specjalistów w dziedzinie hematologii, onkologii klinicznej, chemioterapii nowotworów, onkologii lub hematologii dziecięcej, przeszkolonych w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi produktami terapii CAR-T.

Listę ośrodków akredytowanych do prowadzenia terapii modyfikowanymi limfocytami T (CAR-T) w Polsce wraz z liczbą pacjentów leczonych w latach 2021-2024 przedstawia Rycina 6.2.¹

6.6. Wyzwania organizacyjne rozwoju dostępności terapii CAR-T

Mimo dynamicznego rozwoju terapii CAR-T na świecie, jej dostępność w Polsce wciąż pozostaje ograniczona i wiąże się z wyzwaniami organizacyjnymi, systemowymi i logistycznymi, w tym potrzebą rozszerzenia dostępu refundacyjnego na kolejne wskazania terapeutyczne.

Do niezaspokojonych potrzeb klinicznych należy m.in. szpiczak plazmocytowy. W styczniu 2025 r. został złożony wniosek o objęcie refundacją preparatu Abecma (*idecabtagene vicle-ucl*) – pierwszej terapii CAR-T dedykowanej pacjentom z tym rozpoznaniem. Wskazanie dotyczy możliwości zastosowania terapii od 3. linii leczenia, u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciała anty-CD38, i u których wystąpiła progresja choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Szczególnie niekorzystne rokowanie i ograniczone możliwości leczenia dotyczą chorych

¹ <https://pthit.pl/lista-osrodkow-akredytowanych-do-prowadzenia-terapii-modyfikowanymi-limfocytami-t-car-t/>

z opornością lub progresją na wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 (tzw. „chorzy po potrójnej ekspozycji”, „triple-exposed patients”). Zastosowanie terapii CAR-T stwarza szansę na przełamanie oporności na leczenie, a także na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*)^k. W dniu 31 lipca 2025 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) wydał pozytywną rekomendację (nr 106/2025) w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Abecma (idecabtagene vicleucel) w ramach programu lekowego B.54 Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)^k.

Kolejnym wyzwaniem jest brak dostępności terapii CAR-T dla pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z rozlanych komórek B (DLBCL) niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych^l oraz dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Mimo, że wskazania te zostały zatwierdzone przez EMA, obecnie żaden produkt CAR-T nie jest dostępny dla tych grup chorych. Ponadto, w 2023 r. preparat Kymriah dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym^m został umieszczony na wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury RDTL.

W styczniu 2025 r. złożono wnioski o objęcie refundacją produktu leczniczego Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)

w następujących wskazaniach: dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBC, chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), nawrotowym lub opornym na leczenie PMBCL oraz z chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (FL3B). W dniu 31 lipca 2025 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację (nr 108/2025) w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Breyanzi (lizocabtagene maraleucel) w ramach programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)ⁿ.

W porównaniu z innymi terapiami CAR-T, Breyanzi wyróżnia się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, szczególnie pod względem częstości i nasilenia zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*). Niższe ryzyko powikłań zmniejsza potrzebę hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii, co może przełożyć się na obniżenie kosztów leczenia. Ponadto możliwość podania Breyanzi w trybie ambulatoryjnym w wybranych przypadkach zwiększa elastyczność organizacyjną i otwiera drogę do wdrożenia modelu opieki hybrydowej⁹.

Udostępnienie pacjentom nowych produktów w ramach refundacji publicznej będzie wymagało nie tylko pozytywnej decyzji administracyjnej, lecz także dostosowania infrastruktury oraz zwiększenia liczby certyfikowanych ośrodków zdolnych do prowadzenia tej zaawansowanej terapii.

k Stan na 26.08.2025.

l Preparaty CAR-T zarejestrowane przez EMA w tym wskazaniu to Yescarta oraz Breyanzi.

m Wskazanie: Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe; Kod ICD-10: C82, C83, C85; Uwagi: leczenie dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego o stopniu złośliwości G1, G2 lub G3A, z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, w tym zawierającego przeciwciało anti-CD20 i związki alkilujące. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (stan na 08.01.2025).

n Stan na 26.08.2025.

Rozdział 7.

Bariery dla implementacji i dalszego rozwoju terapii CAR-T w Polsce

prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

Wstęp

Terapia T-limfocytami z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (limfocyty CAR-T) zrewolucjonizowała leczenie niektórych nowotworów układu krwiotwórczego, głównie chłoniaków B-komórkowych, w szczególności chłoniaków agresywnych i ostrych białaczek limfoblastycznych.¹ Stanowi również niezwykle atrakcyjną opcję leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego.² Wskazania do terapii CAR-T staną się w niedalekiej przyszłości znacznie szersze. Już teraz wiadomo, że terapia CAR-T jest skuteczna w przypadkach opornych na standardowe terapie chorób auto-immunologicznych, takich jak toczeń trzewny czy twardzina układowa.³ Trwają również intensywne badania nad zastosowaniem terapii komórkowych w guzach litych, szczególnie tych, w których wyniki standardowego leczenia są złe, jak np. w glejakach czy raku trzustki. W związku z tym istnieje potrzeba opracowania ogólnokrajowego (narodowego) planu rozwoju terapii komórkowych w Polsce, z założeniem, że będzie to trwały element systemu opieki zdrowotnej wykraczający poza hematologię i obejmujący nowe wskazania. W opracowaniu tego planu pomocne może być zidentyfikowanie obecnie występujących barier w dostępności i rozwoju tej terapii w Polsce.

7.1. Bariery rozwoju terapii CAR-T w Polsce

7.1.1. Bariera refundacyjna i wysokie koszty terapii

Ograniczenia refundacyjne wynikające z wysokich kosztów terapii CAR-T⁴ limitują w istotny sposób dostęp do terapii

CAR-T. Najlepiej można to wykazać na przykładzie osób chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). W Polsce na DLBCL zapada około 1500 chorych rocznie, z czego zdecydowana większość (90 proc.) jest poddana leczeniu. Wczesną (do 12 miesięcy) wznowę obserwuje się u około 22 proc. chorych, co daje około 300 chorych rocznie, z czego około 50 proc. (150) chorych jest kandydatami do autologicznej transplantacji, a więc spełnia obecne kryteria refundacyjne terapii CAR-T w Polsce od II linii od 1.10.2024.

Niezaspokojoną potrzebą medyczną pozostają więc chorzy, którzy nie są kandydatami do autologicznej transplantacji, ale są kandydatami do terapii CAR-T, czyli chorzy w wieku 70-80 lat w dobrym stanie ogólnym. Szacuje się, że takich chorych jest co najmniej 70-100. Niezaspokojoną potrzebą medyczną pozostają również chorzy z zajęciem CUN. Ci chorzy obecnie w Polsce nie mogą być poddani terapii CAR-T, mimo że wyniki badań z codziennej praktyki klinicznej (RWE) pokazują na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii CAR-T przy zajęciu CUN.^{5,6} Rozszerzenie refundacji o tę grupę chorych jest trudne z powodów biurokratycznych, ale i finansowych. Również chorzy HIV(+) niezależnie od stopnia kontroli wirerii są wykluczani z procedury CAR-T, mimo że jest to procedura bezpieczna w grupie chorych, u których osiągnięto adekwatną kontrolę wirerii.⁷ Refundowaną terapią CAR-T powinni być objęci również chorzy na opornego chłoniaka grudkowego⁸ Salamanca, oraz szpiczaka plazmocytozowego.² Obecnie brakuje jasnych krajowych wytycznych dotyczących wdrażania terapii komórkami CAR-T w Polsce, a refundacje są inicjowane tylko przez firmy farmaceutyczne.

Pilność kwalifikacji do terapii CAR-T w istotny sposób zaburza planowanie transplantacji u innych chorych i zwiększa obciążenie pracą personelu lekarskiego zaangażowanego w terapię CAR-T. Dlatego istnieje potrzeba stworzenia zespołów dedykowanych terapii CAR-T dodatkowo do już istniejących zespołów transplantacyjnych.

7.1.2. Ograniczenia rozwoju akredytowanych ośrodków

Ograniczenia rozwoju akredytowanych ośrodków wynikają z ograniczonych zasobów ludzkich, ograniczonej bazy łóżkowej oraz niewystarczającego finansowania tej procedury. Powyższe czynniki są ze sobą ściśle powiązane. Leczenie powikłań terapii CAR-T, w szczególności zespołu uwalniania cytokin, neurotoksyczności związanej z komórkami immunofektorowymi (ICANS) oraz toksyczności hematologicznej prowadzącej do pancytopenii wymaga dużej wiedzy i doświadczenia. Nieprzypadkowo więc ośrodkami CAR-T akredytowanymi przez producentów stały się w Polsce ośrodki transplantacyjne, które podjęły się wyzwania wdrożenia tego typu leczenia w Polsce.

W większości ośrodków transplantacyjnych stało się to jednak kosztem dotychczasowej aktywności, zarówno pod względem wykorzystania zasobów ludzkich personelu, jak i zasobów łóżkowych. Chorzy kwalifikowani do terapii CAR-T konkurują nie tylko o łóżko z kandydatami do klasycznych transplantacji, ale również o dostęp do wykonania aferezy, która musi być zwykle wykonana w trybie pilnym przed włożeniem leczenia pomostowego. Pilność kwalifikacji do terapii CAR-T w istotny sposób zaburza planowanie transplantacji u innych chorych i zwiększa obciążenie pracą personelu lekarskiego zaangażowanego w terapię CAR-T. Dlatego istnieje potrzeba stworzenia zespołów dedykowanych terapii CAR-T dodatkowo do już istniejących zespołów transplantacyjnych.

Zespoły takie powinny mieć do dyspozycji dedykowane zasoby łóżkowe: chory poddany terapii CAR-T wymaga średnio około 2-3 tygodniowej hospitalizacji, a chory powikłani – jeszcze dłuższej. W USA średni czas hospitalizacji po terapii CAR-T wynosi 12 dni (https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e18896), co przy dodaniu czasu niezbędnego na podanie postępowania przygotowawczego daje w sumie około 18-20 dni hospitalizacji. Stąd też istotne zwiększenie liczby

terapii CAR-T w Polsce wymagałoby poszerzenia bazy łóżkowej w ośrodkach akredytowanych przynajmniej o 6-10 łóżek i stworzenia oddziałów terapii komórkowych, które będą służyć w przyszłości chorym z rozpoznanymi wykraczającymi poza rozpoznania hematologiczne.

Obecnie poszerzenie zasobów łóżkowych i stworzenie zespołów dedykowanych terapii CAR-T nie jest możliwe z racji ograniczonego finansowania tej procedury. Szpitale nie są zainteresowane tworzeniem takich oddziałów w ośrodkach akredytowanych, ponieważ obecnie w części przypadków muszą dopłacać do realizacji tej procedury. Płatnik wprawdzie pokrywa koszty wytworzenia komórek CAR-T, ale nie pokrywa kosztów leczenia powikłań, które muszą być pokrywane z innych źródeł. Od niedawna wprawdzie jeden z producentów CAR-T (firma GILEAD) przekazuje po podaniu CAR-T sumę 5000 zł, ale takie rozwiązanie wskazuje tylko na konieczność poprawy finansowania tej terapii w Polsce.

Jedną z propozycji zmian finansowania jest zryczałtowane finansowanie tej procedury, podobnie jak w przypadku innych terapii komórkowych – np. autologicznej transplantacji.

7.1.3. Bliskość ośrodka CAR-T

Odległość ośrodka CAR-T od miejsca zamieszkania chorego przekłada się na dysproporcje geograficzne w dostępności leczenia. W Polsce nie przeprowadzono badań na ten temat, ale wydaje się rozsądnym uznać, że chorym mieszkającym bliżej ośrodka CAR-T łatwiej jest zdecydować się na podjęcie takiej terapii. Kandydat do terapii CAR-T musi przejść kwalifikację w ośrodku akredytowanym, następnie musi być poddany aferezie i często leczeniu pomostowemu, które nie zawsze można przeprowadzić w ośrodku kierującym.

Duża odległość zwiększa koszty własne pacjenta. Trudno jest zdefiniować punkt odcięcia dla odległości bliskiej i dalekiej, ale wydaje się, że odległość do 90 km od ośrodka może być uznana za bliską. Obecnie wszystkie akredytowane ośrodki terapii CAR-T w Polsce – to duże i doświadczone ośrodki transplantacyjne, mające doświadczenie w przeszczepach alogenicznych. Są one jednak rozmieszczone bardzo nierównomiernie na obszarze Polski. Dla przykładu w pasie Polski

Obecnie poszerzenie zasobów łóżkowych i stworzenie zespołów dedykowanych terapii CAR-T nie jest możliwe z racji ograniczonego finansowania tej procedury.

północnej od Szczecina po Białystok znajdują się tylko dwa ośrodki akredytowane – w Gdańsku i od zupełnie niedawna w Szczecinie (na czas pisania raportu wykonano tam tylko 1 procedurę podania CAR-T).

Trudności z dostępem do ośrodka terapii CAR-T i brak miejsc hotelowych przy ośrodkach CAR-T znacząco zwiększają, jak wspomniano wcześniej, koszty własne pacjenta. Te przyczyny mogą tłumaczyć przynajmniej w pewnym stopniu niewystarczającą – w porównaniu do teoretycznego zapotrzebowania – liczbę procedur przeprowadzonych terapii CAR-T w II linii leczenia chłoniaka DLBCL w Polsce. Terapia ta jest refundowana od 1.10.2024. Przy założeniu równomierności zachorowań, na podstawie wcześniejszych szacowań, można przyjąć z pewnym przybliżeniem, że w Polsce kwartalnie około 38 chorych powinno być poddanych terapii CAR-T w II linii leczenia. W rzeczywistości, na podstawie wyników kwalifikacji chorych w II linii leczenia w IV kwartale

Właściwa i szybka identyfikacja chorych do terapii CAR-T wymaga wiedzy lekarzy prowadzących leczenie oraz dostępu do odpowiednich narzędzi diagnostycznych, w tym badań obrazowych (badanie pozytonowej tomografii emisyjnej) oraz badań molekularnych identyfikujących chorych z wysokim ryzykiem niepowodzenia leczenia.

2024 roku terapii CAR-T poddano tylko 15 chorych, co stanowi jedynie 40-50 proc., uwzględniając ograniczoną refundację dla chorych będących kandydatami do autologicznej transplantacji.

Duża odległość od ośrodka pogarsza również wyniki terapii CAR-T. Doświadczenia brytyjskie sugerują, że chorzy mieszkający ponad 90 mil od ośrodka CAR-T mają więcej powikłań i gorsze przeżycie całkowite z racji trudności w szybkim podjęciu leczenia powikłań, jakie występują po terapii CAR-T.⁹

7.1.4. Ograniczone możliwości identyfikacji chorych wysokiego ryzyka wymagających terapii CAR-T w II linii leczenia

Właściwa i szybka identyfikacja chorych do terapii CAR-T wymaga wiedzy lekarzy prowadzących leczenie oraz dostępu do odpowiednich narzędzi diagnostycznych, w tym badań obrazowych (badanie pozytonowej tomografii emisyjnej) oraz

badan molekularnych identyfikujących chorych z wysokim ryzykiem niepowodzenia leczenia. Standard diagnostyki chłoniaków w małych ośrodkach hematologicznych i onkologicznych jest zróżnicowany i w części przypadków ograniczony do podstawowego wyniku badania histopatologicznego bez dodatkowych badań molekularnych (np. FISH, identyfikujących chorych *double* i *triple hit*). Nie wszyscy chorzy przed leczeniem mają wykonane badanie PET/TK z uwagi na trudności w dostępności do tego badania i niemożność zbyt długiego oczekiwania na rozpoczęcie leczenia. W efekcie prawidłowa identyfikacja i monitorowanie chorych wysokiego ryzyka jest utrudnione i chorzy są kierowani do terapii CAR-T zbyt późno, przez co u części chorych tej terapii nigdy nie udaje się przeprowadzić. Monitorowanie choroby resztkowej poprzez ocenę wolno krążącego DNA guza może ułatwić identyfikację chorych z wczesną wznową. Wstępne wyniki badania RATIONAL prowadzonego w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (<https://ihit.waw.pl/badania-kliniczne/niekommercyjne-badania-kliniczne>) wydają się potwierdzać tę hipotezę, co wskazuje na priorytet zwiększenia finansowania tego typu badań w przyszłości.

7.1.5. Luka edukacyjna lekarzy

Dostrzegalna jest luka edukacyjna lekarzy w ośrodkach nieprowadzących terapii CAR-T co do możliwości tej terapii. Płanik publiczny nie prowadzi żadnych działań edukacyjnych, które miałyby na celu poprawę zrozumienia mechanizmów terapii CAR-T, jej możliwości i ograniczeń. Ograniczone specjalistyczne programy szkoleniowe dla onkologów i hematologów nie wypełniają luki w tej dziedzinie.

7.1.6. Brak finansowania rozwoju terapii CAR-T akademickich

Obecnie nie ma w Polsce żadnego programu finansującego rozwój polskich, akademickich terapii CAR-T. Konkurs ogłoszony kilka lat temu przez Agencję Badań Medycznych (<https://abm.gov.pl/pl/aktualnosci/709,Wyniki-konkursu-na-opracowanie-polskiejterapii-adoptywnej-CARCAR-T.html>) mający na celu rozwój polskiej terapii CAR-T nie przyniósł oczekiwanych rezultatów i nie udało się stworzyć podobnego systemu jak w Hiszpanii.¹⁰ Jednym z problemów rozwoju CAR-T akademickich są bariery administracyjne tworzone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, które w efekcie uniemożliwiają produkcję CAR-T finansowaną w ramach konkursów ABM (np. we Wrocławiu). Należy podkreślić, że koszt wytworzenia akademickich CAR-T w Hiszpanii wynosi około 89 tys. euro, co jest sumą trzykrotnie niższą niż koszt komercyjnych CAR-T.⁶ Terapia akademickimi CAR-T jest refundowana od 2021 roku przez hiszpański system zdrowotny dla chorych na szpiczaka plazmacytowego, a w Polsce do

chwili obecnej nie ma refundowanej terapii CAR-T u chorych na to schorzenie, co po części wynika z wysokich kosztów tej terapii. Niższa cena produktu na pewno zmniejszyłaby ograniczenia refundacyjne i zwiększyła dostęp do tej terapii dla chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce.

7.2. Proponowane rozwiązania poprawy dostępności i rozwoju terapii CAR-T w Polsce

W celu poprawy dostępności terapii CAR-T w Polsce można zaproponować następujące działania:

- ustanowienie zespołu w Ministerstwie Zdrowia odpowiedzialnego za opracowanie mapy drogowej rozwoju terapii komórkowych na obszarze Polski;
- finansowanie stworzenia oddziałów terapii komórkowych przy istniejących ośrodkach transplantacyjnych, składających się z bazy szpitalnej oraz bazy hotelowej umożliwiającej dostęp do terapii CAR-T chorym mieszkającym daleko od ośrodka CAR-T;
- poprawa finansowania procedury CAR-T w Polsce poprzez wyłączenie jej z regulacji przypisanych programom

lekowym i opracowanie innych zasad refundacyjnych promujących tę formę terapii;

- stworzenie polskiej sieci akademickich CAR-T poprzez nawiązanie i sfinansowanie europejskiej współpracy z ośrodkami produkującymi akademickie CAR-T;
- finansowanie badań klinicznych w obszarze terapii CAR-T w Polsce;
- wsparcie finansowe programów edukacyjnych (webinary, konferencje) prowadzonych przez takie podmioty jak np. Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polska Grupa Badawcza Chłoniaków.

Podsumowanie

Rozwój terapii komórkami CAR-T w Polsce wymaga kompleksowego, wieloaspektowego podejścia uwzględniającego bariery finansowe, techniczne, regulacyjne i edukacyjne. Współpraca między ośrodkami klinicznymi, agencjami rządowymi i ośrodkami badawczymi i towarzystwami naukowymi ma kluczowe znaczenie dla przezwyciężenia tych wyzwań.

Rozdział 8.

Finansowanie terapii CAR-T w Polsce. Rekomendacje zmian

dr n. o zdr. Michał Chrobot

Polskie Towarzystwo Koderów Medycznych, Świętokrzyskie Centrum Onkologii SPZOZ w Kielcach

mgr inż. Magdalena Motnyk

Polskie Towarzystwo Koderów Medycznych, Narodowy Instytut Onkologii PIB Oddział w Gliwicach

Terapia CAR-T jest w polskim systemie prawnym traktowana jako terapia lekowa, co oznacza, że zasady kontraktowania, realizacji i rozliczania świadczeń i leków są regulowane przez tożsame przepisy, jak dla podawania innych leków refundowanych, wskazanych w części B aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Oznacza to, że refundacja za podany lek nie może przekroczyć wartości faktury zakupu. Niestety jakiegokolwiek zakłócenie procesu „podawania” immunoterapii CAR-T może wiązać się z odmową zapłaty przez NFZ za zakupiony, ale nie podany lek. Do tego dochodzi bardzo niska wartość refundacji za pobyt pacjenta w szpitalu, który w formule „osobodnia opieki” w sposób zryczałtowany pokrywa całość kosztów opieki medycznej, wykonywanych badań oraz terapii lekami, które nie podlegają odrębnej refundacji (np. podawanymi w premedykacji czy leczeniu powikłań).

Jednocześnie w przypadku programów B.12.FM i B.65, w których realizowana jest terapia CAR-T, Narodowy Fundusz Zdrowia dopuszcza wyjątek od reguły, która stanowi, że w przypadku, gdy u świadczeniobiorcy w terapii danego schorzenia stosowane są jednocześnie:

1. leki z katalogu refundowanych substancji czynnych w programach lekowych oraz
2. leki z katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii

– rozliczeniu podlegają wyłącznie świadczenia z katalogu świadczeń do programu lekowego.

I tak w przypadku leczenia substancją czynną tisagenlecleucel lub breksukabtagen autoleucel w ramach programu lekowego „B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną”, zamiast „osobodnia” do programu lekowego, NFZ dopuszcza możliwość rozliczenia:

- jako świadczenia podstawowego produktu z katalogu świadczeń podstawowych, określonego w załączniku nr 1e do zarządzenia Prezesa Funduszu w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii o kodzie 5.08.05.0000170 – hospitalizacja hematologiczna u dorosłych lub 5.08.05.0000174 – hospitalizacja hematologiczna u dzieci oraz
- świadczenia z katalogu ryczałtów o kodzie 5.08.08.0000161 – diagnostyka w programie lekowym leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną – monitorowanie terapii tisagenlecleucelem lub breksukabtagenem autoleucelu.

Natomiast w przypadku leczenia świadczeniobiorcy substancją czynną tisagenlecleucel lub aksykabtagen cytoleucel lub breksukabtagen autoleucel w ramach programu lekowego „B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” NFZ dopuszcza możliwość rozliczenia:

- jako świadczenia podstawowego produktu z katalogu świadczeń podstawowych, określonego w załączniku nr

Tabela 8.1. Wycena świadczeń związanych z pobytem w szpitalu pacjenta leczonego terapią CAR-T

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa w dniach 1-3	Wartość w zł (od 01.07.2025)	Wartość punktowa w dniu 4. i kolejnych	Wartość w zł (od 01.07.2025)
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych*	686	1 282,82 zł	612,73	1 145,81 zł
Hospitalizacja hematologiczna u dzieci*	891	1 666,17 zł	835,54	1 562,46 zł

* – dzień przyjęcia i wypisu traktowany jest jako jeden osobodzień

1e do zarządzenia Prezesa Funduszu w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii o kodzie 5.08.05.0000170 – hospitalizacja hematologiczna u dorosłych oraz

- świadczenia z katalogu ryczałtów o kodzie 5.08.08.0000174 – Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aktywatorem cytotoksycznym albo taksanem lub breksukabtaginem autoleukem – monitorowanie terapii.

Wycena świadczeń pobytowych do realizacji CAR-T prezentowana jest w Tabeli 8.1.

Występowanie jakichkolwiek powikłań czy odchyłeń od normy było w dotychczasowych programach kryterium wyłączenia pacjenta z PL (zakończenia terapii). Dlatego też w refundacji świadczeń do programów lekowych nie przewidziano żadnej formy zwiększonej refundacji na pokrycie kosztów leczenia powikłań, następstw lub działań niepożądanych terapii. Powoduje to, że terapia CAR-T staje się **kosztowo nieefektywna w przypadku wystąpienia jakichkolwiek sytuacji klinicznych, w których konieczne jest zastosowanie dodatkowych procedur czy leczenia przy wystąpieniu powikłań.**

8.1. Rekomendacje

Biorąc pod uwagę dotychczasowe doświadczenia, jak również obecne systemowe ograniczenia związane z realizacją i finansowaniem terapii w programach lekowych, w celu poprawy dostępności do terapii CAR-T w Polsce rekomenduje się wdrożenie następujących działań:

1. Poprawa finansowania procedury CAR-T w Polsce poprzez wyłączenie jej z reguł działania i finansowania programów

lekowych i opracowanie zasad refundacji, promujących tę formę terapii. Jest to możliwe poprzez **stworzenie odrębnego świadczenia gwarantowanego**, jakim jest terapia CAR-T w ośrodku referencyjnym (na wzór ośrodków opieki kompleksowej (KON-PIERS i KON-JG). Świadczenia te realizowałyby **ośrodki specjalistyczne wyłonione w drodze konkursu ofert**. Musiałyby spełnić wyższe wymagania niż dla realizacji programu lekowego, dzięki czemu prowadziłyby terapię o wysokiej jakości (wynikającą z doświadczenia klinicznego), dokonywały oceny klinicznej skuteczności terapii, a także realizowały niekomercyjne i komercyjne badania naukowe.

Prowadzenie leczenia w tych ośrodkach powinno być nielimitowane przez NFZ.

2. Limitowy charakter programów lekowych powoduje, że większość placówek prowadzących terapię CAR-T realizuje ją bez bieżącego pokrycia finansowego ze strony NFZ, jako świadczenia ponad limit zawarty w umowie (tzw. nadwykonania). Niestety z uwagi na jednostkowy koszt zakupu leków do prowadzenia CAR-T sytuacja ta nie jest możliwa do udźwignięcia przez większość placówek, co w praktyce znacząco obniża realną dostępność do tej formy terapii w Polsce.

Dlatego też prowadzenie terapii CAR-T musi wiązać się z gwarancją zapłaty za wszystkie wykonane świadczenia, w ciągu maksymalnie 2-3 miesięcy od daty realizacji podania leków.

3. Wyodrębnienie świadczenia pozwoli na wprowadzenie prawidłowego finansowania całości terapii, od okresu

przygotowania pacjenta, kwalifikacji, podawania leków, aż pod nadzór po leczeniu czy zaopatrywanie wysoce kosztownych powikłań po immunoterapii. Aktualne finansowanie CAR-T w ramach obecnie funkcjonujących produktów rozliczeniowych, dedykowanych chemioterapii, nie przystaje do ścieżki pacjenta w terapii CAR-T. Jest ona bardzo skomplikowana pod względem ewidencji i rozliczania świadczeń, a w wielu przypadkach dalece nierentowna. Wynika to z faktu, że pobyty związane z realizacją CAR-T są powiązane wyłącznie z okresem podawania leków. Nie przewidziano także dedykowanych produktów rozliczeniowych, pozwalających na pokrycie

przychodem z NFZ kosztów leczenia powikłań po zastosowanej terapii. Dlatego też

należy odrębnie ocenić i wycenić (ustalić taryfę przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) całość terapii CAR-T,

w podziale na poszczególne elementy procesu klinicznego, do których możliwe byłoby dosumowanie kosztów leków.

Piśmiennictwo

Rozdział 1.

1. Bu DX, Singh R, Choi EE, Ruella M, Nunez-Cruz S, Mansfield KG, Bennett P, Barton N, Wu Q, Zhang J, Wang Y, Wei L, Cogan S, Ezell T, Joshi S, Latimer KJ, Granda B, Tschantz WR, Young RM, Huet HA, Richardson CJ, Milone MC. Pre-clinical validation of B cell maturation antigen (BCMA) as a target for T cell immunotherapy of multiple myeloma. *Oncotarget*. 2018 May 25;9(40):25764-25780.
2. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, Hiramatsu H, Bittencourt H, Bader P, Baruchel A, Boyer M, De Moerloose B, Qayed M, Buechner J, Pulsipher MA, Myers GD, Stefanski HE, Martin PL, Nemecek E, Peters C, Yanik G, Khaw SL, Davis KL, Krueger J, Balduzzi A, Boissel N, Tiwari R, O'Donovan D, Grupp SA. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 20;41(9):1664-1669.
3. Shah BD, Ghobadi A, Oluwale OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, Park JH, Subklewe M, Abedi M, Minnema MC, Wierda WG, DeAngelo DJ, Stiff P, Jeyakumar D, Feng C, Dong J, Shen T, Milletti F, Rossi JM, Vezan R, Masouleh BK, Houot R. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021 Aug 7;398(10299):491-502.
4. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwale OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, Deol A, Reagan PM, Stiff P, Flinn IW, Farooq U, Goy A, McSweeney PA, Munoz J, Siddiqi T, Chavez JC, Herrera AF, Bartlett NL, Wierzok JS, Navale L, Xue A, Jiang Y, Bot A, Rossi JM, Kim JJ, Go WY, Neelapu SS. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):31-42.
5. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, Waller EK, Jaglowski S, Bishop MR, Damon LE, Foley SR, Westin JR, Fleury I, Ho PJ, Mielke S, Teshima T, Janakiram M, Hsu JM, Izutsu K, Kersten MJ, Ghosh M, Wagner-Johnston N, Kato K, Corradini P, Martinez-Prieto M, Han X, Tiwari R, Salles G, Maziars RT. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Oct;22(10):1403-1415.
6. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, Mehta A, Purev E, Maloney DG, Andreadis C, Sehgal A, Solomon SR, Ghosh N, Albertson TM, Garcia J, Kostic A, Mallaney M, Ogasawara K, Newhall K, Kim Y, Li D, Siddiqi T. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):839-852.
7. Westin JR, Oluwale OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, Rapoport AP, Sureda A, Jacobson CA, Farooq U, van Meerten T, Ulrickson M, Elsayy M, Leslie LA, Chaganti S, Dickinson M, Dorritie K, Reagan PM, McGuirk J, Song KW, Riedell PA, Minnema MC, Yang Y, Vardhanabhuti S, Filosto S, Cheng P, Shahani SA, Schupp M, To C, Locke FL; ZUMA-7 Investigators; Kite Members. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2023 Jul 13;389(2):148-157.
8. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, Ibrahimi S, Mielke S, Mutsaers P, Hernandez-Ilizaliturri F, Izutsu K, Morschhauser F, Lunning M, Crotta A, Montheard S, Previtali A, Ogasawara K, Kamdar M. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023 Apr 6;141(14):1675-1684.
9. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, Kato K, Sureda A, Greil R, Thieblemont C, Morschhauser F, Janz M, Flinn I, Rabitsch W, Kwong YL, Kersten MJ, Minnema MC, Holte H, Chan EHL, Martinez-Lopez J, Müller AMS, Maziars RT, McGuirk JP, Bachy E, Le Gouill S, Dreyling M, Harigae H, Bond D, Andreadis C, McSweeney P, Kharfan-Dabaja M, Newsome S, Degtyarev E, Awasthi R, Del Corral C, Andreola G, Masood A, Schuster SJ, Jäger U, Borchmann P, Westin JR. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 17;386(7):629-639.
10. Wang Y, Jain P, Locke FL, Maurer MJ, Frank MJ, Munoz JL, Dahiya S, Beitinjane AM, Jacobs MT, McGuirk JP, Vose JM, Goy A, Andreadis C, Hill BT, Dorritie KA, Oluwale OO, Deol A, Paludo J, Shah B, Wang T, Banerjee R, Miklos DB, Rapoport AP, Lekakis L, Ghobadi A, Neelapu SS, Lin Y, Wang ML, Jain MD. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2023 May 10;41(14):2594-2606.
11. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, Kamdar M, Lunning M, Hirayama AV, Abramson JS, Arnason J, Ghosh N, Mehta A, Andreadis C, Solomon SR, Kostic A, Dehner C, Espinola R, Peng L, Ogasawara K, Chattin A, Eliason L, Palomba ML. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *J Clin Oncol*. 2024 Apr 1;42(10):1146-1157.
12. Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H, Kersten MJ, Andreadis C, Riedell PA, Ho PJ, Pérez-Simón JA, Chen AI, Nastoupil LJ, von Tresckow B,

- María Ferreri AJ, Teshima T, Patten PEM, McGuirk JP, Petzer AL, Offner F, Viardot A, Zinzani PL, Malladi R, Paule I, Zia A, Awasthi R, Han X, Germano D, O'Donovan D, Ramos R, Maier HJ, Masood A, Thieblemont C, Schuster SJ. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood*. 2024 Apr 25;143(17):1713-1725.
13. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J, Jäger U, Cartron G, Izutsu K, Dreyling M, Kahl B, Ghesquieres H, Ardeshtna K, Goto H, Barbui AM, Abramson JS, Borchmann P, Fleury I, Mielke S, Skarbnik A, de Vos S, Kamdar M, Karmali R, Viardot A, Farazi T, Fasan O, Lymp J, Vedal M, Nishii R, Avilion A, Papuga J, Kumar J, Nastoupil LJ. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2199-2207.
 14. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, Munshi PN, Casulo C, Maloney DG, de Vos S, Reshef R, Leslie LA, Yakoub-Agha I, Oluwole OO, Fung HCH, Rosenblatt J, Rossi JM, Goyal L, Plaks V, Yang Y, Vezan R, Avanzi MP, Neelapu SS. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):91-103.
 15. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, Brander DM, Dorritie K, Soumerai J, Riedell PA, Shah NN, Nath R, Fakhri B, Stephens DM, Ma S, Feldman T, Solomon SR, Schuster SJ, Perna SK, Tuazon SA, Ou SS, Papp E, Peiser L, Chen Y, Wierda WG. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet*. 2023 Aug 19;402(10402):641-654.
 16. Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander N, Costa LJ, Vij R, Bahlis NJ, Moreau P, Solomon S, Abrahamsen IW, Baz R, Broijl A, Chen C, Jagannath S, Raju N, Scheid C, Delforge M, Benjamin R, Pabst T, Iida S, Berdeja J, Giralt S, Truppel-Hartmann A, Chen Y, Zhong X, Wu F, Piassecki J, Eliason L, Dhanda D, Felten J, Caia A, Cook M, Popa McKiver M, Rodríguez-Otero P. Ide-cel vs standard regimens in triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMA-3 analyses. *Blood*. 2024 Dec 5;144(23):2389-2401.
 17. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, Fernández de Larrea C, Martínez-López J, Moreau P, Touzeau C, Leleu X, Avivi I, Cavo M, Ishida T, Kim SJ, Roeloffzen W, van de Donk NWCJ, Dytfeld D, Sidana S, Costa LJ, Oriol A, Popat R, Khan AM, Cohen YC, Ho PJ, Griffin J, Lendvai N, Lonardi C, Slaughter A, Schecter JM, Jackson CC, Connors K, Li K, Zudaire E, Chen D, Gilbert J, Yeh TM, Nagle S, Florendo E, Pacaud L, Patel N, Harrison SJ, Einsele H.N. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *Engl J Med*. 2023 Jul 27;389(4):335-347.
 18. Del Bufalo F, De Angelis B, Caruana I, Del Baldo G, De Ioris MA, Serra A, Mastronuzzi A, Cefalo MG, Pagliara D, Amicucci M, Li Pira G, Leone G, Bertaina V, Sinibaldi M, Di Cecca S, Guercio M, Abbaszadeh Z, Iaffaldano L, Gunetti M, Iacovelli S, Bugianesi R, Macchia S, Algeri M, Merli P, Galaverna F, Abbas R, Garganese MC, Villani MF, Colafati GS, Bonetti F, Rabusin M, Perruccio K, Folsi V, Quintarelli C, Locatelli F; Precision Medicine Team-IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. GD2-CART01 for Relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2023 Apr 6;388(14):1284-1295.
 19. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, Aigner M, Rothe T, Minopoulou I, Tur C, Knitz J, Kharboutli S, Kretschmann S, Vasova I, Spoerl S, Reimann H, Munoz L, Gerlach RG, Schäfer S, Grieshaber-Bouyer R, Korganow AS, Farge-Bancel D, Mougiakakos D, Bozec A, Winkler T, Krönke G, Mackensen A, Schett G. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease – A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med*. 2024 Feb 22;390(8):687-700.
 20. Michels KR, Sheih A, Hernandez SA, Brandes AH, Parrilla D, Irwin B, Perez AM, Ting HA, Nicolai CJ, Gervascio T, Shin S, Pankau MD, Muhonen M, Freeman J, Gould S, Getto R, Larson RP, Ryu BY, Scharenberg AM, Sullivan AM, Green S. Preclinical proof of concept for VivoVec, a lentiviral-based platform for in vivo CAR T-cell engineering. *J Immunother Cancer*. 2023 Mar;11(3):e006292.

Rozdział 4.

1. Ayuketang FA, Jäger U. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook 2022
2. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020
3. CAR- T. Raport NFZ. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowie-dane/raporty/terapię-car-t>
4. Locke, F. L., et al.. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019
5. Jacobson, C., et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022.
6. Schuster, S. J., et al..Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019
7. Abramson, J. S., et al.. Pivotal safety and efficacy analysis of a single-arm phase 2 study of tisagenlecleucel in relapsed or refractory follicular lymphoma (ELARA). *Blood*, 2020
8. Abramson, J. S., et al.. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*, 2020.
9. Rossi, C., et al.. Real-world evidence from the DESCAR-T registry: Safety and efficacy of CAR-T therapy in large B-cell lymphoma patients. *Hematol Oncol* 2023,

Rozdział 6.

1. Kroger N. i wsp. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook, 2022; Chapter: The regulatory Framework for CAR-T cells in Europe: current status and foreseeable changes and center qualification by complement authorities and manufactures. (https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-94353-0_37#Fn1)
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie [jw.] na 1 września 2021 r.
4. Obwieszczenie MZ z dnia 18 września 2024 r. w sprawie [jw.] na 1 października 2024 r.
5. Obwieszczenie MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie [jw.] na 1 maja 2022 r.
6. Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
7. Obwieszczenie MZ z dnia 18 września 2024 r. w sprawie [jw.] na 1 października 2024 r.
8. Rodriguez-Otero i wsp. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, *NEJM* 2023 Mar 16;388(11):1002-1014.
9. Abramson i wsp. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020 Sep 19;396(10254):839-852.

Rozdział 7.

1. Wang C, Wang J, Che S, Zhao H. CAR-T cell therapy for hematological malignancies: History, status and promise. *Heliyon*. 2023;9(11):e21776.
2. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023;389(4):335-47.
3. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease – A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med*. 2024;390(8):687-700.
4. Litvinova Y, Merkur S, Allin S, Angulo-Pueyo E, Behmane D, Bernal-Delgado E, et al. Availability and financing of CAR-T cell therapies: A cross-country comparative analysis. *Health Policy*. 2024;149:105153.
5. Cederquist GY, Schefflein J, Devlin SM, Shah GL, Shouval R, Hubbeling H, et al. CNS bridging radiotherapy achieves rapid cytoreduction before CAR T-cell therapy for aggressive B-cell lymphomas. *Blood Adv*. 2024;8(19):5192-9.
6. Ayuk F, Gagelmann N, von Tresckow B, Wulf G, Rejeski K, Stelljes M, et al. Real-world results of CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma with CNS involvement: a GLA/DRST study. *Blood Adv*. 2023;7(18):5316-9.
7. Hattenhauer ST, Mispelbaum R, Hentrich M, Boesecke C, Mo-nin MB. Enabling CAR T-cell therapies for HIV-positive lymphoma patients – A call for action. *HIV Med*. 2023;24(9):957-64.
8. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med*. 2024;30(8):2199-207.
9. Hoeynck B, Bhaskar S, Jallouk AP, Dholaria B, Savani BN, Oluwole OO, et al. Impact of Patient Distance from Center on Outcomes and Cost of Therapy for Patients Undergoing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):3663-.
10. Zozaya N, Villaseca J, Abdalla F, Calleja MA, Díez-Martín JL, Estévez J, et al. A strategic reflection for the management and implementation of CAR-T therapy in Spain: an expert consensus paper. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(6):968-80.

© Wydawcą raportu jest
Modern Healthcare Institute sp. z o.o.

Wszelkie prawa zastrzeżone

Wydawca oraz autorzy nie ponoszą
odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne
decyzje, które zostaną podjęte na podstawie
niniejszego opracowania.

Niniejszy raport jest objęty
prawami autorskimi.

Zabronione jest powielanie i kopiowanie
oraz wykorzystywanie w takiej formie części
lub całości raportu, w tym wykresów i tabel,
na jakimkolwiek polu eksploatacji
bez pisemnej zgody wydawcy.

Cytowanie fragmentów lub danych zawartych
w raporcie powinno zawierać adnotację
o źródle.

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie
mają na celu promowania produktów
lecniczych. Zostały zawarte jedynie w celach
informacyjno-edukacyjnych.

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

Modern Healthcare Institute sp. z o.o.
ul. Zabłocińska 6 lok. 46, 01-697 Warszawa

REGON: 368041956 NIP: 5223098085
KRS: 0000690383

Prezes zarządu: Krzysztof Jakubiak

mhi@mzdrowie.pl
www.mzdrowie.pl

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE