

Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2015

Autorzy raportu:

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Adres do korespondencji:

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Itzecka 24
02-135 Warszawa
Polska
Tel. +48 222 37 63 01, Fax. +48 22 237 60 39

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted contact information]

SPIS TRESCI

SPIS TRESCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	7
1 CEL ANALIZY	11
2 POPULACJA	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.2 Epidemiologia.....	12
2.3 Etiologia i patogenezą	14
2.4 Obraz kliniczny	16
2.5 Diagnostyka.....	16
2.5.1 Różnicowanie	17
2.5.2 Ocena stopnia zaawansowania CLL	18
2.6 CLL wysokiego ryzyka.....	19
2.7 Leczenie.....	21
2.7.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu... 24	
2.8 Przebieg naturalny i rokowanie.....	33
3 INTERWENCJA - Ibrutinib (Imbruvica®)	36
3.1 Wskazania.....	37
3.2 Dawkowanie	37
3.3 Przeciwwskazania	39
3.4 Działania niepożądane.....	39
3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa.....	40
4 KOMPARATORY	44
4.1 Ofatumumab (Arzerra®).....	49
4.1.1 Wskazania rejestracyjne	49
4.1.2 Dawkowanie	50
4.1.3 Przeciwwskazania	51
4.1.4 Działania niepożądane.....	51

4.2 Schemat BR (bendamustyna, rytuksymab).....	53
4.2.1 Wskazania rejestracyjne	53
4.2.1.1 Bendamustyna.....	53
4.2.1.2 Rytuksymab.....	53
4.2.2 Dane kliniczne dla wcześniej leczonych pacjentów z CLL.....	54
4.2.3 Dawkowanie	54
4.2.4 Działania niepożądane.....	54
4.3 R+HDMP (rytuksymab, metyloprednizolon w wysokich dawkach).....	55
4.3.1 Wskazania rejestracyjne	55
4.3.1.1 Rytuksymab	55
4.3.1.2 Metyloprednizolon	55
4.3.2 Dane kliniczne dla wcześniej leczonych pacjentów z CLL.....	55
4.3.3 Dawkowanie	55
4.3.4 Działania niepożądane.....	56
5 EFEKTY ZDROWOTNE	57
6 REKOMENDACJE.....	58
7 DO TYCH CZASOWE FINANSOWANIE.....	69
8 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO	95
9 ANEKS	96
9.1 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	96
SPIS TABEL.....	98
SPIS RYCIN	100
PIŚMIENNICTWO.....	101

SKRÓTY I AKRONIMY

ADR	działanie niepożądane leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
BR	schemat składający się z bendamustyny i rytuksymabu
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CD	antygen różnicowania komórkowego (ang. <i>cluster of differentiation</i> ; gronko różnicowania)
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź/remisja (ang. <i>complete response/remission</i>)
del17p	delecja krótkiego ramienia chromosomu 17
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FA	schemat składający się z fludarabiny i alemtuzumabu
FC	schemat składający się z fludarabiny i cyklofosfamidu
FCR	schemat składający się z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
FCM	schemat składający się z fludarabiny, cyklofosfamidu i mitoksantronu

FCMR	schemat składający się z fludarabiny, cyklofosfamidu, mitoksantronu i rytuksymabu
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HDMP	metyloprednizolon w wysokich dawkach (ang. <i>high-dose methylprednisolons</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IgVH	część zmienna łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (ang. <i>immunoglobulin heavy chain variable region</i>)
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
PCR	schemat składający się z pentostatyny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź/remisja (ang. <i>partial response/remission</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
SD	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>

SLL	chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
TP53	gen kodujący białko p53, umiejscowiony na chromosomie 17 w locus 17p13.1
UE	Unia Europejska
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZAP-70	niereceptorowa białkowa kinaza tyrozynowa (ang. <i>zeta associated protein</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), z uwzględnieniem dostępności do dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*):

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

2 POPULACJA

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Przewlekłe białaczki limfatyczne należą do klonalnych chorób limfoproliferacyjnych i charakteryzują się zazwyczaj powolnym przebiegiem. Występują u ludzi dorosłych, z częstością wzrastającą wraz z wiekiem. Najczęstszą z białaczek limfatycznych jest przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*, CLL).¹

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i innych narządach.¹ CLL definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytoopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.²

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia CLL to zasadniczo ta sama choroba co chłoniak z małych limfocytów (ang. *Small Lymphocytic Lymphoma*, SLL), a jedyną różnicę stanowi pierwotne zajęcie szpiku kostnego z obecnością krążących we krwi małych limfocytów w przypadku CLL.^{3,4}

ICD-10: C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa⁵

2.2 Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych.⁶ Roczna zapadalność na CLL/SLL na świecie wynosi od 2 do 6 przypadków na 100 tys. osób.⁷ Wyniki projektu HAEMACARE (*Cancer Registry based Project on Haematologic Malignancies*) wskazują, że zapadalność na CLL/SLL w Europie wynosi 4,92 na 100 tys. osób na rok i jest zbliżona pomiędzy pięcioma regionami geograficznymi Europy (północnym, wschodnim, centralnym, południowym oraz Wielką Brytanią wraz z Irlandią).⁸ W USA średnia zachorowalność na CLL/SLL, na podstawie danych epidemiologicznych z okresu 2002-2011, szacowana jest na poziomie 5,8 na 100 tys. osób na rok.⁹

Według polskich wytycznych leczenia CLL standaryzowany współczynnik zachorowalności na tę chorobę wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie.² Wartość ta jest zbliżona do przedstawionej w prezentacji prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego dotyczącej leczenia przewlekłych chorób nowotworowych układu limfoidalnego¹⁰ z której wynika, że w 2009 r. CLL/SLL zdiagnozowano w Polsce u 1 615 osób, co daje zapadalność na poziomie 4,23/100 tys. osób rocznie. Natomiast w wytycznych leczenia nowotworów układu chłonnego z 2011 r.¹¹ prezentowane są dane dotyczące zapadalności na nowotwory układu limfoidalnego w Polsce w 2008 r., zgodnie z którymi współczynnik zapadalności na CLL/SLL w 2008 roku wyniósł 4/100 tys. osób.

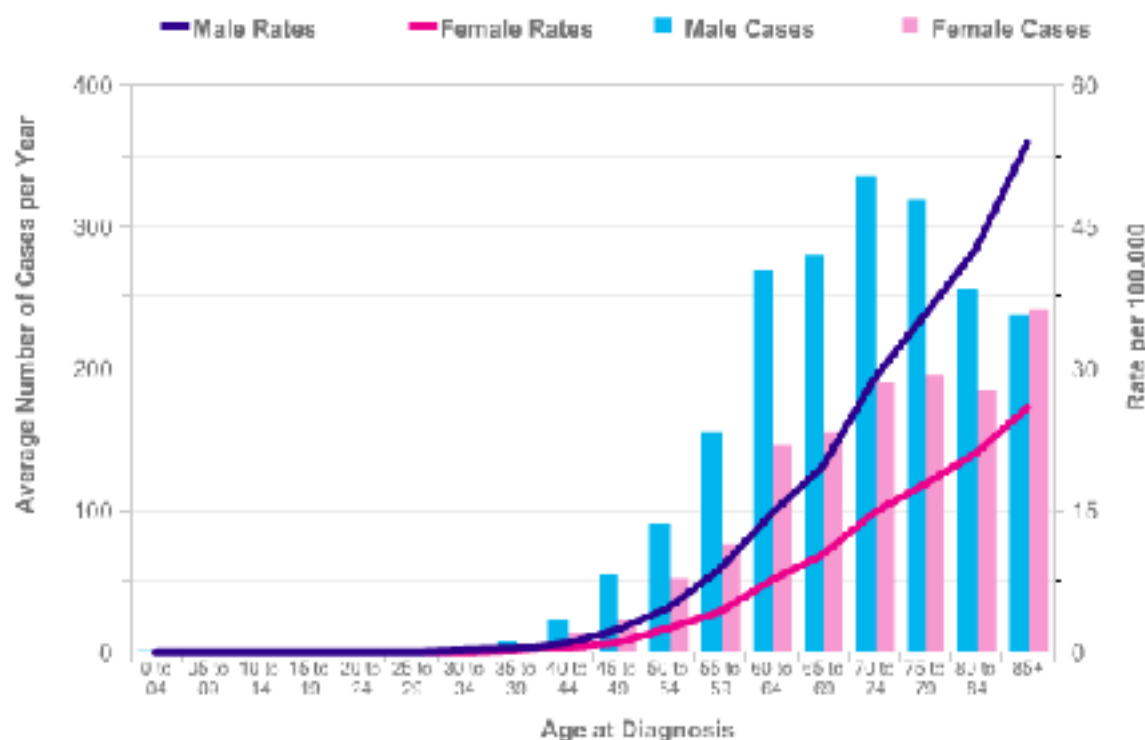
Odnalezione współczynniki zapadalności na CLL/SLL W Polsce i na świecie zestawiono w Tab. 1. Większą zapadalność na CLL/SLL obserwuje się u mężczyzn niż u kobiet.

Tab. 1. Współczynniki zapadalności na CLL/SLL w przeliczeniu na 100 000 osób w populacji ogólnej.

Region/Źródło danych	Populacja	Roczna zapadalność na CLL/SLL		
		Wszyscy	Mężczyźni	Kobiety
Świat/SEER, Disease Information ⁷	CLL/SLL	2-6	-	-
Europa/projekt HAEMACARE ⁸	CLL/SLL	4,92	5,87	4,01
USA/Statistic Review CLL ¹²	CLL	4,70	6,54	3,36
USA/Statistic Review ⁹	CLL/SLL	5,8	7,9	4,1
Wielka Brytania/Cancer Research UK ¹³	CLL	3,7	4,9	2,6
Czechy/Czech Leukemia Study Group for Life ¹⁴	CLL	6,0	stosunek m:k 1,3:1	
Holandia/Netherlands Cancer Registry ¹⁵	CLL	3,8	5,1	2,3
Polska/zalecenia PTOK 2013 ²	CLL	4,2	-	-
Polska/prezentacja prof. J. Walewskiego ¹⁰	CLL/SLL	4,23	-	-
Polska/Wytyczne leczenia nowotworów układu chłonnego z 2011r. ¹¹	CLL/SLL	4	-	-
Polska/onkologia.org.pl ¹⁶	CLL/SLL	5	stosunek 1,5-2:1	

Przewlekła białaczka limfocytowa występuje najczęściej u osób starszych. Mediana wieku chorych podczas rozpoznania wynosi około 70 lat, 70% chorych jest w wieku powyżej 65 rż., 40% pacjentów ma ponad 75 lat, a 15% ponad 85 lat.¹⁷ Współczynnik zapadalności na CLL u osób poniżej 50 rż. wynosi <4/100 tys. osób na rok, a osób powyżej 65 r. wynosi >20/100 tysięcy osób na rok.⁸ Zapadalność na CLL w poszczególnych grupach wiekowych, na podstawie danych z Wielkiej Brytanii, przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C 91.1) – zapadalność oraz średnia liczba nowych przypadków w roku, Wielka Brytania, dane z okresu 2009-2011.¹³



Chorobowość CLL w Europie jest szacowana na ok. 27 na 100 tys. osób¹³ co oznacza, że CLL spełnia kryterium chorób rzadkich (chorobowość ≤ 5 na 10 tys. osób).¹³ W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w Czechach chorobowość CLL wyniosła 48/100 tys. mieszkańców.¹⁴ Zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla leku dazatynib, wg danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w Polsce wynosiła w 2011 r. 10 272, w 2012 r. 11 640, a w 2013 r. 12 276.²⁰ Z powyższych danych można oszacować współczynnik chorobowości CLL w Polsce wynoszący ok. 30/100 tys. mieszkańców.

2.3 Etiologia i patogeneza

Etiologia CLL jest nieznaną. Obserwuje się częstsze występowanie CLL lub innych nowotworów układu chłonnego rodzinie, co może świadczyć o predyspozycjach genetycznych do wystąpienia tej choroby.¹

U osób chorych na CLL charakterystyczne są liczne dysregulacje genetyczne i epigenetyczne, a heterogenność części zmiennej łańcuchów ciężkich immunoglobuliny (ang. *immunoglobulin heavy chain variable region, IgVH*) i drugorzędowe zmiany genetyczne pozwalają wydzielić dwa podtypy choroby istotnie różniące się przebiegiem klinicznym (Tab. 2):

- CLL z hipermutacją genów *IgVH*, która występuje u ponad połowy chorych, ma zwykle łagodny przebieg kliniczny i przez wiele lat nie wymaga leczenia;
- CLL bez hipermutacji genów *IgVH*, która zwykle już w chwili rozpoznania cechuje się wyższym stopniem zaawansowania, gorszą odpowiedzią na leczenie i agresywniejszym przebiegiem klinicznym. Dodatkowo częściej u tych chorych występują niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne.

Badania profilu ekspresji genów (ang. *gene expression profile*, GEP), podobnie jak cechy morfologiczne i fenotypowe, nie wykazały istotnych różnic pomiędzy obydwoma podtypami CLL.

Tab. 2. Charakterystyka kliniczno-morfologiczna przewlekłej białaczki limfocytowej zależnie od stanu hipermutacji somatycznej fragmentu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IgVH*).

Charakterystyka	Niezmutowany fragment <i>IgVH</i>	Zmutowany fragment <i>IgVH</i>
Hipermutacje <i>IgVH</i>	>98% konfiguracji zarodkowej	<98% konfiguracji zarodkowej
Płeć	Częściej mężczyźni	Bez różnic
Potrzeba leczenia	Zwykle tak i wcześniej	Często nie, a jeśli tak, to późno
Podwojenie limfocytozy	Często <12 miesięcy	Zwykle >12 miesięcy
Ekspresja CD38	Zwykle >30%	Zwykle <30%
Ekspresja ZAP-70	Zwykle >20%	Zwykle <20%
Aktywność telomerazy	Wysoka	Niska
Częstość del 13q	26%	50%
Częstość del 11q	27%	4%
Częstość del 11q lub 17p	35%	7%
Częstość trisomii 12	19%	15%

Hipermutacja genów *IgVH* w komórkach białaczkowych może świadczyć o wcześniejszym kontakcie ich komórki prekursorowej z antygenem i następczą selekcją antygenowo swoistych limfocytów z identyczną konfiguracją receptora B-komórkowego (ang. *B-cell receptor*, BCR). Dowodem na to jest częstsze, niż wynikałoby to z chaotycznej proliferacji limfocytów B, występowanie określonych sekwencji BCR w klonach komórek białaczkowych. Istnieją przesłanki, że antygenem powodującym tę selektywność może być czynnik egzogeny występujący w określonym środowisku, czego dowodem może być zróżnicowanie geograficzne występowania CLL. Alternatywnie może to świadczyć o wywodzeniu się limfocytów białaczkowych z klonu limfocytów autoreaktywnych, czego potwierdzeniem może być częste występowanie epizodów powikłań autoimmunologicznych w przebiegu CLL pod postacią m.in.: niedokrwistości (ang. *autoimmune hemolytic anemia*, AIHA) czy małopłytkowości (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP.)²

2.4 Obraz kliniczny

Przebieg kliniczny przewlekłej białaczki limfocytowej jest bardzo zróżnicowany i często bezobjawowy. Około 30% chorych w chwili rozpoznania CLL nie ma żadnych objawów choroby. Pacjenci ci zgłaszają się do lekarza wyłącznie z powodu limfocytozy wykrytej w morfologii krwi obwodowej zalecanej jako rutynowe badania kontrolne. W rozmazie krwi u tych osób stwierdza się charakterystyczne komórki białaczkowe, małe, dojrzałe limfocyty z wyraźną granicą cytoplazmy i gęstym jądrem i liczne fragmenty rozpadłych niedojrzałych limfocytów (cienie Gumprechta).

U pozostałych chorych objawy mogą być różne i niespecyficzne, zależne od stopnia zaawansowania choroby. Najczęściej występującymi objawami CLL są niebolesna uogólniona limfadenopatia (szyjna, nadobojczykowa, pachowa, pachwinowa) i zmęczenie. U części chorych podstawowym problemem klinicznym mogą być powiktania choroby zasadniczej, w tym cytopenie autoimmunohemolityczne, hipogammaglobulinemia i zwiększona skłonność do zakażeń oraz rzadko hipersplenizm. Zajęcie innych narządów (nerki, płuca, przewód pokarmowy, ośrodkowy układ nerwowy) rzadko powoduje objawy i jest obserwowane głównie w materiale sekcyjnym.

Objawy ogólne choroby, takie jak stany gorączkowe, chudnięcie i potliwość, występują stosunkowo rzadko (ok. 10% chorych) i często towarzyszą progresji klinicznej i histopatologicznej CLL w inną postać nowotworu układu chłonnego (transformacja Richtera), w tym przede wszystkim o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i rzadziej B-komórkowej białaczki prolimfocytowej (ang. *B-cell prolymphocytic leukemia*, B-PLL) lub chłoniaka Hodgkina (ang. *Hodgkin lymphoma*, HL). Transformacja chłoniakowa pojawia się u 5-15% chorych na CLL przed i po leczeniu, a jej wystąpieniu towarzyszą często inne objawy kliniczne i laboratoryjne, takie jak szybko narastająca miejscowa limfadenopatia lub obecność guza pozawęzłowego o typie „bulky” i zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH).²

2.5 Diagnostyka

Do rozpoznania CLL potrzebne jest potwierdzenie w badaniu morfologii krwi obwodowej:

- monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej trwającej co najmniej 3 miesiące o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub
- bez względu na wysokość limfocytozy we krwi obwodowej obecności we krwi cytopenii wtórnej do zajęcia szpiku przez komórki białaczkowe.

Klonalność limfocytozy powinna być potwierdzona immunofenotypowaniem za pomocą cytometrii przepływowej poprzez wykazanie obecności na powierzchni komórek białaczkowych antygenów CD19, CD20, CD5, CD23 i łańcuchów lekkich lambda lub kappa. Badanie szpiku nie jest konieczne do rozpoznania, ale może być niezbędne do wyjaśnienia

nia przyczyn cytopenii we krwi obwodowej. Biopsja węzłów chłonnych wskazana jest jedynie w przypadkach zaistnienia wątpliwości diagnostycznych lub podejrzenia transformacji chłoniakowej.²

2.5.1 Różnicowanie

Właściwie przeprowadzone różnicowanie jest niezbędne do ustalenia diagnozy CLL. W różnicowaniu CLL należy uwzględnić przede wszystkim monoklonalną limfocytozę B-komórkową (ang. *monoclonal B-cell lymphocytosis*, MBL) o wartości poniżej $5 \times 10^9/l$ i immunofenotypie komórkowym podobnym do klasycznej postaci CLL (CD5+, CD23+) lub odmiennym (CD5+, CD23- lub CD5-, CD23-), ale przy nieobecności limfadenopatii, organomegalii, cytopenii „z wyparcia” lub objawów ogólnych choroby. Obserwuje się częstą progresję MBL do CLL, wynoszącą ok. 1-2% rocznie. W różnicowaniu należy także brać pod uwagę przetrwałą poliklonalną limfocytozę B-komórkową (ang. *persistent polyclonal B-cell lymphocytosis*, PPBL), którą charakteryzuje immunofenotyp prawidłowych limfocytów B i obecność poliklonalnych immunoglobulin IgM.

Rozpoznanie różnicowe obejmuje także inne nowotwory układu chłonnego z małych limfocytów z dominującym w obrazie klinicznym zajęciem szpiku kostnego i krwi obwodowej. Chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*, SLL) charakteryzuje limfocytoza krwi obwodowej poniżej $5 \times 10^9/l$ i immunofenotyp identyczny z CLL, ponadto obecność limfadenopatii i brak cytopenii wtórnych do zajęcia szpiku kostnego. Prolimfocytoza białaczka B-komórkowa (ang. *B-cell prolymphocytic leukemia*, P-BLL) ma podobny przebieg kliniczny do CLL, choć zdecydowanie częściej występuje splenomegalia przy braku limfadenopatii, ale odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej stanowi >55% wartości limfocytozy, a komórki białaczkowe są często CD5- i silnie CD20+.^{2,6}

Różnicowanie CLL z innymi nowotworami wywodzącymi się z linii B na podstawie immunofenotypu komórek białaczkowych przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Rozpoznanie różnicowe CLL na podstawie wybranych cech immunofenotypu komórek białaczkowych.¹

Choroba	CD5	CD10	CD11	CD19	CD20	CD22	CD23	CD25	CD79b	CD103	FMCT
CLL	++	-	-/+	++	+	+/-	++		+/-	-	-/+
B-PLL	-/+	-/+	-/+	++	+++	++	-	-/+	++	-	+
HCL	-	-	++	+++	+++	+++	-	+++	+	+++	+++
Chłoniak z komórek płaszczka	++	-/+	-	++	++	++	-	-	++	-	-
Chłoniak grudkowy	-/+	++	-	++	++	++	-/+	-	++	-	++
Małoglobulinemia Waldenströma	-	-	-/+	++	++	+	-	-/+	+	-	+

- brak ekspresji, -/+ zazwyczaj brak ekspresji, +/- zazwyczaj jest ekspresja, +, ++, +++ różne stopnie ekspresji;
 CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, B-PLL – białaczka prolimfocytowa B-komórkowa, HCL – białaczka włochato-komórkowa

2.5.2 Ocena stopnia zaawansowania CLL

Po ustaleniu rozpoznania CLL należy ustalić stopień zaawansowania choroby, gdyż od tego zależy metoda postępowania klinicznego. Stosowane są klasyfikacje wg Rai lub Binet lub zmodyfikowana klasyfikacja Rai (Tab. 4). Wszystkie klasyfikacje wyróżniają:

- wczesny okres choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A)
- pośredni okres choroby (Rai I-II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B)
- zaawansowany okres choroby (Rai III-IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C).²

Tab. 4. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Rai i Binet.²

Parametr	Stopień zaawansowania
Klasyfikacja Rai	
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l	0
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i limfadenopatia	I
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i spleno-, i/lub hepatomegalia	II
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i hemoglobina < 11 g/dl*	III
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i małopłytkowość < 100 G/l*	IV
Klasyfikacja Binet	
Zajęcie do 2 obszarów tkanki chłonnej**	A
Zajęcie więcej niż 2 obszarów tkanki chłonnej**	B
Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 g/l*	C

Parametr	Stopień zaawansowania
Zmodyfikowana klasyfikacja Rai	
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l	Niskie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia	Pośrednie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i hemoglobina < 11 g/dl, i/lub małopłytkowość (< 100 g/l)*	Wysokie ryzyko
* z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym i/lub zależnych od innych przyczyn, niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową; **jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę	

2.6 CLL wysokiego ryzyka

W literaturze wymieniane są 3 grupy chorych z CLL wysokiego ryzyka:

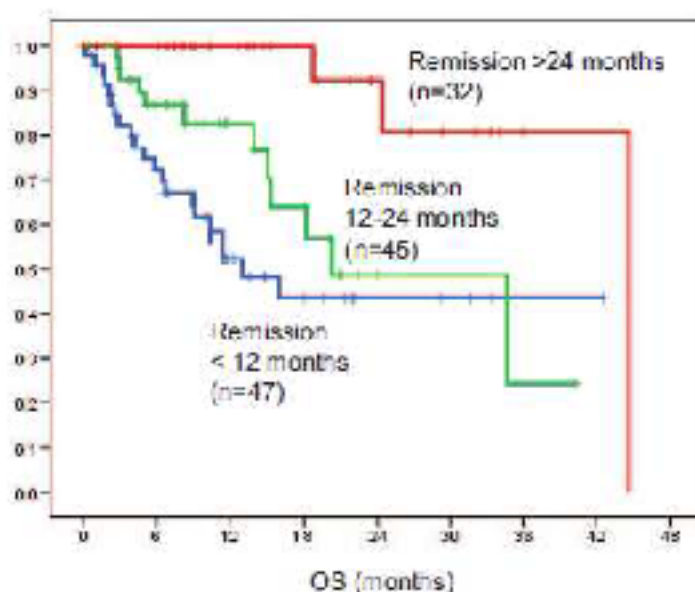
- pacjenci z mutacją TP53 ± del(17p), del(11q) lub chorzy ze złożonym kariotypem (np.: więcej niż 3 aberracje cytogenetyczne);
- pacjenci z krótkim okresem remisji (<24/36 miesięcy);
- pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia (oporność na leczenie).

Pacjenci, spełniający co najmniej jedno z powyższych kryteriów stanowią ok. 10-15% chorych z CLL leczonych I linią (Tab. 5). Zależność OS od PFS na podstawie wyników badania CLL8²¹ przedstawiono na Ryc. 2.

Tab. 5. Częstość występowania czynników świadczących o CLL wysokiego ryzyka wśród pacjentów leczonych terapią I linią.²⁵

Czynnik ryzyka	Częstość występowania (I linia leczenia)	Mediana OS po I linii leczenia (miesiące)
delecja 17p	ok. 5-8%	<24
mutacja TP53	ok. 4-5%	24-36
CLL oporna na fludarabinę	ok. 5%	<24
łącznie	ok. 10-15%	-

Ryc. 2. Krzywe przeżycia całkowitego pacjentów od momentu rozpoczęcia terapii II linią (terapia I linii FCR lub FC) w zależności od czasu trwania remisji po leczeniu I rzutu (PFS < 12 miesięcy – mediana OS 13,1 miesiąca; PFS 12-24 miesięcy – mediana OS 20,3 miesiąca; PFS > 24 miesięcy – mediana OS 44,6 miesiąca).²⁵

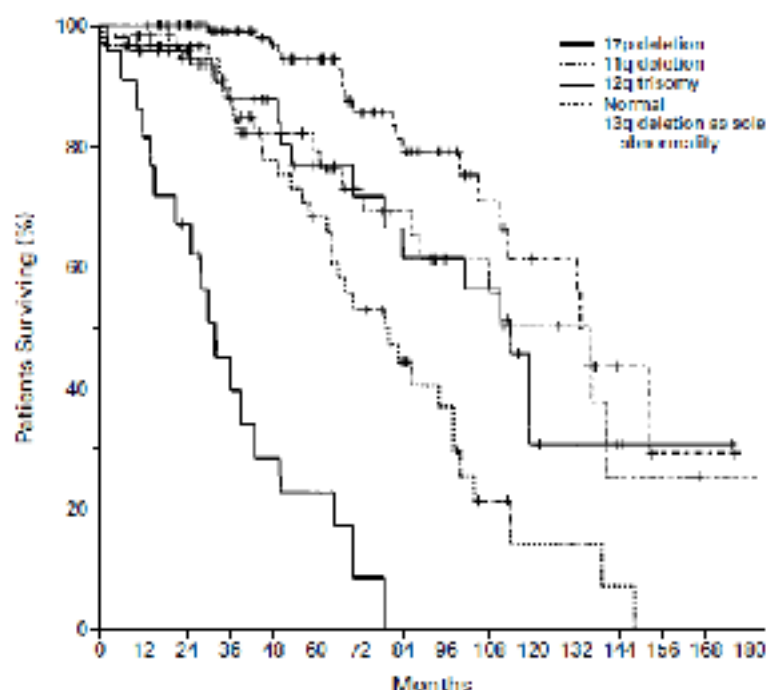


Del(17p), del(11p) i inne mutacje genetyczne uznano za ważne predyktory progresji choroby i przeżycia (Tab. 6).

Tab. 6. Przeżycie pacjentów z CLL w zależności od obecności mutacji genetycznych²²

Nieprawidłowości	Odsetek pacjentów	Mediana czasu trwania przerwy w leczeniu (miesiące)	Mediana OS (miesiące)
Del(17)(p13.1)	7%	9	32
Del(11)(q22.3)	18%	13	79
Trisomia 12	16%	33	114
Del(13)(q14)	55%	49	133
Nie wykryto	18%	92	111

W stosunku do innych aberracji chromosomalnych, del(17p13.1) wiąże się z krótszym czasem do wystąpienia progresji choroby, krótszym czasem trwania odpowiedzi na leczenie, brakiem odpowiedzi na terapię oraz krótszym czasem całkowitego przeżycia.^{22,23} Szacowany czas przeżycia pacjentów z CLL w zależności od typu mutacji genetycznej przedstawiono na Ryc. 3

Ryc. 3. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia wśród pacjentów z CLL w jednej z 5 kategorii genetycznych.²²

No. at Risk

17p deletion	23	18	13	8	5	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
11q deletion	56	53	47	43	33	27	20	15	10	4	2	2	1	0	0	0
12q trisomy	47	44	41	29	24	17	14	13	12	11	4	3	2	1	1	0
Normal	57	51	45	37	30	27	20	17	12	11	6	5	2	2	1	1
13q deletion as sole abnormality	117	117	105	91	80	63	45	35	24	16	12	11	3	1	1	0

Pacjenci z CLL, u których wystąpił nawrót choroby zazwyczaj mają tendencję do akumulowania mutacji genetycznych, zwłaszcza del(17p) i del(11p). Im więcej nawrotów doświadczą pacjenci, tym bardziej oporni stają się na leczenie.²⁴ Częstość występowania mutacji del(17p) jest wyższa u pacjentów leczonych niż u pacjentów wcześniej nieleczonych. Odsetek pacjentów z mutacją del(17p) zwiększa się wraz z przebiegiem choroby i u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL wynosi od 30 do 50%.²⁵

2.7 Leczenie

Podstawowym wskazaniem do rozpoczęcia terapii CLL jest stopień zaawansowania choroby oceniany według skali Rai'a lub Bineta. U chorych z nowo rozpoznaną CLL we wczesnych stadiach (Rai 0 i Binet A), bez cech progresji choroby, nie należy rozpoczynać leczenia. Takich pacjentów należy pozostawić w obserwacji do czasu progresji. Chorzy w pośrednim okresie zaawansowania, czyli I i II wg Rai'a lub B wg Bineta, wymagają ścisłego monitorowania określonych parametrów białaczki i podania leczenia w przypadku cech jej aktywności i/lub progresji. Natomiast pacjenci z CLL w zaawansowanym okresie choroby (okres III i/lub IV wg Rai'a lub C wg Bineta) wymagają zastosowania leczenia

przeciwbiałaczkowego. Jeśli cytopenia spowodowana jest tylko obecnością autoprzeciwciał, wskazane jest leczenie immunosupresyjne. W ocenie stopnia aktywności CLL należy stosować kryteria IWCLL (Tab. 7).¹⁷

Tab. 7. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wg *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)*.²

Postępująca niewydolność szpiku objawiająca się pojawieniem lub nasileniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości
Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebr owego) lub postępująca, lub objawowa splenomegalia
Masywna (największy wymiar > 10 cm) lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia
Postępująca limfocytoza definiowana jako wzrost powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytów < 6 miesięcy, który występując jako wyjątkowa nieprawidłowość przy wyjściowej wartości limfocytów < 30 × 10 ⁹ /l, nie powinien być traktowany jako kryterium rozpoczęcia leczenia
Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub małopłytkowość odporne na kortykosteroidoterapię i inne standardowe leczenie
Objawy ogólne (przynajmniej jeden z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> • gorączka (> 38°C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie bez obecności infekcji, • poty nocne utrzymujące się przez ≥ 1 miesiąc bez obecności infekcji, • chudnięcie, tj. utrata ≥ 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy, • upośledzenie stanu ogólnego w stopniu > 1 wg kryteriów <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i>

2.7.1.1 Leczenie pierwszej linii

Zgodnie z Rekomendacjami dla przewlekłej białaczki limfocytowej przygotowanymi przez Grupę Roboczą PTHiT oraz PALG - CLL w 2014 r.¹⁷ wybór rodzaju terapii I linii zależy przede wszystkim od prawidłowej oceny spodziewanego czasu przeżycia niezależnego od CLL u indywidualnego chorego. Celem leczenia u osób, u których przewidywana długość życia wynosi > 2 lat jest uzyskanie głębokiej remisji, bez minimalnej choroby resztkowej po zastosowaniu w I linii najskuteczniejszej dostępnej terapii. Chorzy nierokujący dłuższego przeżycia (≤ 2 lat) powinni otrzymać leczenie mniej intensywne, a w skrajnych przypadkach jedynie paliatywne i jak najmniej toksyczne.

Podstawowym kryterium decydującym o wyborze schematu I linii u chorych na CLL jest możliwość tolerancji intensywnej chemioterapii. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze rodzaju terapii pierwszej linii, są następujące:

- wiek kalendarzowy i biologiczny,
- stan wydolności fizycznej (skale ECOG, Karnofsky'ego),
- choroby współistniejące (ocena najczęściej wg klasyfikacji CIRS, ang. *Cumulative Illness Rating Scale*),
- stan wydolności ważnych dla życia narządów (z uwzględnieniem oceny klirensu kreatyniny),

- podatność na zakażenia,
- preferencje pacjenta.

Leczenie młodszych chorych bez współistniejących innych chorób

U chorych w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób towarzyszących standardem leczenia jest immunochemioterapia FCR lub CCR. Mniej intensywnym postępowaniem jest stosowanie schematów FC (fludarabina + cyklofosfamid), CC (kladrybina + cyklofosfamid), RF (rytuksymab + fludarabina) lub RC (rytuksymab + kladrybina), których skuteczność jest mniejsza, ale tolerancja lepsza niż FCR lub CCR.

U chorych z del17 lub mutacją p53, oprócz powyższych schematów, należy rozważyć zastosowanie w I linii leczenia opartego na alemtuzumabie, w tym alemtuzumab + analog puryn + cyklofosfamid lub skojarzoną terapię - alemtuzumab + solumedrol, alemtuzumab + chlorambucyl lub alemtuzumab + deksametazon oraz allogeniczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych w pierwszej remisji.

Leczenie chorych starszych z współistniejącymi innymi chorobami

Nie ma jednolitego standardu leczenia dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia według schematów FCR/CCR. Chorym niekwalifikującym się do intensywnego leczenia należy zaproponować monoterapię chlorambucylem, rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem, analog puryn z cyklofosfamidem w zredukowanej dawce z rytuksymabem lub bez niego albo rytuksymab w połączeniu z bendamustyną, monoterapię fludarabiną, kladrybiną, bendamustyną lub rytuksymabem.

Chlorambucyl w monoterapii stosuje się objawowo u ludzi starszych, z współistniejącymi innymi chorobami lub w kolejnych liniach leczenia CLL. Podobne znaczenie mają schematy COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) i CHOP (cyklofosfamid, dokso-rubicyna, winkrystyna, prednizon).

Leczenie chorych z delecją 17p

U chorych z delecją 17p należy rozważyć zastosowanie alemtuzumabu w połączeniu z kortykosteroidami. Alternatywę stanowi zastosowanie schematów FCR/CCR, zwłaszcza u chorych z masywną limfadenopatią. W wybranej grupie chorych (młodszy wiek, dobry stan ogólny, brak istotnych chorób współistniejących) należy rozważyć kwalifikację do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych już w pierwszej remisji choroby.

Ponieważ zalecenia przygotowane przez Grupę Roboczą PTHiToraz PALG - CLL ukazały się przed rejestracją ibrutinibu i idelalisibu zaznaczono w nich jedynie, że w tej grupie chorych ibrutinib i idelalisib mogą być również wkrótce najlepszą opcją terapeutyczną.

2.7.1.2 Leczenie chorych opornych na terapię pierwszej linii i w nawrocie

Wskazania do rozpoczęcia terapii drugą i kolejnymi liniami leczenia są takie same jak dla leczenia pierwszej linii. W leczeniu drugiego rzutu decyzja terapeutyczna zależy od czasu trwania remisji i stanu ogólnego chorego.

Leczenie pierwszej linii może być powtórzone, jeśli czas trwania remisji przekracza 12-24 miesięcy w przypadku chemioterapii i 24-36 miesięcy w przypadku immunochemioterapii. U tych chorych wskazane jest podanie schematu FCR, szczególnie jeżeli nie otrzymali go w I linii.

W przypadku wcześniejszego nawrotu lub odpornej postaci CLL (określonej jako wczesny nawrót w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) należy zastosować inne leczenie niż w I linii. Terapia zawierająca rytuksymab powinna być rozważona u chorych, którzy nie otrzymali wcześniej tego leku. U chorych z delecją 17p lub mutacją p53, pierwotnie opornych lub z nawrotem <24 miesięcy od uzyskania odpowiedzi na fludarabinę należy rozważyć zastosowanie schematu opartego na alemtuzumabie lub leków eksperymentalnych w ramach badań klinicznych. U ludzi młodszych z delecją 17p należy rozważyć allogeniczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych.

Dostępными opcjami terapeutycznymi, które można zastosować w kolejnych liniach leczenia CLL są: FCR, FA (fludarabina + alemtuzumab), bendamustyna w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, alemtuzumab w monoterapii, ofatumumab lub rytuksymab w zagęszczonych dawkach w monoterapii lub w połączeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów (metylprednisolon, deksametazon). Z powodu ograniczonej skuteczności istniejących schematów leczenia chorych z oporną CLL należy kwalifikować do badań klinicznych nowych leków. U chorych szczególnie źle rokujących warto rozważyć allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych.

Ponieważ zalecenia przygotowane przez Grupę Roboczą PTHiT oraz PALG - CLL ukazały się przed rejestracją ibrutynibu i idelalisibu, leki te nie są wymieniane jako dostępne opcje terapeutyczne. Jednakże w zaleceniach wspomniano o zbliżającym się wprowadzeniu tych leków do obrotu. Zaznaczono, również że leki te wykazują znaczną skuteczność u wcześniej leczonych chorych, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z rytuksymabem i/lub bendamustyną.

2.7.2 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu określenia aktualnie obowiązujących w Polsce i na świecie zasad postępowania klinicznego w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Odnalezione wyniki wyszukiwania przedstawiono w Tab. 10. Polskie zalecenia terapeutyczne w przewlekłej białaczce limfocytowej opisano szczegółowo w rozdziale 2.7.

Wg wytycznych NCCN z 2015 r.²⁷ lekiem rekomendowanym jako pierwszy w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL jest ibrutynib (Tab. 9). Również najnowsze wytyczne ESMO z 2015 r. rekomendują ibrutynib jako jedną z opcji terapeutycznych w przypadku nawrotu choroby lub braku odpowiedzi na terapię I linii, natomiast wytyczne BCSH z 2015 r. zalecają terapię ibrutynibem w przypadku nawrotu choroby u pacjentów spełniających określone kryteria (Tab. 8). Ponadto ibrutynib rekomendowany jest przez

ESMO, BCSH i NCCN jako terapia I linii w grupie pacjentów z mutacją/delecją TP53 (Tab. 10).

Tab. B. Kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia ibrutinibem zgodnie wytycznymi BCSH²⁸ (kryteria włączenia do badania Byrd 2014).

Co najmniej jedna wcześniejsza terapia nakierowana na CLL/SLL oraz brak możliwości zastosowania pierwszy lub kolejny raz schematu leczenia zawierającego analogii puryn poprzez spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów:

- brak odpowiedzi na leczenie (stabilna choroba lub progresja choroby w trakcie terapii) lub okres bez progresji choroby krótszy niż 3 lata po leczeniu schematem zawierającym analogii puryn lub co najmniej 2 cyklami chemioterapii zawierającej przeciwciała anti-CD20;
- wiek ≥ 70 lat, lub ≥ 65 lat w przypadku występowania chorób współistniejących (CRS ≥ 6 lub klirens kreatyniny < 70 ml/min), które mogłyby narazić pacjenta na nieakceptowalne ryzyko toksyczności związanej z leczeniem analogami puryn, pod warunkiem że pacjent otrzymał wcześniej co najmniej jedną terapię składającą się z co najmniej 2 cykli leczenia schematem chemioterapii zawierającym przeciwciała anti CD-20 i lek alkilujący lub analog puryny;
- przebyta autoimmunologiczna niedokrwistość związana z analogiem puryny lub autoimmunologiczna małopłytkowość;
- wynik hybrydyzacji fluorescencyjnej wskazujący na występowanie del17p w przypadku $\geq 20\%$ komórek, również w połączeniu z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi, pod warunkiem że pacjent otrzymał co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Tab. 9. Sugerowane schematy leczenia w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL w zależności od występowania lub braku zaburzeń chromosomalnych wg wytycznych NCCN z 2015 roku.²⁷

Obecność/brak zaburzeń chromosomalnych	Chorzy bez del(11q) lub del(17p)		Chorzy z del(17p)	Chorzy z del(11q)	
	Pacjenci w wieku ≥70 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi	Pacjenci w wieku <70 lat bez istotnych chorób współistniejących		Pacjenci w wieku ≥70 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi	Pacjenci w wieku <70 lat bez istotnych chorób współistniejących
Sugerowane schematy leczenia [w kolejności preferowanej]:	<ul style="list-style-type: none"> -Ibrutinib -Idelalizyb ± rytuksymab -Chemioimmunoterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR w mniejszych dawkach ▪ PCR w mniejszych dawkach ▪ Bendamustyna ± rytuksymab ▪ Metylprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab ▪ Rytuksymab + chlorambucyl -Ofatumumab -Obinutuzumab -Lenalidomid + rytuksymab -Alenotuzumab + rytuksymab -Rytuksymab w schemacie dose dense 	<ul style="list-style-type: none"> -Ibrutinib -Idelalizyb ± rytuksymab -Chemioimmunoterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR ▪ PCR ▪ Bendamustyna ± rytuksymab ▪ Fludarabina + alenotuzumab ▪ RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) ▪ DPAR (oksaliplatyne, fludarabina, cytarabina, rytuksymab) -Ofatumumab -Obinutuzumab -Lenalidomid ± rytuksymab -Alenotuzumab ± rytuksymab -Metylprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab 	<ul style="list-style-type: none"> -Ibrutinib -Idelalizyb ± rytuksymab -Metylprednizolon w wysokich dawkach ± rytuksymab -Lenalidomid ± rytuksymab -Alenotuzumab ± rytuksymab -Ofatumumab -DPAR 	<ul style="list-style-type: none"> -Ibrutinib -Idelalizyb ± rytuksymab -Chemioimmunoterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR w mniejszych dawkach ▪ PCR w mniejszych dawkach ▪ Bendamustyna ± rytuksymab ▪ Metylprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab ▪ Rytuksymab + chlorambucyl -Ofatumumab -Obinutuzumab -Lenalidomid ± rytuksymab -Alenotuzumab ± rytuksymab -Rytuksymab w schemacie dose dense 	<ul style="list-style-type: none"> -Ibrutinib -Idelalizyb ± rytuksymab -Chemioimmunoterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR ▪ PCR ▪ Bendamustyna ± rytuksymab ▪ Fludarabina + alenotuzumab ▪ DPAR (oksaliplatyne, fludarabina, cytarabina, rytuksymab) -Ofatumumab -Obinutuzumab -Lenalidomid ± rytuksymab -Alenotuzumab ± rytuksymab -Metylprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab

Tab. 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje
Grupa Robocza PTHiT oraz PALG – CLL (Polska) 2014 ¹⁷	<p>Terapia I linii</p> <p><u>Leczenie młodszych chorych bez współistniejących innych chorób</u></p> <p>U chorych w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób towarzyszących standardem leczenia jest immunochemioterapia FCR lub CCR. Mniej intensywnym postępowaniem jest stosowanie schematów FC (fludarabina + cyklofosfamid), CC (kladrybina + cyklofosfamid), RF (rytuksymab + fludarabina) lub RC (rytuksymab + kladrybina), których skuteczność jest mniejsza, ale tolerancja lepsza niż FCR lub CCR. U chorych z del17 lub mutacją p53, należy również rozważyć zastosowanie w I linii leczenia opartego na alemtuzumabie, w tym alemtuzumab + analog puryn + cyklofosfamid lub skojarzoną terapię – alemtuzumab + solumedrol, alemtuzumab + chlorambucyl lub alemtuzumab + deksametazon oraz allo-HSCT w pierwszej remisji.</p> <p><u>Leczenie chorych starszych z współistniejącymi innymi chorobami</u></p> <p>Chorym niekwalifikującym się do intensywnego leczenia należy zaproponować monoterapię chlorambucylem, rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem, analog puryn z cyklofosfamidem w zredukowanej dawce z rytuksymabem lub bez niego albo rytuksymab w połączeniu z bendamustyną, monoterapię fludarabiną, kladrybiną, bendamustyną lub rytuksymabem.</p> <p>Chlorambucyl w monoterapii stosuje się objawowo u ludzi starszych, z współistniejącymi innymi chorobami lub w kolejnych liniach leczenia CLL. Podobne znaczenie mają schematy COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) i CHOP (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon).</p> <p><u>Leczenie chorych z delecją 17p</u></p> <p>Należy rozważyć zastosowanie alemtuzumabu w połączeniu z kortykosteroidami. Alternatywę stanowi zastosowanie schematów FCR/CCR, zwłaszcza u chorych z maszyną limfadenopatią. U osób młodszych, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących należy rozważyć kwalifikację do allo-HSCT już w pierwszej remisji choroby.</p> <p>Chorzy oporni na terapię pierwszej linii i w nawrocie</p> <p>Leczenie pierwszej linii może być powtórzone, jeśli czas trwania remisji przekracza 12-24 miesięcy w przypadku chemioterapii i 24-36 miesięcy w przypadku immunochemioterapii. U tych chorych wskazane jest podanie schematu FCR, szczególnie jeżeli nie otrzymali go w I linii. W przypadku wcześniejszego nawrotu lub opornej postaci CLL (określonej jako wczesny nawrót w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) należy zastosować inne leczenie niż w I linii.</p> <p>Dostępными opcjami terapeutycznymi, które można zastosować w kolejnych liniach leczenia CLL są: FCR, FA (fludarabina + alemtuzumab), bendamustyna w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, alemtuzumab w monoterapii, ofatumumab lub rytuksymab w zęszczonych dawkach w monoterapii lub w połączeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów (metylprednizolon, deksametazon). Z powodu ograniczonej skuteczności istniejących schematów leczenia chorych z oporną CLL należy kwalifikować do badań klinicznych nowych leków. U chorych szczególnie źle rokujących warto rozważyć allo-HSCT.</p> <p>Ponieważ rekomendacje przygotowane przez Grupę Roboczą PTHiT oraz PALG – CLL ukazały się przed rejestracją ibrutinibu i idelalisibu, leki te nie znalazły się w wytycznych, jednak potwierdzono ich skuteczność u wcześniej leczonych chorych. Zaznaczono również, że w grupie chorych z del17p ibrutinib i idelalisib mogą być wkrótce najlepszą opcją terapeutyczną.</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje
PTOK (Polska) 2013 ²	<p>W przypadku niespełnienia kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowany ch przez IWCLL, chory może pozostać jedynie w obserwacji.</p> <p>I linia leczenia: FCR (fludarybina, cyklofosfamid, rytuksymab), a w przypadku gdy wiek/stan ogólny chorego/choroby towarzyszące nie pozwalają na zastosowanie FCR w pełnych dawkach zalecane jest podawanie chlorambucylu, zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR lub FC, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii lub ograniczenie leczenia do terapii objawowej.</p> <p>W przypadku stabilizacji choroby lub szybkiej progresji po schemacie FCR i pacjentów z obecnością del 17p rekomenduje się alemtuzumab w połączeniu z wysokimi dawkami glikokortykosteroidów (metyloprednizolon lub deksametazon) podawanych w pulsach.</p> <p>W przypadku chorych wysokiego ryzyka <55 r.ż., w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób towarzyszących należy rozważyć zastosowanie konsolidującego leczenia za pomocą allo-HSCT (preferowana procedura allo-HSCT z wykorzystaniem zredukowanej intensywności mieloablacji, RIC).</p> <p>U chorych wysokiego ryzyka, przy braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT i w przypadku nawrotu choroby po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od poprzedniego cyklu leczenia można zastosować kolejny raz alemtuzumab. Jeśli wystąpi oporność lub wcześniejszy nawrót bądź progresja CLL, kolejne możliwości leczenia stają się bardzo ograniczone. Należą do nich glikokortykosteroidy stosowane w dużych dawkach pulsacyjnych i terapie eksperymentalne prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych (ofatumumab i ibrutynib).</p> <p>Postępowanie w przypadku SLL nie powinno się różnić od tego, jakie obowiązuje w przypadku CLL. Jedyną różnicą może być rzadki przypadek chłoniaka ograniczony do jednego regionu węzłowego, który może być potencjalnie uleczalny za pomocą radioterapii na zajęte pola (IF-RT, ang. <i>involved field radiotherapy</i>).</p>
ESMO (Europa) 2015 ²⁶	<p><u>Wczesna, stabilna choroba (Binet A lub B bez aktywnej choroby; Rai 0-I i II bez aktywnej choroby)</u></p> <p>standardowym postępowaniem jest obserwacja; badania krwi oraz ocena lekarza powinny odbywać się co 3-12 miesięcy.</p> <p><u>Zaawansowana, aktywna choroba (Binet A, B przy aktywnej chorobie lub C; Rai 0-II przy objawach; Rai III-IV)</u></p> <p>Rozpoczęcie leczenia: leczenie należy rozpocząć wyłącznie u pacjentów z objawową, aktywną chorobą; schemat FCR jest rekomendowany jako I linia leczenia pacjentów w dobrym stanie ogólnym (fizycznie aktywni, bez poważnych problemów z drzewotnych, z prawidłową funkcją nerek) bez delecji/mutacji <i>TP53</i>. Kombinacje oparte na innych analogach puryn takich jak kladrybina lub pentostatyna wykazały podobną aktywność, lecz brak jest pewności czy mogą zastąpić fludarabinę w schemacie FCR. U starszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym można rozważyć również terapię BR.</p> <p>U pacjentów z chorobami współistniejącymi, ale bez delecji/mutacji <i>TP53</i>, standardową terapią jest chlorambucyl w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD-20 (rytuksymabem, ofatumumabem lub obinanutuzumabem).</p> <p>Pacjenci z mutacją/delecją <i>TP53</i> powinni jako terapię I linii otrzymać leczenie nowymi inhibitorami (ibrutynibem; idelalisibem i rytuksymabem). U pacjentów w dobrym stanie ogólnym, którzy odpowiedzieli na leczenie inhibitorem można rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT.</p> <p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL: podczas nawrotu choroby leczenie należy rozpocząć w przypadku pojawienia się objawów CLL; terapia I linii może być ponownie zastosować jeśli nawrót lub progresja choroby wystąpiły co najmniej 24-36 miesięcy po chemioterapii i jeśli nie stwierdzono mutacji/delecji <i>TP53</i>.</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię (linii), należy zmienić wcześniejsze leczenie.</p> <p>Opcjami terapeutycznymi w przypadku opornej/nawrotowej postaci CLL są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonisty BCL2 w monoterapii lub w skojarzeniu w ramach badania klinicznego, • inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutinib, • PI3K inhibitor idelalisyb w skojarzeniu z rytuksymabem, • inne schematy immunochemioterapii należy stosować tylko po wykluczeniu obecności mutacji/delecji TP53. <p>Pacjentom, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie ani progresji choroby po leczeniu inhibitorami kinaz można zaproponować terapię innym inhibitorem kinaz lub antagonistą BCL2 jeśli będą dostępne. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, którzy osiągają drugą remisję po drugim leczeniu inhibitorem powinni być poddani allo-HSCT.</p>
NCCN (USA) 2015 ²⁷	<p><u>CLL (stopień Rai 0-IV):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ w początkowym stadium choroby o niskim ryzyku (Rai 0, Binet A), przy braku objawów, preferowana jest obserwacja pacjentów; ○ pacjenci w stopniu B wg Binet lub pośrednim ryzyku (Rai I-II) mogą otrzymać leczenie jeśli wystąpiły objawy choroby lub stan pacjentów wskazuje na progresję choroby; ○ pacjenci w zaawansowanym stadium choroby lub z CLL wysokiego ryzyka (Binet C, Rai III-IV) zwykle wykazują objawy choroby i wymagają natychmiastowego leczenia. <p>Sugerowane schematy leczenia CLL (w kolejności preferowanej):</p> <p><u>Chorzy bez del(11q) lub del(17p)</u></p> <p><u>Pacjenci w złym stanie z zdrowia oraz z istotnymi chorobami współistniejącymi (brak tolerancji analogów nurvoj)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Obinutuzumab + chlorambucyl ○ Ofatumumab + chlorambucyl ○ Rytuksymab + chlorambucyl ○ Obinutuzumab ○ Rytuksymab ○ Chlorambucyl ○ Kortykosteroidy w pulsach <p><u>Terapia (linii)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥70 lat oraz młodsi z istotnymi chorobami współistniejącymi <ul style="list-style-type: none"> ○ Obinutuzumab + chlorambucyl ○ Ofatumumab + chlorambucyl ○ Rytuksymab + chlorambucyl ○ Bendamustyna (70 mg/m² w cyklu 1 a następnie zwiększenie do 90 mg/m² jeśli dawka jest tolerowana) ± rytuksymab ○ Obinutuzumab ○ Fludarabina + rytuksymab ○ Chlorambucyl ○ Rytuksymab ○ Kladybina

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku <70 lat bez istotnych chorób współistniejących <ul style="list-style-type: none"> ◦ Chemioterapię <ul style="list-style-type: none"> ▪ FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) ▪ FR (fludarabina, rytuksymab) ▪ PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab) ▪ Bendamustyna ± rytuksymab <u>Nawrót choroby lub oporność na leczenie</u> • Pacjenci w wieku ≥70 lat oraz młodsi z istotnymi chorobami współistniejącymi <ul style="list-style-type: none"> ◦ Brutynib ◦ Idelalizyb ± rytuksymab ◦ Chemioterapię <ul style="list-style-type: none"> ▪ FCR w mniejszych dawkach ▪ PCR w mniejszych dawkach ▪ Bendamustyna ± rytuksymab ▪ Metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab ▪ Rytuksymab + chlorambucyl ◦ Ofatumumab ◦ Obinutuzumab ◦ Lenalidomid + rytuksymab ◦ Alectuzumab + rytuksymab ◦ Rytuksymab w schemacie <i>dose dense</i> • Pacjenci w wieku <70 lat bez istotnych chorób współistniejących <ul style="list-style-type: none"> ◦ Brutynib ◦ Idelalizyb ± rytuksymab ◦ Chemioterapię <ul style="list-style-type: none"> ▪ FCR ▪ PCR ▪ Bendamustyna ± rytuksymab ▪ Fludarabina + alectuzumab ▪ RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) ▪ OFAR (oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab) ◦ Ofatumumab ◦ Obinutuzumab ◦ Lenalidomid ± rytuksymab ◦ Alectuzumab ± rytuksymab ◦ Metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab <u>Chorzy z del(17p)</u> <u>Terapia (linii)</u> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Brutynib ◦ Metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab ◦ FCR ◦ FC

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o Obinutuzumab + chlorambucyl o Alectuzumab + rytuksymab <p><u>Nawrót choroby lub oporność na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Ibrutinib o Idelalizyb + rytuksymab o Metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab o Lenalidomid + rytuksymab o Alectuzumab + rytuksymab o Ofatumumab o OFAR <p><u>Chorzy z del(11q)</u></p> <p><u>Terapia [linii]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 70 lat oraz młodsi z istotnymi chorobami współistniejącymi <ul style="list-style-type: none"> o Obinutuzumab + chlorambucyl o Ofatumumab + chlorambucyl o Rytuksymab + chlorambucyl o Bendamustyna (70 mg/m² w cyklu 1 a następnie zwiększenie do 90 mg/m² jeśli dawka jest tolerowana) + rytuksymab o Cyklofosfamid, prednizon + rytuksymab o FCR w mniejszych dawkach o Chlorambucyl o Rytuksymab • Pacjenci w wieku < 70 lat bez istotnych chorób współistniejących <ul style="list-style-type: none"> o Chemioterapię <ul style="list-style-type: none"> ▪ FCR ▪ Bendamustyna + rytuksymab ▪ PCR ▪ Obinutuzumab + chlorambucyl <p><u>Nawrót choroby lub oporność na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 70 lat oraz młodsi z istotnymi chorobami współistniejącymi <ul style="list-style-type: none"> o Ibrutinib o Idelalizyb + rytuksymab o Chemioterapię <ul style="list-style-type: none"> ▪ FCR w mniejszych dawkach ▪ PCR w mniejszych dawkach ▪ Bendamustyna + rytuksymab ▪ Metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab ▪ Rytuksymab + chlorambucyl o Ofatumumab o Obinutuzumab o Lenalidomid + rytuksymab o Alectuzumab + rytuksymab o Rytuksymab w schemacie <i>dose dense</i>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku <70 lat bez istotnych chorób współistniejących <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ibrutynib ◦ Idelalisyb + rytuksymab ◦ Chemioterapię <ul style="list-style-type: none"> ▪ FCR ▪ PCR ▪ Bendamustyna + rytuksymab ▪ Fludarabina + alemtuzumab ▪ OFAR (oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab) ◦ Ofatumumab ◦ Obinutuzumab ◦ Lenalidomid + rytuksymab ◦ Alemtuzumab + rytuksymab ◦ Metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab
BCSH (Wielka Brytania) 2015 ²⁸	<p>Terapia I linii:</p> <p>- we wczesnym stadium choroby, przy braku objawów oraz istotnych cytopenii zalecana jest obserwacja;</p> <p><u>Pacjenci w dobrym stanie ogólnym („fit”) bez zaburzeń funkcji genu TP53:</u></p> <p>- FCR jest rekomendowany jako terapia I linii u wcześniej nieleczonych pacjentów</p> <p>- BR jest akceptowalną alternatywą dla pacjentów w dobrym stanie klinicznym, u których FCR jest przeciwwskazany z powodu niewydolności nerek, mocno zaawansowanego wieku lub preferencji pacjenta</p> <p><u>Pacjenci z gorszym stanie ogólnym („less fit”) bez zaburzeń funkcji genu TP53:</u></p> <p>- chlorambucyl w skojarzeniu z ofatumumabem lub obinutuzumabem jest rekomendowany jako terapia początkowa u wcześniej nieleczonych pacjentów w gorszym stanie ogólnym</p> <p>- chlorambucyl w skojarzeniu z rytuksymabem jest alternatywą w przypadku trudności z dostępem do ofatumumabu lub obinutuzumabu</p> <p><u>Pacjenci w złym stanie ogólnym („frail”):</u></p> <p>- chlorambucyl jest lekiem z wyboru w przypadku pacjentów z złym stanie ogólnym chorujących na CLL, również bendamustyna w monoterapii może być odpowiednim lekiem w przypadku niektórych pacjentów</p> <p><u>Pacjenci z mutacją/delecją TP53:</u></p> <p>- lekami I linii z wyboru w przypadku pacjentów z mutacją/delecją TP53 są: idelalisyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutynib</p> <p>- w przypadku braku dostępu do idelalisybu+ rytuksymab lub ibrutynibu, preferowana jest terapia alemtuzumabem +/- kortykosteroidy</p> <p>Terapia w przypadku nawrotu choroby</p> <p>- terapią z wyboru w przypadku nawrotu CLL jest idelalisyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutynib (w przypadku obu leków pacjenci przed rozpoczęciem leczenia muszą spełnić określone kryteria)</p> <p>- pacjenci z nawrotem CLL, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do leczenia idelalisybem w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutynibem powinni być leczeni chemioterapią +/- rytuksymab, głównie schematem BR lub FCR. Chlorambucyl jest opcją terapeutyczną jeśli potrzebna jest opieka paliatywna.</p>

2.8 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo zróżnicowany. CLL w 1/3 przypadków przebiega w sposób łagodny z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat. U pozostałych osób choroba może przebiegać od początku agresywnie i doprowadzić do zgonu w ciągu 2-3 lat lub po fazie łagodnego przebiegu zakończyć się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach).¹

Pomimo postępów w skuteczności terapii pierwszej linii u chorych na CLL, pacjenci niezmienne doświadczają nawrotów choroby i często nabywają zaburzeń chromosomalnych dużego ryzyka takich jak del(11q22) i del(17p13), które powodują oporność na leczenie.²⁴ Pacjenci, którzy mają zaburzenia genetyczne dużego ryzyka (delecja 17p, mutacja TP53) i/lub u których wystąpiła słaba odpowiedź na chemioimmunoterapię przy standardowym postępowaniu terapeutycznym mają przewidywaną medianę długości życia poniżej 2-3 lat.²⁵ Np.: mediana przeżycia osób chorych na CLL oporną na terapię fludarabiną wynosi poniżej 1 roku.²⁴

U części pacjentów (2-8%), również tych z łagodnym przebiegiem choroby, może nastąpić transformacja CLL w inny, bardziej agresywny nowotwór układu chłonnego, charakteryzujący się często znaczną opornością na chemioterapię.²⁹ Chłoniaki powstałe w wyniku transformacji to najczęściej chłoniaki o typie DLBCL (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*; 80%) i rzadziej B-PLL (ang. *B-cell prolymphocytic leukemia*) lub HL (ang. *Hodgkin lymphoma*). Mediana czasu przeżycia takich pacjentów wynosi około 8 miesięcy.¹

Pacjenci z CLL mają również zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych w porównaniu z populacją generalną.²⁹ W różnych badaniach notowano 2-7-krotnie większą częstość ich występowania niż w populacji kontrolnej. Do najczęściej obserwowanych należą rak skóry, płuca i czerniak złośliwy.²

Przebieg CLL można przewidywać na podstawie stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania wg klasyfikacji Rai lub klasyfikacji Binet (Tab. 12) oraz innych czynników rokowniczych (Tab. 11).¹

Tab. 11. Czynniki rokownicze w przewlekłej białaczce limfocytowej.¹

Czynniki	Korzystny	Niekorzystny
Klasyczne		
Okres kliniczny		
Binet	A	B, C
Rai	0	I, II, III, IV
Nacieczenie szpiku kostnego		
trepanobiopsja	typ grudkowy lub śródmiąższowy	typ rozlany
biopsja aspiracyjna	<80% limfocytów	>80% limfocytów
Leukocytoza	<50 000/ μ l	>50 000/ μ l
Prolimfocyty we krwi	<10%	>10%
Czas podwojenia liczby limfocytów	<12 mies.	>12 mies.
Nowe		
Markery surowicze*	prawidłowe	zwiększone
Obraz cytogenetyczny	prawidłowy izolowana del(13q)	del(11q) del(17p)
Ekspresja CD38	<30%	>30%
IgVa	zmutowany	niezmutowany
Zwiększona ekspresja ZAP-70	<20%	>20%
*LDH, β_2 -mikroglobulina, kinazatyminowa, sCD23 i in.		

Tab. 12. Prognozowane przeżycia pacjentów z CLL na podstawie zaawansowania choroby wg kryteriów Rai i Binet.¹

Stopień zaawansowania	Odsetek chorych w momencie rozpoznania, %*	Mediana przeżycia (lata)
Klasyfikacja Rai		
0	30	12,4
I	25	8,4
II	25	6
III	10	1,5
IV	10	bd
Klasyfikacja Bineta		
A	60	>10
B	30	5
C	10	2

*na podstawie *ANN. Oncol.* 2005;16(supl.1):S0-1

Pięcioletnie przeżycie chorych na CLL, na podstawie danych z amerykańskiej bazy danych SEER z okresu 2004-2010, wynosi 83,5%.³⁰ Pięcioletnie przeżycie różni się w zależności od wieku chorego w momencie rozpoznania CLL (Tab. 13).

Tab. 13. Pięcioletnie przeżycie pacjentów chorych na CLL w latach 2004-2010 w zależności od wieku w momencie diagnozy choroby (USA, SEER Cancer Statistics).³⁰

Wiek w momencie diagnozy	5-letnie przeżycie, %
<45 lat	91,4
45-54 lata	91,8
55-64 lata	88,5
65-74	83,1
75+	67,4

3 INTERWENCJA – Ibrutynib (Imbruvica®)

Ibrutynib (Imbruvica®) dnia 12 lutego 2014 r. został zarejestrowany w USA do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.⁵¹ Na terenie UE ibrutynib został dopuszczony do obrotu 21 października 2014 r., a wskazanie rejestracyjne leku zostało rozszerzone o możliwość stosowania u pacjentów z CLL z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53 leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.⁵²

Poniższy rozdział przygotowano na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Imbruvica®,⁵³

Nazwa międzynarodowa	ibrutynib
Nazwa handlowa	Imbruvica®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01XE27 (Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych)
Postać	kapsułki twarde
Dawka	140 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania	140 mg x 90 kaps. 140 mg x 120 kaps
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	21/10/2014
Podmiot odpowiedzialny	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia

Imbrutynib jest silnym, maćcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib

nib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.

3.1 Wskazania

Ibrutinib (Imbruvica®) jest wskazany do leczenia:

- dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL),
- dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL):
 - o którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub
 - o pacjentów leczonych po raz pierwszy z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii
- dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

3.2 Dawkowanie

W przewlekłej białaczce limfocytowej zalecana dawka ibrutinibu to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Dostosowywanie dawki

Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 140 mg raz na dobę (1 kapsułka) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 oraz zmniejszyć dawkę do 140 mg raz na dobę lub wstrzymać podawanie na okres 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Należy przerwać stosowanie ibrutinibu w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych lub nasilenia stopnia ≥ 3 , toksyczności niehematologicznych, neutropenii stopnia 3 lub większego z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie ibrutinibem w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o jedną kapsułkę (140 mg). W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić lek.

Tab. 14. Zalecane modyfikacje dawki ibrutynibu (Imbruvica®) w terapii CLL.

Wystąpienie toksyczności	CLL modyfikacja dawki po ustąpieniu
Pierwsze	wznówić leczenie w dawce 420 mg na dobę
Drugie	wznówić leczenie w dawce 280 mg na dobę
Trzecie	wznówić leczenie w dawce 140 mg na dobę
Czwarte	odstawić lek ibrutynib

Szczególne grupy

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie i okresowo monitorować stężenie kreatyniny w surowicy. Ibrutynib można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) tylko gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności. Brak danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 280 mg na dobę (dwie kapsułki). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 140 mg na dobę (jedna kapsułka). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności ibrutynibu i w razie potrzeby zastosować się do wytycznych modyfikacji dawki. Nie zaleca się podawania ibrutynibu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

3.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania ibrutinibu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

U pacjentów leczonych ibrutinibem przeciwwskazane jest stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca z wyczażnego.

3.4 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa ibrutinibu określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 420 pacjentów przyjmujących lek w trzech badaniach klinicznych II fazy i jednym randomizowanym badaniu III fazy. Pacjenci leczeni na MCL otrzymali ibrutinib w dawce 560 mg raz na dobę a pacjenci leczeni na CLL i WM otrzymali ibrutinib w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Imbruvica® do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były neutropenia, niedokrwistość, biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenie górnych dróg oddechowych, siniaki, wysypka, nudności i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4 ($\geq 5\%$) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

Z 420 pacjentów leczonych na CLL, MCL lub WM ibrutinibem, 4% pacjentów przerwało leczenie głównie z powodu działań niepożądanych. Obejmowały one zakażenia i krwaki podtwardówkowe. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 7% pacjentów.

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych ibrutinibu.

Tab. 15. Częstość występowania działań niepożądanych leku (ADR) u pacjentów z MCL, CLL lub WM leczonych ibrutinibem (N=420)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasyżnicze	Zapalenie płuc* Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok* Zakażenie skóry*	Posocznica*	-
Zaburzenie krwi i układu chłonnego	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość	Neutropenia z gorączką Leukocytoza Limfocytoza	Leukostaza

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Odwodnienie Hiperurykemia	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy	-	-
Zaburzenia oka	-	Niewyraźne widzenie	-
Zaburzenia serca	-	Migotanie przedsionków	-
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok* Krwawienie z nosa Siniczenie* Wybroczyny	Krwiak podtwardówkowy	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej* Nużności Zaparcia	Suchość w ustach	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Ból mięśniowo-szkieletowy*	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Obrzęk obwodowy	-	-

*obejmuje wiele terminów działań niepożądanych

3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa

W wyniku wstępnego przeszukiwania bazy MEDLINE odnaleziono 3 badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej; Byrd 2014³⁴, Byrd 2013³⁵ i Farooqui 2015³⁶.

Badanie Byrd 2014 (RESONATE) było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym III fazy przeprowadzonym w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL/SLL. Łącznie w badaniu wzięło udział 392 osób.

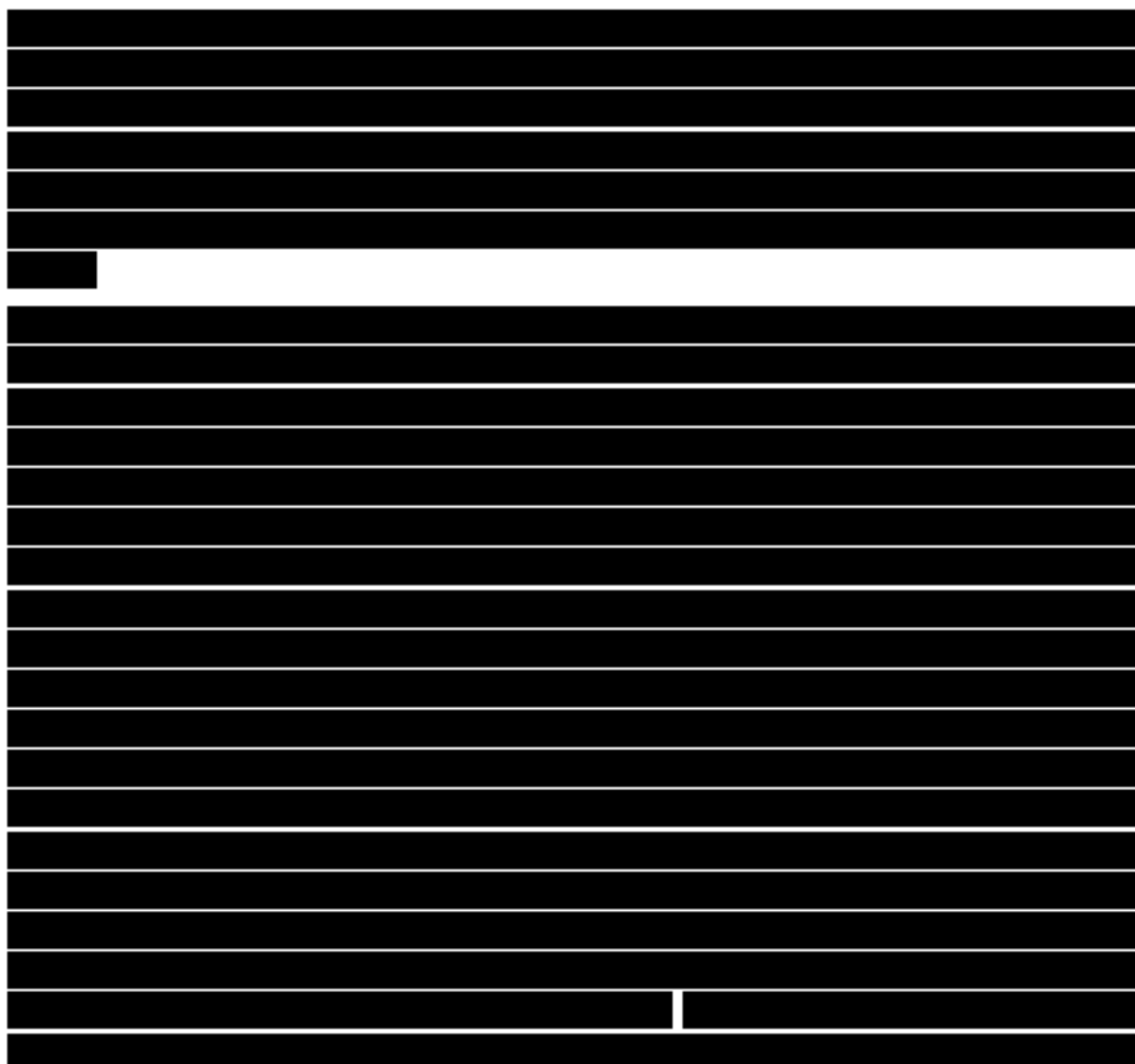
Badanie Byrd 2013 było wielośrodkowym badaniem klinicznym fazy I-IIb. Pacjentów włączano do 3 kohort. Do I i II kohorty kwalifikowano osoby z CLL/SLL po co najmniej

dwóch wcześniejszych terapiach, włączając analogi puryn, natomiast do kohorty III włączano osoby z CLL/SLL wysokiego ryzyka, którzy nie odpowiedzieli na chemioimmunoterapię lub u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia. Łącznie w badaniu wzięło udział 85 osób.

Badanie Farooqui 2015 było badaniem klinicznym II fazy przeprowadzonym w jednym ośrodku. W badaniu wzięli udział pacjenci z wcześniej nieleczoną lub oporną/nawrotową postacią CLL z del(17p13.1) lub mutacją TP53 w przypadku braku delekcji 17p13.1. Do badania zakwalifikowano 51 pacjentów, w tym 16 pacjentów wcześniej leczonych.

Charakterystykę powyższych badań przedstawiono w Tab. 16.

3.6 Program wczesnego dostępu do produktu leczniczego Imbruvica® (NPP) w Polsce



Tab. 16. Badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ibrutinibu (Imbruvica®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania
Byrd 2014	392	oporna lub nawrotowa postać CLL/SLL	ibrutinib (dawka 420 mg/dobę; doustnie), N=195	ofatumumab (dawkowanie: dawka pierwsza 300 mg, dawki 2.-12. 2000 mg; iniekcje raz na tydzień przez 8 tygodni, następnie co miesiąc przez 4 miesiące; łącznie 12 dawek leku; dożylnie); N=196	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (III fazy) przeprowadzone metodą otwartą; równoległe
Byrd 2013	85	oporna lub nawrotowa postać CLL/SLL (kohorta I i II - pacjenci po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, włączając analogi puryn; kohorta III - pacjenci z CLL/SLL wysokiego ryzyka, którzy nie odpowiedzieli na chemioimmunoterapię lub u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia)	ibrutinib w dawce 420 mg/dobę N=51 (kohorta I i III) i 840 mg/dobę N=34 (kohorta II)	-	wieloośrodkowe, niekontrolowane badanie kliniczne fazy Ib-II
Farooqui 2015	51 (w tym 16 R/R CLL)	wcześniejielieczona CLL oraz oporna/nawrotowa postać CLL z del(17p13.1) lub mutacją TP53 w przypadku braku delecji 17p13.1	ibrutinib w dawce 420 mg/dobę	-	jednoośrodkowe, niekontrolowane badanie kliniczne II fazy

4 KOMPARATORY

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii - inną technologią opcjonalną.⁵⁷ Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).⁵⁸

Proces wyboru komparatorów oparto na opiniach ekspertów zebranych przed i w trakcie Spotkania Ekspertów CLL w dniu 30.10.2014 w Warszawie.⁵⁹ Pytanie dot. komparatorów zostało przedstawione w Tab. 17, zaś udzielone odpowiedzi podsumowane na Ryc. 4. Na ankietę odpowiedziało czterech z sześciu ekspertów uczestniczących w Spotkaniu Ekspertów. Jedynie dwa schematy - BR (bendamustyna, rytuksymab) oraz R-HDMP (rytuksymab, metyloprednizolon w dużych dawkach) - zostały wskazane przez wszystkich czterech Ekspertów, którzy udzielili odpowiedzi. Jeden schemat (RCVP) otrzymał dwa wskazania, a dziewięć zostało wskazanych tylko jeden raz. Zanegowano stosowanie pozostałych schematów. W trakcie spotkania, Ekspertzi potwierdzili wyniki ankiety.

W toku rozważań, jako potencjalny komparator, brany pod uwagę był również schemat FCR, jednak zdaniem wnioskodawcy nie jest to schemat leczenia odpowiedni do zastosowania wśród pacjentów spełniających kryteria zgodne ze wskazaniem refundacyjnym dla ibrutynibu. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną pacjentów kwalifikujących się do leczenia z CLL można w umowny sposób podzielić na dwie zasadnicze grupy: pacjentów w dobrym stanie ogólnym oraz pacjentów w stanie ogólnym uniemożliwiającym intensywne leczenie immunochemioterapią w pierwszej linii. Wśród pacjentów w dobrym stanie ogólnym FCR jest leczeniem z wyboru w pierwszej linii, jako jedna z niewielu opcji terapeutycznych o udowodnionej skuteczności. Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi postępowanie klinicznego (ESMO²⁶, PALG PTHiT¹⁷) w przypadku oporności lub szybkiego nawrotu (rozumianego, jako nawrót w czasie 12-24 miesięcy po chemioterapii oraz 24-36 miesięcy po immunochemioterapii) rekomenduje się zastosowanie innego leczenia niż w pierwszej linii, tym samym FCR nie będzie odpowiednią opcją terapeutyczną wśród pacjentów zgodnie z zapisami programu lekowego i tym samym odpowiednim komparatorem. W drugiej grupie pacjentów, tj. charakteryzujących się złym stanem ogólnym oraz występowaniem istotnych chorób współistniejących w momencie kwalifikacji do leczenia CLL, schemat FCR jest niewskazany do zastosowania w I linii ze względu na swoje toksyczne właściwości. Należy, zatem przyjąć, iż tym bardziej

nie będzie on wskazany wśród pacjentów opornych lub z szybkim nawrotem ze względu na pogarszający się stan ogólny pacjenta w chorobie odpornej lub nawrotowej. Mając na uwadze powyższe wnioskodawca przyjął, iż FCR nie jest odpowiednim komparatorem stosowanym w leczeniu odpornej i nawrotowej CLL, wśród pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji zgodne ze wskazaniem refundacyjnym dla ibrutinibu.

Warto zauważyć, iż ibrutinib w badaniach klinicznych stosowany był wśród pacjentów nie kwalifikujących się do zastosowania FCR, tym samym należy przyjąć, iż ibrutinib po otrzymaniu refundacji nie zastąpi schematu FCR wśród pacjentów, u których schemat ten może zostać powtórzony lub zastosowany po raz pierwszy jako najbardziej adekwatne leczenie uzależnione od ogólnego stanu sprawności pacjenta. Biorąc pod uwagę brak zadawalających opcji terapeutycznych wśród pacjentów z opornością lub szybkim nawrotem należy upatrywać głównie w tej grupie pacjentów populację docelową dla ibrutinibu.

Ostatecznie zdecydowano, że komparatorami w raporcie HTA będą dwa schematy wskazane przez wszystkich Ekspertów, którzy odpowiedzieli na ankietę: BR (bendamustyna, rytuksymab) oraz R-HDMP (rytuksymab, metyloprednizolon w dużych dawkach), a także ofatumumab. Ofatumumab, nie jest refundowany w Polsce w ramach Katalogu Chemioterapii, ale stanowił komparator w jedynym kontrolowanym randomizowanym badaniu klinicznym ibrutinibu w CLL opublikowanym do tej pory. Badanie to może stanowić cenne źródło informacji o skuteczności i bezpieczeństwie ibrutinibu w porównaniu do innych terapii.

Tab. 17 Ankieta dot. komparatorów dla ibrutynibu w CLL, poprzedzająca Spotkanie Ekspertów CLL w dniu 30.10.2014 w Warszawie. Pytanie brzmiało: „Jaki odsetek pacjentów z CLL z subpopulacji odpornej na leczenie lub z wczesnym nawrotem (<24 mies.) po chemioterapii jest leczona następującymi lekami?”

Lek	Subpopulacja RR Wczesny nawrót po chemioimmunoterapii (< 24 mies.)
Bendamustyna	
Bendamustyna + Rituximab (BR)	
Fludarabina + Cyklofosfamid + Rituximab (FCR)	
Kladrybina + Cyklofosfamid + Rituximab (CCR)	
Chlorambucil + Rituximab	
Chlorambucil	
Chlorambucil + Cyklofosfamid	
Ofatumumab	
Alentuzumab	
Fludarabina + Cyklofosfamid (FC)	
Chlorambucil + Ofatumumab	
Rituximab + Cyklofosfamid + Winkrystyna+ Prednizon (RCVP)	
Rituximab + Cyklofosfamid + Doksorubicyna+ Winkrystyna + Prednizon (RCHOP)	
Fludarabina	
Fludarabina + Rituximab	
FCR light	
HDMP + rituximab (wysokie dawki metyloprednizolonu)	
HDMP	
Allo-HSCT	

Inne ...	
----------	--

Ryc. 4 Wyniki ankiety wśród ekspertów: odpowiedzi na pytanie o „Jaki odsetek pacjentów z CLL z subpopulacji odpornej na leczenie lub z wczesnym nawrotem (<24 mies.) po chemioterapii jest leczona następującymi lekami?” Pokazano tylko schematy wskazane co najmniej przez jednego eksperta. Tylko dwa schematy leczenia (BR oraz R-HDMP) zostały wskazane przez wszystkich czterech ekspertów, którzy odpowiedzieli na ankietę poprzedzającą Spotkanie Ekspertów CLL w dniu 30.10.2014 w Warszawie.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Bendamustyna + Rituximab (BR)	■	■	■	■	■	■	■	■
Rituximab + HDMP (R-HDMP)	■	■	■	■	■	■	■	■
Rituximab + Cyklofosfamid + Winkrystyna + Prednizon (RCVP)	■	■	■	■	■	■	■	■
Rituximab + Cyklofosfamid + Winkrystyna + Doksorubicyna + Prednizon (R-CHOP)	■	■	■	■	■	■	■	■
Fludarabina + Cyklofosfamid + Rituximab (FCR)	■	■	■	■	■	■	■	■
Chlorambucil	■	■	■	■	■	■	■	■
HDMP	■	■	■	■	■	■	■	■
Rituximab + Deksametazon + Cytarabina + Cisplatyna (R-DHAP)	■	■	■	■	■	■	■	■
Bendamustyna	■	■	■	■	■	■	■	■
Chlorambucil + Cyklofosfamid	■	■	■	■	■	■	■	■
Alemtuzumab	■	■	■	■	■	■	■	■
Allo-HSCT	■	■	■	■	■	■	■	■

4.1 Ofatumumab (Arzerra®)

Poniższy rozdział przygotowano na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Arzerra.⁴⁰

Nazwa międzynarodowa	Ofatumumab
Nazwa handlowa	Arzerra
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01XC010 (Przeciwciała monoklonalne)
Postać	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Dawka	100 mg
Droga podania	dożylnie
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	3 fiole, 5 ml (20 mg/ml), 5909990764402; 1 fiole, 50 ml (20 mg/ml), 5909990842124
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	19.04.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	16.01.2014 r.
Podmiot odpowiedzialny	Glaxo Group Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Wielka Brytania

Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), wytwarzanym w rekombinowanej mysiej linii komórkowej (NS0). IgG1 wiąże się specyficznie z określonym epitopem, obejmującym zarówno małą jak i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygenu CD20. Wiązanie to indukuje rekrutację i aktywację układu dopełniacza na powierzchni komórki, co prowadzi do cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza i w rezultacie do lizy komórek guza. Ponadto wiązanie ofatumumabu umożliwia rekrutację naturalnych komórek cytotoksycznych (komórek NK) i tym samym indukcję śmierci komórki poprzez mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał.

4.1.1 Wskazania rejestracyjne

Ofatumumab (Arzerra®) jest wskazany do leczenia:

1. uprzednio nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej

(ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z CLL, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną);

2. przewlekłej białaczki limfocytowej odpornej na leczenie.

(ofatumumab wskazany jest w leczeniu pacjentów z CLL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem);

4.1.2 Dawkowanie

Premedykacja

Na 30 minut do 2 godzin przed wykonaniem infuzji ofatumumabu należy zawsze zastosować premedykację, zgodnie z następującymi schematami:

1. uprzednio nieleczona CLL
 - o doustnie paracetamol (acetaminofen) w dawce 1000 mg (lub równoważnej) +
 - o doustnie lub dożylnie leki przeciwhistaminowe (difenhydramina w dawce 50 mg lub cetyryzyna w dawce 10 mg lub dawki równoważnej) +
 - o dożylnie kortykosteroidy (prednizolon w dawce 50 mg lub równoważnej).

Po podaniu pierwszej i drugiej infuzji, jeśli u pacjenta nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, premedykację kortykosteroidem przed kolejnymi infuzjami można przeprowadzić z zastosowaniem mniejszej dawki lub pominąć.

2. CLL oporna na leczenie
 - o doustnie paracetamol (acetaminofen) w dawce 1000 mg (lub równoważnej) +
 - o doustnie lub dożylnie leki przeciwhistaminowe (difenhydramina w dawce 50 mg lub cetyryzyna w dawce 10 mg lub dawki równoważnej) +
 - o dożylnie kortykosteroidy (prednizolon w dawce 50 mg lub równoważnej).

Jeśli po zakończeniu drugiej podawanej co tydzień infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, to od infuzji 3 do 8, lekarz może zmniejszyć dawkę kortykosteroidu. Przed dziewiątą infuzją (pierwsza infuzja wykonywana co miesiąc), pacjenci powinni przyjąć premedykację z zastosowaniem pełnych dawek wymienionych powyżej. Jeśli po zakończeniu dziewiątej infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, dla kolejnych infuzji lekarz może zmniejszyć dawkę do dawki równoważnej 50 mg prednizolonu.

Dawkowanie

1. uprzednio nieleczona CLL

Zalecana dawka i schemat leczenia to 300 mg w dniu 1, następnie 1000 mg tydzień później w dniu 8. (cykl 1), następnie 1000 mg w dniu 1. kolejnych cykli, przez minimum 3 cykle, do uzyskania najlepszej odpowiedzi lub maksymalnie przez 12 cykli (co 28 dni).

Najlepsza odpowiedź to odpowiedź kliniczna, która nie uległa poprawie po 3 dodatkowych cyklach leczenia.

2. CLL oporna na leczenie

Zalecana dawka to 300 mg w pierwszej infuzji i 2000 mg we wszystkich kolejnych infuzjach. Schemat leczenia obejmuje 8 infuzji podawanych co tydzień, następnie 4-5 tygodni przerwy i 4 kolejne infuzje co miesiąc (tj. co 4 tygodnie).

4.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ofatumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.4 Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa ofatumumabu w CLL (uprzednio nieleczonej i nawrotowej lub odpornej na leczenie) oparty jest na danych z badań klinicznych u 511 pacjentów (patrz punkt 5.1). Dane te obejmują 250 pacjentów leczonych ofatumumabem w monoterapii (u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL) i 261 pacjentów leczonych w skojarzeniu ze środkiem alkilującym (u pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL, którzy nie kwalifikowali się do leczenia fludarabiną).

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych ofatumumabu.

Tab. 1B. Częstość występowania działań niepożądanych leku (ADR) u pacjentów z CLL leczonych ofatumumabem w monoterapii lub w skojarzeniu ze środkiem alkilującym.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych	Posocznica, w tym posocznica neutropeniczna i wstrząs septyczny, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie układu moczowego	-	Zakażenie i reaktywacja zakażenia HBV
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość	Gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, leukopenia	Agranulocytoza, zaburzenia krzepnięcia, aplazja czerwono krwinkowa, limfopenia	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Reakcje rzekomo-anafilaktyczne*, nadwrażliwość*	Wstrząs anafilaktyczny*	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	Zespół rozpadu guza	-
Zaburzenia serca	-	Tachykardia*	Bradykardia*	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Niedociśnienie*, nadciśnienie*	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Skurcz oskrzeli*, hipoksja*, duszność*, dyskomfort w klatce piersiowej*, ból gardła i krtani*, kaszel*, zatkanie nosa*	Obrzęk płuc*	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Biegunka*	Niedrożność jelita cienkiego	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Poczerwienie*, świąd*, zaczerwienienie*	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Ból pleców*	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka*	Zespół uwolnienia cytokin*, dreszcze*, nadmierne pocenie się*, zmęczenie*	-	-

*Zdarzenia te są prawdopodobnie związane z podaniem ofatumumabu w postaci infuzji i zwykle występują po rozpoczęciu infuzji i w ciągu 24 godzin po zakończeniu infuzji

4.2 Schemat BR (bendamustyna, rytuksymab)

4.2.1 Wskazania rejestracyjne

4.2.1.1 Bendamustyna

Zgodnie z ChPL Levact⁴¹ bendamustyna (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) jest wskazana do stosowania w:

- przewlekłej białaczce limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) - leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów w chemioterapii zawierających fludarabinę;
- chłoniakach nieziarniczych o powolnym przebiegu - monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab;
- szpiczaku mnogim (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

4.2.1.2 Rytuksymab

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego MabThera⁴² rytuksymab (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

- Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)
 - o w skojarzeniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową oraz chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.
- Chłoniaki nieziarnicze (NHL)
 - o w skojarzeniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania;
 - o w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne;
 - o w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii;
 - o u chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

- Reumatoidalne zapalenie stawów
 - o w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.
- Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń
 - o w skojarzeniu z glikokortykosteroidami do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*, MPA).

4.2.2 Dane kliniczne dla wcześniej leczonych pacjentów z CLL

Wytyczne NCCN wskazują na 1 badanie II fazy, w którym stosowano schemat BR u pacjentów z nawrotową i/lub oporną postacią CLL (Fischer 2011⁴⁵). Ponadto opisane jest trwające badanie III fazy (MaBLE, NCT01056510⁴⁴), w którym komparatorem BR jest chlorambucyl w skojarzeniu z rytuksymabem. W powyższym badaniu oba schematy podawane są jako I lub II linia leczenia pacjentów z CLL, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii z fludarabiną.

4.2.3 Dawkowanie

Leki w schemacie BR w badaniach Fisher 2011 i MaBLE podawano następująco:

- bendamustyna dożylnie w dawce 90 mg/m² (I linia leczenia) lub 70 mg/m² (II linia leczenia) w 1. i 2. dniu cyklu (cykl trwa 4 tygodnie);
- rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m² w dniu 0. pierwszego cyklu oraz w dawce 500 mg/m² w dniu 1. kolejnych cykli (w badaniu MaBLE rytuksymab podawano za każdym razem w 1. dniu cyklu).

Leczenie schematem BR trwa przez 6 cykli.

Powyższy sposób dawkowania potwierdzili eksperci podczas przeprowadzonego panelu ekspertów.⁴⁵ Zgodnie z opinią ekspertów średnia liczba cykli wynosi 4.

4.2.4 Działania niepożądane

W badaniu Fisher 2011 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 i 4 były zdarzenia związane z toksycznością hematologiczną (50% pacjentów) oraz infekcje (13% pacjentów; wszystkie stopnia 3).

4.3 R+HDMP (rytuksymab, metyloprednizolon w wysokich dawkach)

4.3.1 Wskazania rejestracyjne

4.3.1.1 Rytuksymab

Zarejestrowane wskazania kliniczne rytuksymabu opisano w 4.2.1.2.

4.3.1.2 Metyloprednizolon

Zgodnie z ChPL Meprelon⁴⁶ metyloprednizolon (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji) jest wskazany do stosowania w:

- ostrych stanach zagrożenie życia takich jak wstrząs anafilaktyczny (po pierwszym wstrzyknięciu adrenaliny);
- obrzęku mózgu (jedynie w przypadku objawów ciśnienia śródczaszkowego potwierdzonych w tomografii komputerowej) spowodowanym przez guz mózgu, zabiegi neurochirurgiczne, ropień mózgu, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- utrzymującym się płuc wstrząsowym (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, ang. *Adult Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) po fazie ostrej;
- ciężkim ostrym ataku astmy;
- zespole Waterhouse'a i Friderichsena;
- przetomach immunologicznych po przeszczepieniu narządu;
- toksycznym obrzęku płuc spowodowanym inhalacją gazu drażniącego.

W tych wskazaniach Meprelon jest stosowany w połączeniu z odpowiednim leczeniem podstawowym (np. uzupełnienie objętości płynów, leczenie zaburzeń sercowo-naczyniowych, podawanie antybiotyków, leczenie bólu itp.). W terapii zespołu Waterhouse'a i Friderichsena wskazane jest równoczesne podawanie mineralokortykosteroidów.

4.3.2 Dane kliniczne dla wcześniej leczonych pacjentów z CLL

Wytyczne NCCN wskazują na 3 badania (serie przypadków), w których przedstawiono wyniki stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z prednizolonem w wysokich dawkach u pacjentów z oporną postacią CLL (Bowden 2007⁴⁷, Castro 2008⁴⁸, Dungarwalla 2008⁴⁹).

4.3.3 Dawkowanie

Leki w schemacie R+HDMP w badaniu Bowden 2007 podawano następująco:

- metyloprednizolon dożylnie w dawce 1 g/m² w dniach 1-5. cyklu (cykl trwa 4 tygodnie)
- rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m² w dniach 1, 8., 15., 22 cyklu.

W badaniu Castro 2008 rytuksymab był stosowany częściej w cyklu pierwszym i w takich samych odstępach w cyklu 2. i 3., natomiast w badaniu Dungarwalla 2008 rytuksy-

mab podawano tylko pierwszego dnia każdego z cykli. W badaniach Bowden 2007 i Castro 2008 maksymalna liczba cykli wyniosła 3.

Powyższy sposób dawkowania potwierdzili eksperci podczas przeprowadzonego panelu ekspertów.⁴⁵ Zgodnie z opinią ekspertów średnia liczba cykli wynosi 4.

4.3.4 Działania niepożądane

Stosowanie schematu R+HDMP w badaniach Bowden 2007, Dungarwalla 2008 wiązało się z infekcjami u ok. 30% pacjentów, w tym również oportunistycznymi zakażeniami grzybicznymi.

5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.²⁸ Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- całkowite przeżycie (OS)
- czas przeżycia bez progresji (PFS)
- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)
 - o całkowita odpowiedź (CR)
 - o częściowa odpowiedź (PR)
- stabilizacja choroby (SD)
- progresja choroby (PD)

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

6 REKOMENDACJE

Ibrutynib (Imbruvica®) nie był do tej pory oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Rekomendacje AOTMiT w sprawie finansowania innych leków w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej przedstawiono w Tab. 20.

Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania ibrutynibu (Imbruvica®) przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®).

Agencja HTA/ organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
PBAC ²⁰	lipiec 2015	<p>PBAC nie rekomenduje finansowania ibrutynibu we wskazaniu nawrotowa lub oporna postać CLL i SLL. Zdaniem PBAC nie zdefiniowano odpowiednio populacji docelowej dla ibrutynibu oraz miejsca leku w praktyce klinicznej, ponadto nie można ilościowo oszacować przewagi klinicznej w porównaniu z innymi terapiami, również efektywność-kosztowa i skutki finansowe były nie do zaakceptowania oraz nieakceptowalnie wysokie.</p> <p>Wnioskowano o finansowanie ibrutynibu w leczeniu pacjentów z nawrotową lub oporną postacią CLL lub SLL, u których nie można zastosować po raz pierwszy lub ponownie terapii analogami puryn.</p> <p>W odpowiedzi na wniosek PBAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwraca uwagę, że wskazanie rejestracyjne ibrutynibu nie zawęża stosowania leku do pacjentów, u których nie można zastosować ponownego leczenia analogami puryn, a ponadto rejestracja ibrutynibu zezwala na stosowanie leku w pierwszej linii u pacjentów z CLL z delecją 17p i u chorych na MCL, • uważa, że ibrutynib jest skuteczną terapią, ale trudne jest ilościowe oszacowanie przewagi leku nad terapiami, które ibrutynib zastąpi w Australii, ponadto przewaga kliniczna ibrutynibu może być mniejsza niż przedstawiona w dokumentach dołączonych do wniosku, • uważa, że terapii ibrutynibem nie można uznać za kosztowo-efektywną uwzględniając cenę zaproponowaną przez producenta.

Agencja HTA/ organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
TLV (Szwecja) ²⁴	12 czerwiec 2015	<p>Ibrutinib został objęty refundacją w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniejszą terapię lub w populacji pacjentów z nieprawidłowościami chromosomalnymi (delecją 17p lub mutacją genu <i>TP53</i>).</p> <p>Skuteczność kliniczna</p> <p>Na podstawie bezpośredniego porównania wykazano przewagę ibrutinibu nad ofatumumabem pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby oraz całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Przeprowadzone porównanie pośrednie ibrutinibu z idelalisibem w skojarzeniu z rytuksymabem (IR) wykazało:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby podczas terapii ibrutinibem; dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16 miesięcy mediana PFS dla ibrutinibu nie została osiągnięta; dla mediany okresu obserwacji 13 miesięcy, mediana PFS dla IR wyniosła 19,4 miesiąca; • współczynnik PFS w 18. miesiącu obserwacji wyniósł 77% w grupie ibrutinibu i 57% w grupie IR; w subpopulacji pacjentów z del17p podczas terapii ibrutinibem PFS wyniósł 28,1 miesiąca a podczas terapii IR wyniósł 16,6 miesiąca; • wskaźnik odpowiedzi na leczenie podczas 16 miesięcy obserwacji (mediana) wyniósł 90% dla ibrutinibu, a dla IR 77% podczas krótszego okresu obserwacji (mediana 13 miesięcy); • z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało 4% pacjentów leczonych ibrutinibem przez 8,6 miesiąca (mediana) oraz 8% pacjentów leczonych IR przez 3,8 miesiąca (mediana); • w 12. miesiącu obserwacji całkowite przeżycia wyniosło 90% w grupie ibrutinibu oraz 92% w grupie IR. <p>Efektywność kosztowa</p> <p>Ofatumumab i bendamustyna nie są objęte finansowaniem w analizowanych wskazaniach ibrutinibu. Idelalisib w skojarzeniu z rytuksymabem (IR) jest refundowany od stycznia 2015 r. we wnioskowanej populacji pacjentów z CLL. Dlatego też efektywność kosztowa ibrutinibu została oceniona względem terapii idelalisibem w skojarzeniu z rytuksymabem. Istnieją różnice pomiędzy analizowanymi badaniami ibrutinibu i IR. Niemniej wykazano przewagę ibrutinibu w porównaniu z IR pod względem poprawy przeżycia bez progresji choroby. Różnica między lekami w poprawie całkowitego przeżycia nie jest taka oczywista.</p> <p>Przy założeniu, że przeżycie pacjentów po progresji jest takie samo podczas terapii ibrutinibem i terapii IR koszt za QALY wynosi 830 000 koron. Oszacowanie jest niepewne, choć zdaniem TLV jest to najbardziej prawdopodobny scenariusz.</p>

Agencja HTA/ organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
IQWiG/G-BA (Niemcy) ²²	16 kwietnia 2015	<p>Ibrutinib został objęty finansowaniem w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioterapii. Zgodnie z ustawodawstwem dotyczącym leków siero-cych w Niemczech uznaje się, że ibrutinib wnosi dodatkową korzyść terapeutyczną, co wynika z rejestracji centralnej w tym wskazaniu.</p> <p>Zgodnie z wyliczeniami IQWiG liczba pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię wynosi 2000-7500 osób, natomiast liczba pacjentów z del17p lub mutacją TP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioterapii wynosi 200-300 osób. Roczny koszt terapii ibrutinibem na jednego pacjenta z CLL oszacowano na ok 96 tys. euro, co jest kwotą akceptowalną wg ustawodawstwa niemieckiego.</p>
CADTH ²³	5 marzec 2015 r.	<p>pERC (<i>pCODR Expert Review Committee</i>) rekomenduje finansowanie ibrutinibu (Imbruvica[®]) pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.</p> <p>Imbruvica[®] powinna być refundowana dla pacjentów chorych na CLL/SLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię i u których nie można zastosować leczenia schematem z fludarabiną pierwszy lub kolejny raz.</p> <p>Stosowanie ibrutinibu wiąże się z korzyścią kliniczną netto wynikającą z poprawy przeżycia bez progresji i rocznego wskaźnika całkowitego przeżycia w porównaniu z ofatumumabem oraz związaną z oczekiwaniami pacjentów co do efektywnego leczenia. Jednakże zaznaczono, że ibrutinib nie może być uznany za lek efektywny kosztowo biorąc pod uwagę zaproponowaną cenę oraz oszacowane inkrementalne współczynniki efektywności kosztów.</p>

Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące technologii alternatywnych.

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecz- niczy	Wskazanie medycz- ne	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 101/2015 z dnia 6 lipca 2015 roku ⁵⁴ Rekomendacja nr 60/2015 z dnia 6 lipca 2015 r. Prezesa AOTMiT ⁵⁵	obinutuzumab	przewlekła białaczka limfocytowa (CD 10: C.91.1)	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml, kod EAN 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.
Stanowisko RP nr 79/2014 z dnia 10 marca 2014 r. ⁵⁶ Rekomendacja nr 70/2014 z dnia 10 marca 2014 r. Prezesa AOTMiT ⁵⁷	dazatynib	rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10 C91.1	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa.
Stanowisko RP nr 40/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. ⁵⁸ Rekomendacja nr 36/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa AOTMiT ⁵⁹	lenalidomid	rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10 C91.1	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C 91.1.

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecz- niczy	Wskazanie medycz- ne	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.⁶²</p> <p>Rekomendacja nr 35/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa AOTM⁶¹</p>	<p>doksorubicyna liposomalna niepegylowana</p>	<p>wskazanie zakwalifikowane do kodu ICD-10 C91.1</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1.</p>
<p>Stanowisko RP 37/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.⁶²</p> <p>Rekomendacja nr 31/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa AOTM⁶³</p>	<p>gemcytabina</p>	<p>rozpoznania określone kodami ICD-10: C32.9, C54.8, C64, C65, C69.9, C69, C91.1</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C32.9, C69, C69.9, C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C64, C65, C54.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C32.9, C91.1 oraz C69.9.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C54.8, C64, C65 oraz C69, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z treosulfanem w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecz- niczy	Wskazanie medycz- ne	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 35/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.⁶⁶</p> <p>Rekomendacja nr 29/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa AOTM⁶⁶</p>	romiplostim	rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10 C91.1	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Finansowanie leku może być rozważone przy małopłytkowości wiktającej przewlekłą białaczkę.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1.
<p>Stanowisko RP nr 227/2013 z dnia 28 października 2013 r.⁶⁶</p> <p>Rekomendacja nr 151/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa AOTM⁶⁷</p>	imatynib	rozpoznanie hematologiczne zgodne z kodami ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76	<p>Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: D47.1; D72.1.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: D47.1; D72.1.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecz- niczy	Wskazanie medycy- czne	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia RP nr 141/2013 z dnia 20 maja 2013 r. ⁶⁸	bendamustyna	przewlekła białaczka limfocytowa - leczenie (I i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny	<p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją następujących produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Levact, bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiolek po 25 mg, kod EAN 5909990802210; • Levact, bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiolek po 100 mg, kod EAN 5909990802234 <p>we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa - leczenie (I i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny.</p>	-
<p>Stanowisko RP nr 128/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.⁶⁹</p> <p>Rekomendacja nr 118/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa AOTM⁷⁰</p>	bendamustyna	leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)	Rada uważa za zasadne finansowanie leku Levact (bendamustinum hydrochloridum) (kod EAN 5909990802210) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii w oddzielnej grupie limitowej.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej.

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecz- niczy	Wskazanie medyc- zne	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 5/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. ⁷¹ Rekomendacja nr 5/2012 Prezesa AOTM z dnia 23 stycznia 2012 r. ⁷²	ofatumumab	leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem z wykazu świadczeń gwarantowanych	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej podanie ofatumumabu we wskazaniu „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
Stanowisko RK nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. ⁷³ Rekomendacja nr 90/2011 Prezesa AOTM z dnia 19 grudnia 2011 r. ⁷⁴	rytuksymab	leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nie leczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby	Odnosząc się do zlecenia oceny świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nie leczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nie leczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”. Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.
Stanowisko RK nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. ⁷⁵ Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa AOTM z dnia 11 kwietnia 2011 r. ⁷⁶	bendamustyna	leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jakoś świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w omawianym wskazaniu.

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecz- niczy	Wskazanie medycz- ne	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK nr 13/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.⁷⁷</p> <p>Rekomendacja nr 8/2011 Prezesa AOTM z dnia 28 lutego 2011 r.⁷⁸</p>	<p>alemtuzumab</p>	<p>Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, poprzez utworzenie programu zdrowotnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej odpornej na leczenie.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju.</p> <p>Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecz- niczy	Wskazanie medycz- ne	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011 r. ¹⁹	fludarabina	leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Fludara Oral (fludarabini prospkas), wydawanego bezpłatnie, we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (z wyłączeniem monoterapii) • oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu. 	-

7 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r.⁹⁰ ibrutynib (Imbruvica®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

Lekami refundowanymi we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (CLL; ICD-10 C91.1) zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia⁹⁰ są: asparaginaza, bendamustyna, bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, interferon alfa-2b, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, winblastyna i winkrystyna (Tab. 21).

Refundowanie bendamustyny zawężone jest do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w przypadku:

- a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) - leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę,
- b) przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny.

Liczbę osób korzystających z leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej substancjami czynnymi refundowanymi w ramach katalogu chemioterapii w latach 2011-2013 oraz wartość refundacji tych leków przedstawiono w Tab. 22.

W leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej NFZ w latach 2011-2013 finansowało również inne substancje czynne w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej. W Tab. 23 zestawiono liczbę zgód, liczbę PESELi oraz wartość refundacji substancji czynnych stosowanych w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2011-2013.

Tab. Z1. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej – Obwieszczenie MZ,⁸⁰

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Asparaginazyna	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiolssubs	59099909 45528	1001.0, Asparaginazyna	1933,2	2029,86	2029,86	C.1.	bezpłatne	0
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiolssubs	59099909 45429	1001.0, Asparaginazyna	1393,2	1462,86	1462,86	C.1.	bezpłatne	0
Eleoracycyni sulphas	Eleoramedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiola 10 ml	59099909 46983	1003.0, Eleoracycinum	972	102,06	102,06	C.3.	bezpłatne	0
Bendamustyna hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	5 fiol a 25 mg	59099911 98145	1115.0, Bendamustyna	972	1020,6	1020,6	C.67.	bezpłatne	0
		5 fiol a 100 mg	59099911 98183		3888	4082,4	4082,4			
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	5 fiolpa 100 mg	59099912 02415	1115.0, Bendamustyna	3402	3572,1	3572,1	C.67.		
		5 fiolpa 25 mg	59099912 02439		849,96	892,46	892,46			

brutynab (Imbruvica®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD- 10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]																																																							
	Levact, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol w 25 mg	59099908 02210	1115.0, Benda- mustyjna	1563,53	1641,71	393,03	C.67.	bezpłatne	0																																																							
		5 fiol w 100 mg	59099908 02234		6254,11	6566,92	3572,1				Carboplati- num	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 10 mg/ml	1 fiol po 5 ml;	59099908 16156	1005.0, Carbopla- tinuro	18,36	19,28	19,28	C.6.	bezpłatne	0	1 fiol po 15 ml;	59099908 16163	40,5	42,53	42,53	1 fiol po 45 ml;	59099908 16170	102,06	107,16	107,16	1 fiol po 60 ml;	59099908 16187	174,96	183,71	183,71	1 fiol po 100 ml	59099908 16194	260,28	273,29	273,29	Carboplatin - Ebewe, kon- centrat do sporządzenia roztworu do infuzji 50 mg	1 fiola 5 ml	59099904 50015	1005.0, Carbopla- tinuro	21,6	22,68	22,68	C.6.	bezpłatne	0	Carboplatin - Ebewe, kon- centrat do sporządzenia roztworu do infuzji 150 mg	1 fiola 15 ml	59099904 50022	1005.0, Carbopla- tinuro	46,44	48,76	48,76	C.6.	bezpłatne	0	Carboplatin - Ebewe, kon- centrat do sporządzenia roztworu do infuzji 450 mg	1 fiola 45 ml	59099904 50039	1005.0, Carbopla- tinuro
Carboplati- num	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 10 mg/ml	1 fiol po 5 ml;	59099908 16156	1005.0, Carbopla- tinuro	18,36	19,28	19,28	C.6.	bezpłatne	0																																																							
		1 fiol po 15 ml;	59099908 16163		40,5	42,53	42,53																																																										
		1 fiol po 45 ml;	59099908 16170		102,06	107,16	107,16																																																										
		1 fiol po 60 ml;	59099908 16187		174,96	183,71	183,71																																																										
		1 fiol po 100 ml	59099908 16194		260,28	273,29	273,29																																																										
	Carboplatin - Ebewe, kon- centrat do sporządzenia roztworu do infuzji 50 mg	1 fiola 5 ml	59099904 50015	1005.0, Carbopla- tinuro	21,6	22,68	22,68	C.6.	bezpłatne	0																																																							
	Carboplatin - Ebewe, kon- centrat do sporządzenia roztworu do infuzji 150 mg	1 fiola 15 ml	59099904 50022	1005.0, Carbopla- tinuro	46,44	48,76	48,76	C.6.	bezpłatne	0																																																							
	Carboplatin - Ebewe, kon- centrat do sporządzenia roztworu do infuzji 450 mg	1 fiola 45 ml	59099904 50039	1005.0, Carbopla- tinuro	140,4	147,42	147,42	C.6.	bezpłatne	0																																																							

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD- 10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiola 60 ml	59099906 62753	1005.0, Carboplatinuro	187,92	197,32	197,32	C.6.	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiola 100 ml	59099906 62760	1005.0, Carboplatinuro	270	283,5	283,5	C.6.	bezpłatne	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 5 ml	59099907 76726	1005.0, Carboplatinuro	15,66	16,44	16,44	C.6.	bezpłatne	0
		1 fiola 15 ml	59099907 76733		43,2	45,36	45,36			
		1 fiola 45 ml	59099907 76740		109	113,4	113,4			
		1 fiola 60 ml	59099908 51058		167,56	175,94	175,94			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 45 ml	59099907 87371	1005.0, Carboplatinuro	125,7	131,99	131,99	C.6.	bezpłatne	0
		1 fiola 5 ml	59099907 87388		13,96	14,66	14,66			
		1 fiola 15 ml	59099907 87395		41,9	44	44			
		1 fiola 60 ml	59099907 87401		167,61	175,99	175,99			

Brutynab (Imbruvica®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD- 10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatne	0
		1 fiola 15 ml	5909990477425		41,91	44,01	44,01			
		1 fiola 45 ml	5909990477432		102,29	107,4	107,4			
Chlorambucilum	Leukeran, tabl powł, 2 mg	25 tabl	5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	C.8.	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiola 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatne	0
		1 fiola 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	C.11.	bezpłatne	0
		1 fiola 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	C.11.	bezpłatne	0
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909991069698	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	C.11.	bezpłatne	0
		1 fiola 50 ml	5909991069704		42,12	44,23	44,23			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
		1 fiola 50 ml	5909990722631		34,56	36,29	36,29			

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD- 10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiola 100 ml	59099907 22648	1008.0, Cisplati- num	67,5	70,88	70,88	C.11.	bezpłatne	0
		1 fiola 10 ml	59099909 58481		9,03	9,48	9,48			
		1 fiola 50 ml	59099909 58504		42,12	44,23	44,23			
		1 fiola 100 ml	59099909 58535		75,6	79,38	79,38			
	Cisplatinum Accord, kon- centrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol a 10 ml	59099908 38745	1008.0, Cisplati- num	6,48	6,8	6,8	C.11.	bezpłatne	0
		1 fiola 25 ml	59099908 38752		20,52	21,55	21,55			
		1 fiol a 50 ml	59099908 38769		34,56	36,29	36,29			
1 fiol a 100 ml		59099908 94772	64,8		68,04	68,04				
Cadribinum	Biadribin, roztwór do infu- zji, 10 mg	1 fiola 10 ml	59099907 13417	1009.0, Cadribi- num	493,34	518,01	518,01	C.12.	bezpłatne	0
Cyclophos- phamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż	59099902 40814	1010.2, Cyc- lophosphamidum p.a	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatne	0
	Endoxan, proszek do spa- rządzenia roztworu do wstrzyknięcia, 200 mg	1 fiolssubs .	59099902 40913	1010.1, Cyc- lophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatne	0

ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 foliusz	59099902 41019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD- 10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Cytarabinowo	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiola 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinowo	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiola 20 ml	5909990181223	1011.1, Cytarabinowo	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiola 40 ml	5909990624935	1011.1, Cytarabinowo	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiola 5 ml	5909990640188	1011.1, Cytarabinowo	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909991028084	1011.1, Cytarabinowo	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
		1 fiola 5 ml	5909991028091		42,12	44,23	44,23			
		1 fiola 10 ml	5909991028107		84,24	88,45	88,45			
		1 fiola 20 ml	5909991028138		168,48	176,9	176,9			
	Cytasar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	1011.1, Cytarabinowo	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatne	0
	Cytasar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiolssubs. (+ rozp.)	5909990314515	1011.1, Cytarabinowo	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0

Brutynab (Imbruvica®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	Cytasar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiolssubs	59099903 14614	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
	DepoLyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiola 5 ml	59099902 19278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	C.15.	bezpłatne	0
Dacarbazynum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiola 100 mg	59099904 66924	1012.0, Dacarbazynum	196,73	206,57	158,76	C.16.	bezpłatne	0
	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiola 200 mg	59099904 67020	1012.0, Dacarbazynum	310,07	325,57	317,52	C.16.	bezpłatne	0
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol po 100 mg	59099910 29500	1012.0, Dacarbazynum	151,2	158,76	158,76	C.16.	bezpłatne	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol po 1000 mg	59099910 29807	1012.0, Dacarbazynum	151,2	158,76	158,76	C.16.	bezpłatne	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol po 200 mg	59099910 29609	1012.0, Dacarbazynum	302,4	317,52	317,52	C.16.	bezpłatne	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol po 500 mg	59099910 29708	1012.0, Dacarbazynum	75,6	79,38	79,38	C.16.	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD- 10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Doxorubicyna	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicyna	10,93	11,48	8,16	C.20.	bezpłatne	0
		1 fiola 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicyna	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
	Adriblastina R.D., proszki rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 foliaf. (+ rozp. 5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicyna	10,93	11,48	8,16	C.20.	bezpłatne	0
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 foliaf.	5909990235711	1014.1, Doxorubicyna	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiola 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicyna	8,64	9,07	8,16	C.20.	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiola 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicyna	43,2	45,36	40,82	C.20.	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiola 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicyna	86,4	90,72	81,64	C.20.	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiola 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicyna	172,8	181,44	163,28	C.20.	bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicyna	16,09	16,89	8,16	C.20.	bezpłatne	0

Idarubicin (Idarubicin®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
		1 fiola 10 ml	59099908 59443		30,24	31,75	16,33			
		1 fiola 25 ml	59099908 59474		38,88	40,82	40,82			
		1 fiola 75 ml	59099908 59481		103,68	108,86	108,86			
		1 fiola 100 ml	59099908 59535		138,24	145,15	145,15			
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	59099908 51386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	C 20.	bezpłatne	0
		1 fiola 25 ml	59099908 51393		32,4	34,02	34,02			
		1 fiola 100 ml	59099908 51409		135	141,75	141,75			
		1 fiola 10 ml	59099910 30599		17,28	18,14	16,33			
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	59099906 61497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	20,41	C 23.	bezpłatne	0
		1 fiola 10 ml	59099906 61503		64,8	68,04	40,82			
		1 fiola 25 ml	59099906 61527		97,2	102,06	102,06			
		1 fiola 50 ml	59099906 61534		189	198,45	198,45			

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją (wg ICD- 10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
		1 fiola 100 ml	59099906 61541		378	396,9	396,9			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiola 5 ml	59099911 04313	1015.0, Epirubicinuro	35,64	37,42	20,41	C.23.	bezpłatne	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiola 25 ml	59099911 04320	1015.0, Epirubicinuro	180,36	189,38	102,06	C.23.	bezpłatne	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiola 50 ml	59099911 04337	1015.0, Epirubicinuro	361,8	379,89	204,12	C.23.	bezpłatne	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiola 100 ml	59099911 04344	1015.0, Epirubicinuro	723,6	759,78	408,24	C.23.	bezpłatne	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	59099907 96373	1015.0, Epirubicinuro	21,6	22,68	20,41	C.23.	bezpłatne	0
1 fiola 10 ml		59099907 96380	61,56		64,64	40,82				
1 fiola 25 ml		59099907 96397	86,4		90,72	90,72				
1 fiola 100 ml		59099907 96403	345,6		362,88	362,88				
1 fiola 50 ml		59099910 29869	185,76		195,05	195,05				

brutynab (Imbruvica®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD- 10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	59099906 45275	1015.0, Epirubi- cinum	33,67	35,35	20,41	C.23.	bezpłatne	0	
		1 fiola 25 ml	59099906 45299		102,47	107,59	102,06				
		1 fiola 50 ml	59099906 45305		199,15	209,11	204,12				
		1 fiola 100 ml	59099906 45312		370,33	389,37	389,37				
	Farmarubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml (szklana)	59099907 52416	1015.0, Epirubi- cinum	32,4	34,02	20,41	C.23.	bezpłatne	0	
		1 fiola 25 ml	59099907 52515		133,24	145,15	102,06				
	Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncen- trat do sporządzania roz- tworu do infuzji, 50 mg	1 fiola 2,5 ml	59099907 76016	1016.0, Etoposi- dum	12,96	13,61	3,51	C.24.	bezpłatne	0
		Etoposid - Ebewe, koncen- trat do sporządzania roz- tworu do infuzji, 100 mg	1 fiola 5 ml	59099907 76115	1016.0, Etoposi- dum	21,6	22,63	17,01	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncen- trat do sporządzania roz- tworu do infuzji, 200 mg		1 fiola 10 ml	59099907 76214	1016.0, Etoposi- dum	43,2	45,36	34,02	C.24.	bezpłatne	0	
Etoposid - Ebewe, koncen- trat do sporządzania roz- tworu do infuzji, 400 mg		1 fiola 20 ml	59099907 76313	1016.0, Etoposi- dum	86,4	90,72	68,04	C.24.	bezpłatne	0	

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD- 10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01	C.24.	bezpłatne	0
	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909991198121	1016.0, Etoposidum	14,04	14,74	14,74	C.24.	bezpłatne	0
		1 fiola 12,5 ml	5909991198138	1016.0, Etoposidum	35,1	36,86	36,86	C.24.	bezpłatne	0
Fludarabini phosphas	Fludalyn, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol	5909990683567	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	C.25.	bezpłatne	0
	Fludara Oral, tabl powł, 10 mg	15 tabl	5909991183318	1017.2, Fludarabinum p.o	1247,81	1310,2	1310,2	C.25.	bezpłatne	0
		20 tabl	5909991183325		1663,74	1746,93	1746,93			
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiola 2 ml	5909990082377	1017.1, Fludarabinum inj	291,6	306,18	306,18	C.25.	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiola 5 ml	5909990236114	1022.0, Idarubicinum	410,4	430,92	430,92	C.30.	bezpłatne	0
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiola 10 ml	5909990236213	1022.0, Idarubicinum	766,8	805,14	805,14	C.30.	bezpłatne	0

Brutynab (Imbruvica®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol	59099902 41118	1023.0, Ifosfami- dum	120,42	126,44	126,44	C 31.	bezpłatne	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol	59099902 41217	1023.0, Ifosfami- dum	217,62	228,5	228,5	C 31.	bezpłatne	0
Interfero- nura alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doza 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk + wacik)	59099908 58118	1024.3, Interfe- ronura alfa re- combinatura 2b	302,1	317,21	317,21	C 34.	bezpłatne	0
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doza 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk + wacik)	59099908 58217	1024.3, Interfe- ronura alfa re- combinatura 2b	503,49	528,66	528,66	C 34.	bezpłatne	0
Mercaptopu- rinura	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl	59099901 86112	1027.0, Mercap- topurinura	21,22	22,28	22,28	C 40.	bezpłatne	0
Methotrex- tura	Methotrexat - Ebewe, kon- centrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg/ml	1 fiola 50 ml	59099903 33936	1028.2, Metho- trexatura inj	378	396,9	396,9	C 41.	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD- 10)	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	Methotrexat - Ebewe, tabl, 2,5 mg	50 tabl	59099904 53726	1028.3, Metho- trexaturo p.o	8,09	8,49	8,49	C.41.	bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl, 5 mg	50 tabl	59099904 53825	1028.3, Metho- trexaturo p.o	16,18	16,99	16,99	C.41.	bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl, 10 mg	50 tabl	59099904 53924	1028.3, Metho- trexaturo p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatne	0
	Trexan, tabl, 2,5 mg	100 tabl	59099901 11619	1028.3, Metho- trexaturo p.o	16,19	17	16,99	C.41.	bezpłatne	0
	Trexan, tabl, 10 mg	100 tabl (1 poj.)	59099907 30346	1028.3, Metho- trexaturo p.o	64,8	68,04	67,96	C.41.	bezpłatne	0
Pegaspar- gasuro	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiola 5 ml	59099909 50812	1033.0, Pegaspar- gasuro	5130	5386,5	5386,5	C.48.	bezpłatne	0
Rituxima- buro	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 100 mg	2 fiola 10 ml	59099904 18817	1035.0, Rituxi- maburo	2445,01	2567,26	2567,26	C.51.	bezpłatne	0
	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 500 mg	1 fiola 50 ml	59099904 18824	1035.0, Rituxi- maburo	6112,52	6418,15	6418,15	C.51.	bezpłatne	0
Tioguanini- nuro	Lamviz, tabl, 40 mg	25 tabl	59099901 85214	1100.0, Tioguanini- nuro	677,7	711,59	711,59	C.56.	bezpłatne	0

Brutyzab (Imbruvica®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiolszubs. (+ rozp.)	59099901 17321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C.60.	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiolszubs. (+ rozp.)	59099901 17413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C.61.	bezpłatne	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiola 1 ml	59099906 69493	1041.0, Vincristinum	25,92	27,22	27,22	C.61.	bezpłatne	0
		1 fiola 5 ml	59099906 69523		125,28	131,54	131,54			

Tab. 22. Dane dotyczące finansowania leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2011-2013 – katalog chemioterapii (źródło: Raport AOTM Nr: AOTM-OT-431-5/2014⁸⁴).

Produkt rozliczeniowy	2011		2012		2013	
	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość
5.08.03.0000351 Asparaginasum – 1000 j.m. – pozajelitowo	6	12 752,50	-	-	-	-
5.08.03.0000353 Bleomycin Sulphate – 1 mg – pozajelitowo	3	1 546,38	2	421,74	-	-
5.08.03.0000355 Calci Folinas – 1 mg – pozajelitowo	4	458,50	1	657,30	-	-
5.08.03.0000356 Carboplatinum – 1 mg – pozajelitowo	2	1 539,00	1	461,70	-	-
5.08.03.0000358 Chlorambucilum – 1 mg – doustnie	52	4 313,32	67	5 079,76	-	-
5.08.03.0000361 Cisplatinum – 1 mg – pozajelitowo	3	1 744,15	1	792,80	-	-
5.08.03.0000362 Cladribinum – 1 mg – pozajelitowo	46	120 011,89	17	24 642,94	-	-
5.08.03.0000363 Cyclophosphamidum – 1 mg – pozajelitowo	545	146 604,42	276	47 569,98	-	-
5.08.03.0000364 Cytarabinum – 1 mg – pozajelitowo	19	23 274,64	9	15 616,30	-	-
5.08.03.0000367 Daunorubicinum – 1 mg – pozajelitowo	3	2 602,76	-	-	-	-
5.08.03.0000369 Dexrazoxani Hydrochloridum – 1 mg – pozajelitowo	1	1 044,00	-	-	-	-
5.08.03.0000371 Doxorubicinum – 1 mg – pozajelitowo	108	34 890,10	29	11 151,84	-	-
5.08.03.0000372 Epirubicinum – 1 mg – pozajelitowo	9	9 760,61	4	2 614,24	-	-
5.08.03.0000373 Erythropoietinum – 1000 j.m. – pozajelitowo	5	56 697,90	-	-	-	-

Brutyznab (brutyznab®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Produkt rozliczeniowy	2011		2012		2013	
	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość
5.08.03.0000374 Etoposidum – 1 mg – pozajelitowo	5	768,06	4	875,50	-	-
5.08.03.0000375 Filgrastinum – 1000000 j.m. – pozajelitowo	93	389103,56	52	210038,91	-	-
5.08.03.0000376 Fludarabinum – 1 mg – pozajelitowo	196	1072366,11	98	379575,12	-	-
5.08.03.0000383 Ifosfamidum – 1 mg – pozajelitowo	2	1466,70	-	-	-	-
5.08.03.0000385 Interferonum alfa-2b – 1000000 j.m. – pozajelitowo	1	2416,74	-	-	-	-
5.08.03.0000391 Lenograstinum – 1000000 j.m. – pozajelitowo	24	70433,29	3	15350,04	-	-
5.08.03.0000395 Mesnum – 1 mg – pozajelitowo	50	2529,10	19	844,80	-	-
5.08.03.0000396 Methotrexatum – 1 mg – pozajelitowo	14	2822,67	6	785,96	-	-
5.08.03.0000400 Mitoxantronum – 1 mg – pozajelitowo	3	1363,43	2	807,48	-	-
5.08.03.0000402 Ondansetronum – 1 mg – doustnie	9	552,96	3	181,44	-	-
5.08.03.0000405 Pegaspargasum – 1 j.m. – pozajelitowo	1	1741,78	-	-	-	-
5.08.03.0000411 Rasburicasum – 1 mg – pozajelitowo	5	33812,81	1	3220,26	-	-
5.08.03.0000412 Rituximabum – 1 mg – pozajelitowo	315	13153018,68	189	6613893,29	-	-
5.08.03.0000416 Thalidomide – 1 mg – doustnie	6	4979,77	3	4052,24	-	-
5.08.03.0000418 Tioguaninum – 1 mg – doustnie	1	134,80	-	-	-	-
5.08.03.0000422 Vinblastinum – 1 mg – pozajelitowo	51	10765,29	36	5834,24	-	-
5.08.03.0000423 Vincristinum – 1 mg – pozajelitowo	290	73921,50	120	23638,02	-	-

Produkt rozliczeniowy	2011		2012		2013	
	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość
5.08.03.0000424 Vindesinum – 1 mg – pozajelitowo	1	934,20	-	-	-	-
5.08.03.0000426 Cyclophosphamidum – 1 mg – doustne	79	59 802,60	31	31 263,00	-	-
5.08.03.0000427 Fludarabinum – 1 mg – doustnie	254	1 809 442,44	97	721 380,26	-	-
5.08.03.0000429 Darbepo etin alfa 0,001 mg – pozajelitowo	34	423 750,00	14	157 500,00	-	-
5.08.03.0000432 Ondansetronum – 1 mg – pozajelitowo	411	12 901,00	184	5 673,40	-	-
5.08.03.0000435 Pegfilgrastim – 1 mg – pozajelitowo	29	229 266,31	9	72 199,88	-	-
5.08.03.0000440 Methotrexatum – 1 mg – doustnie	1	1,38	-	-	-	-
5.08.03.0000441 Mercaptopurinum 1 mg – doustnie	2	39,80	1	16,50	-	-
5.08.03.0000448 Cytarabinum Depocyte – 1 mg – pozajelitowo	2	27 923,20	3	34 904,00	-	-
5.08.03.0000475 Doxorubicinum z importu docelowego – 1 mg – pozajelitowo	-	-	11	547,60	-	-
5.08.04.0000000 Chemioterapia niestandardowa	102	3 216 599,19	120	3 803 563,35	83	2 362 333,37
5.08.04.0000315 Chemioterapia niestandardowa stat.	1	0,00	-	-	-	-
5.08.09.0000030 Imatynibum – 1 mg – doustnie	-	-	-	-	3	38 020,80
5.08.09.0000054 Rituximabum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	-	-	1	7416,50
5.08.10.0000001 Acidum Levofolinicum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	-	-	1	460,94
5.08.10.0000002 Asparaginasum – 1000 j.m. – pozajelitowo	-	-	2	6 230,34	1	737,71

Brutyzab (Inbruvica®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Produkt rozliczeniowy	2011		2012		2013	
	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość
5.08.10.0000004 Bleomycini Sulfas – 1000 j.m. – pozajelitowo	-	-	-	-	3	3428,38
5.08.10.0000005 Calci Folinas – 1 mg – pozajelitowo	-	-	-	-	3	404,62
5.08.10.0000007 Carboplatinum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	2	847,73	3	1461,19
5.08.10.0000009 Cisplatinum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	2	632,92	6	1440,12
5.08.10.0000010 Cladribinum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	43	92 968,89	59	161 325,58
5.08.10.0000011 Cyclophosphamidum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	266	53 988,79	449	166 434,89
5.08.10.0000012 Cyclophosphamidum – 1 mg – doustnie	-	-	31	3 043,71	60	6 982,68
5.08.10.0000013 Cytarabinum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	8	2 834,99	12	16 429,27
5.08.10.0000014 Cytarabinum Depocyte – 1 mg – pozajelitowo	-	-	2	40 561,56	4	53 702,92
5.08.10.0000015 Dacarbazine – 1 mg – pozajelitowo	-	-	-	-	2	1 216,24
5.08.10.0000016 Darbepoetinum alfa – 0,001 mg – pozajelitowo	-	-	23	225 686,20	42	522 634,65
5.08.10.0000018 Doxorubicinum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	28	3 886,97	58	15 806,25
5.08.10.0000021 Epirubicini hydrochloridum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	4	1 306,98	9	5 556,43
5.08.10.0000023 Epoetinum Beta – 1000 j.m. – pozajelitowo	-	-	2	2 311,20	-	-
5.08.10.0000024 Etoposidum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	1	699,84	7	1 476,86
5.08.10.0000025 Filgrastinum – 1000000 j.m. – pozajelitowo	-	-	56	93 783,88	124	199 223,91

Produkt rozliczeniowy	2011		2012		2013	
	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość
litowo						
5.08.10.0000026 Fludarabini Phosphas – 1 mg – pozajelitowo	-	-	73	59 346,73	151	209 354,57
5.08.10.0000027 Fludarabini Phosphas – 1 mg – doustnie	-	-	79	545 378,11	138	1 034 732,52
5.08.10.0000031 Hydroxycarbamidum – 1 mg – doustnie	-	-	-	-	3	114,95
5.08.10.0000033 Fosfamidum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	2	6 890,04	2	5 228,00
5.08.10.0000037 binotecani Hydrochloridum Trihydricum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	-	-	1	39,96
5.08.10.0000039 Lenograstinum – 1000000 j.m. – pozajelitowo	-	-	2	1 823,52	2	6 148,88
5.08.10.0000040 Mercaptopurinum – 1 mg – doustnie	-	-	2	98,12	3	5,94
5.08.10.0000041 Mesnum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	18	1 118,17	50	6 733,54
5.08.10.0000042 Methotrexatum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	6	181,50	4	3 442,53
5.08.10.0000043 Methotrexatum – 1 mg – doustnie	-	-	-	-	1	2,88
5.08.10.0000047 Ondansetronum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	179	1 935,94	445	7 476,60
5.08.10.0000048 Ondansetronum – 1 mg – doustnie	-	-	2	32,96	8	130,34
5.08.10.0000051 Pegaspargasum – 1 j.m. – pozajelitowo	-	-	1	5 074,42	1	5 507,33
5.08.10.0000052 Pegfilgrastinum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	6	31 167,30	20	143 399,78

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu CLL lub SLL. Analiza problemu decyzyjnego.

Produkt rozliczeniowy	2011		2012		2013	
	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość
5.08.10.0000054 Rasburicasum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	1	15 815,12	1	692,84
5.08.10.0000055 Rituximabum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	164	4 673 243,90	414	16 165 282,84
5.08.10.0000056 Tamoxifenum – 1 mg – doustnie	-	-	-	-	1	31,06
5.08.10.0000061 Vinblastini Sulfas – 1 mg – pozajelitowo	-	-	31	3 653,94	26	5 457,80
5.08.10.0000062 Vincristini sulfas – 1mg – pozajelitowo	-	-	122	17 923,57	247	66 834,33
5.08.10.0000066 Chlorambucilum – 1 mg – doustnie	-	-	121	171 127,23	55	49 401,43
5.08.10.0000069 Tioguaninum – 1 mg – doustnie	-	-	1	241,82	-	-
5.08.10.0000075 Bendamustinum Hydrochloridum – 1 mg – pozajelitowo	-	-	-	-	75	1 115 563,96

Tab. 23. Dane dotyczące finansowania leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2011-2013 – chemioterapia niestandardowa (źródło: Raport AOTM Nr: AOTM-OT-431-5/2014⁸¹).

Substancja czynna	Liczba zgód	Liczba PESELi	Wartość leku – zgodna [zł]
2011			
Alentuzumab – mg	28	26	1 312 474,01
Bendamustine hydrochloride – mg – pozajelitowo	171	123	2 377 488,07
Gemcitabinum – mg	1	1	2 896,00
Ifosfamidum – mg	0	0	0,00
Ofatumumab – mg – pozajelitowo	6	3	350 995,87
Prednisonum – mg	0	0	0,00
Rituximabum – mg – pozajelitowo	3	3	22 249,50
Romiplostimum – mg – pozajelitowo	2	1	51 043,50
Vinorelbinum – mg	0	0	0,00
2012			
Alentuzumab	38	29	1 880 917,86
Bendamustine hydrochloride – mg – pozajelitowo	262	182	3 506 277,39
Bortezomib – mg – pozajelitowo	0	0	0,00
Doxorubicinum – mg – pozajelitowo	1	1	6 996,00
Gemcitabinum – mg	1	1	7 67,25
Ofatumumab – mg – pozajelitowo	8	3	397 611,30
Rituximabum – mg – pozajelitowo	16	10	22 249,50
Romiplostimum – mg – pozajelitowo	6	1	128 952,00
Thalidomide – mg	1	1	9 000,00
2013			
Alentuzumab – mg	6	6	252 830,00
Bendamustine hydrochloride – mg – pozajelitowo	191	145	2 632 727,24
Dazatynib – mg	1	1	62 371,29
Doxorubicinum liposomatum nonpegylatum – mg – pozajelitowo	1	1	10 935,00
Doxorubicinum – mg – pozajelitowo	1	1	12 982,20
Gemcitabinum – mg	2	1	1 020,66

Substancja czynna	Liczba zgód	Liczba PESELi	Wartość leku – zgodna [zł]
Imatinibum – mg	2	1	84 553,80
Lenalidomide – mg	6	3	270 360,84
Ofatumumab – mg – pozajelitowo	0	0	0,00
Rituximabum – mg – pozajelitowo	13	8	0,00
Romiplostimum – mg – pozajelitowo	3	1	88 654,38

8 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Tab. 24 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	Dorośli z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.
Interwencja	Ibrutinib
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• BR (ben dam ustyna, rytuksymab)• R+HDMP (rytuksymab, metyloprednizolon w dużych dawkach)• ofatumumab
Wyniki zdrowotne	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none">• całkowite przeżycie (OS)• czas przeżycia bez progresji (PFS)• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)<ul style="list-style-type: none">◦ całkowita odpowiedź◦ częściowa odpowiedź• stabilizacja choroby• progresja choroby <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych.</p>

9 ANEKS

9.1 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 08.09.2015 r. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z BR, R+HDMP i ofatumumabem.
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁰²

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

SPIS TABEL

Tab. 1. Współczynniki zapadalności na CLL/SLL w przeliczeniu na 100 000 osób w populacji ogólnej.....	13
Tab. 2. Charakterystyka kliniczno-morfologiczna przewlekłej białaczki limfocytowej zależnie od stanu hipermutacji somatycznej fragmentu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgVH).....	15
Tab. 3. Rozpoznanie różnicowe CLL na podstawie wybranych cech immunofenotypu komórek białaczkowych. ¹	18
Tab. 4. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Rai i Binet. ¹⁰	18
Tab. 5. Częstość występowania czynników świadczących o CLL wysokiego ryzyka wśród pacjentów leczonych terapią I linii. ²⁴	19
Tab. 6. Przeżycie pacjentów z CLL w zależności od obecności mutacji genetycznych (Dohner 2000).....	20
Tab. 7. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wg <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)</i> . ¹⁰	22
Tab. 8. Kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia ibrutynibem zgodnie wytycznymi BCSH ²⁷ (kryteria włączenia do badania Byrd 2014).....	25
Tab. 9. Sugerowane schematy leczenia w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL w zależności od występowania lub braku zaburzeń chromosomalnych wg wytycznych NCCN z 2015 roku. ²⁶	26
Tab. 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa.....	27
Tab. 11. Czynniki rokownicze w przewlekłej białaczce limfocytowej. ¹	34
Tab. 12. Prognozowane przeżycia pacjentów z CLL na podstawie zaawansowania choroby wg kryteriów Rai i Binet. ¹	35
Tab. 13. Pięcioletnie przeżycie pacjentów chorych na CLL w latach 2004-2010 w zależności od wieku w momencie diagnozy choroby (USA, SEER Cancer Statistics). ²⁹	35
Tab. 14. Zalecane modyfikacje dawki ibrutynibu (Imbruvica®) w terapii CLL.....	38
Tab. 15. Częstość występowania działań niepożądanych leku (ADR) u pacjentów z MCL, CLL lub WM leczonych ibrutynibem (N=420).....	39
Tab. 16. Badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.....	43
Tab. 17. Ankieta dot komparatorów dla ibrutynibu w CLL, poprzedzająca Spotkanie Ekspertów CLL w dniu 30.10.2014 w Warszawie. Pytanie brzmiało: „jaki odsetek pacjentów z CLL z subpopulacji odpornej na leczenie lub z wczesnym nawrotem (<24 mies.) po chemioterapii jest leczona następującymi lekami?”.....	46
Tab. 18. Częstość występowania działań niepożądanych leku (ADR) u pacjentów z CLL leczonych ofatumumabem w monoterapii lub w skojarzeniu ze środkiem alkilującym.....	51
Tab. 19. Rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®).....	58
Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie ADT MiT dotyczące technologii alternatywnych.....	61

Tab. 21. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej – Obwieszczenie MZ. ⁷⁶	70
Tab. 22. Dane dotyczące finansowania leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2011-2013 – katalog chemioterapii (źródło: Raport AOTM Nr: AOTM-OT-431-5/2014 ⁷⁷).....	86
Tab. 23. Dane dotyczące finansowania leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2011-2013 – chemioterapia niestandardowa (źródło: Raport AOTM Nr: AOTM-OT-431-5/2014)......	93
Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	95

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C 91.1) – zapadalność oraz średnia liczba nowych przypadków w roku, Wielka Brytania, dane z okresu 2009-2011. ¹⁴	14
Ryc. 2. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia wśród pacjentów z CLL w jednej z 5 kategorii genetycznych (Dohner 2000 ²¹).	21
Ryc. 3 Wyniki ankiety wśród ekspertów: odpowiedzi na pytanie o „jaki odsetek pacjentów z CLL z subpopulacji odpornej na leczenie lub z wczesnym nawrotem (<24 mies.) po chemioterapii jest leczona następującymi lekami?” Pokazano tylko schematy wskazane co najmniej przez jednego eksperta. Tylko dwa schematy leczenia (BR oraz R-HDMP) zostały wskazane przez wszystkich czterech ekspertów, którzy odpowiedzieli na ankietę poprzedzającą Spotkanie Ekspertów CLL w dniu 30.10.2014 w Warszawie.	48

PIŚMIENNICTWO

¹ Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna 2013.

² Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.

Warzocha K. Przewłoka białaczka limfocytowa.

http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/mdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewloka_bial_limfocytowa.pdf [dostęp 18.12.2014 r.]

³ Elias Campo, Steven H. Swerdlow, Nancy L. Harris, Stefano Pileri, Harald Stein, Elaine S. Jaffe. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications

<http://www.bloodjournal.org/content/117/19/5019> [dostęp 18.12.2014 r.]

⁴ <http://www.lymphoma.org/site/ym.asp?c=bklTKa00ImK8E&b=6300147> [dostęp 18.12.2014 r.]

⁵ <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C91-/C91.1> [dostęp 13.04.2015]

⁶ Warzocha K. Przewłoka białaczka limfocytowa. Onkol. Prak. Klin. 2009;5(2):37-46.

⁷ SEER. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Disease Information. <http://seer.cancer.gov/seertools/hemehomh/51f6cf59e3e27c3994bd5447/> [dostęp 13.04.2015]

⁸ Milena Sant, Claudia Allemani, Carmen Tereanu, Roberta De Angelis and the HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project.

<http://www.bloodjournal.org/content/116/19/3724.long?rss-checked=true> [dostęp 18.12.2014 r.]

⁹ SEER Cancer Statistics Review 1975-2011. All Lymphoid Neoplasms With Detailed Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes. Incidence Rates and Annual Percent Change by Age at Diagnosis.

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/browse_csr.php?sectionSEL=19&pageSEL=sect_19_table_26.html [dostęp 13.04.2015]

¹⁰ Jan Walewski. Aktualne standardy postępowania w przewlekłych chorobach nowotworowych układu limfoidalnego. 2012 <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/pr-of-jan-walewski-aktualne-standardy-postepowan.pdf> [dostęp 18.12.2014 r.]

¹¹ prof. dr hab. n. med. Jan Walewski. Nowotwory układu chłonnego. Warszawa 2011.

http://eu.cnkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/728_11_Nowotwory_12.12.11.pdf

¹² SEER Cancer Statistics Review 1975-2011. Chronic Lymphocytic Leukemia.

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table_07.html [dostęp 18.12.2014 r.]

¹³ Cancer Research UK. Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) incidence statistics.

<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/leukaemia-ctl/incidence/> [dostęp 18.12.2014 r.]

- ¹⁴ Panovská A I, Doubek M, Brychtová Y, Mayer J. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Aug;10(4):297-300.
- ¹⁵ E.C. van den Broek, A.P. Kater, S.A.M. van de Schans, H.E. Karim-Kos, M.L.G. Janssen-Heijnen, W.G. Peters, P.T.G.A. Nooijen, J.W.W. Coebergh, E.F.M. Posthuma. Chronic Lymphocytic Leukaemia in the Netherlands: Trends in incidence, treatment and survival, 1989–2008. <http://www.ejca.com/article/S0959-8049%2811%2900491-6/abstract> [dostęp 18.12.2014 r.]
- ¹⁶ <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> [dostęp: 13.05.2015 r.].
- ¹⁷ Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. <http://www.science-direct.com/science/article/pii/S0001581414000802> [dostęp 26.10.2015]
- ¹⁸ Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data 2014 http://www.orpha.net/ombacom/cabiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [dostęp 18.12.2014 r.]
- ¹⁹ Rozporządzenie (WE) Nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. (Dz.U. L 18 z 22.1.2000, str. 1)
- ²⁰ Raport AOTM. Działalność we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (CLL). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa 2014.
- ²¹ Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al. First-Line Treatment with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group [Abstract]. *Blood*. 2009;114(22):535.
- ²² Dohner H, et al. GENOMIC ABERRATIONS AND SURVIVAL IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200012283432602> [dostęp 14.04.2015]
- ²³ Zenz T et al. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/119/18/4101.full.pdf?ssoc-checked=true> [dostęp 14.04.2015]
- ²⁴ Maddocks KJ, Lin TS. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2009 Jul 20;2:29.
- ²⁵ Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2010/1/481.full.pdf+html> [dostęp 14.04.2015]
- ²⁶ Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Chia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015. http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v78.full.pdf+html [dostęp 08.09.2015 r.]
- ²⁷ Zelenetz AD, Gordon LI, et al. (2014). "Non-Hodgkin's lymphomas, version 1.2015." NCCN Guidelines
- ²⁸ BCSH CLL guidelines interim statement 2015.

http://www.bcsbguidelines.com/documents/interim_statement CLL_guidelines_version6.pdf [dostęp 08.09.2015]

²⁹ Adamowicz K, et al. Jednoczesne wystąpienie transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej do chłoniaka Hodgkina i raka płuca – opis przypadku i przegląd literatury.

<http://www.czytelniamedyczna.pl/4157.jednoczesne-wystapienie-transformacji-przewleklej-bialaczki-limfocytowej-do-chlo.html> [dostęp 14.04.2015]

³⁰ SEER Cancer Statistics Review 1975-2011. Lymphocytic Leukemia.

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/browse_csr.nbm?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table15.html#table6 [dostęp 14.04.2015]

³¹ <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm385878.htm> [dostęp 14.04.2015]

³²

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/human/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp 07.08.2015 r.]

³³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica®

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500127775.pdf [dostęp 07.08.2015 r.]

³⁴ Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2014;371:213-223.

³⁵ Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2013;369:32-42.

³⁶ Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2013;369:32-42.

³⁷ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bin.mz.gov.pl/index?nr=m12091&ms=&m=pl&mi=209&mx=0&mt=&mv=573&ma=19625> [dostęp 29.07.2013]

³⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

³⁹ Spotkanie Ekspertów CLL, Warszawa, 30.10.2014. Uczestnicy: [REDACTED]

⁴⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf [dostęp 08.09.2015 r.]

⁴¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact

http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf [dostęp 08.09.2015]

⁴² Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera

http://www.ema.europa.eu/docs/en_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [dostęp 08.09.2015]

⁴³ Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:3559-3566.

⁴⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01056510> [dostęp 08.09.2015]

⁴⁵ Spotkanie Ekspertów CLL, Warszawa, 30.10.2014. Uczestnicy: [REDACTED]

⁴⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Meprolon

http://leki.informacje.pl/diagnostyka/salerianlikow/2/Meprolon_2501000.pdf [dostęp 08.09.2015]

⁴⁷ Bowen DA, Call TG, Jenkins GD et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48:2412-2417.

⁴⁸ Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2048-2053

⁴⁹ Dunganwalla M, Evans SO, Riley U, Catovsky D, Dearden CE, Matutes E. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica* 2008;93:475-476.

⁵⁰ Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dla leku ibrutinib (Imbruvica®) [dostęp 09.08.2015 r.]

⁵¹ Rekomendacja TLV dla leku ibrutinib (Imbruvica®)

http://www.tlv.se/Download/Beslut_2015/Besl50612-imbruvica.pdf [dostęp 26.10.2015 r.]

⁵² Rekomendacja G-BA/IQWiG dla leku ibrutinib (Imbruvica®) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_BAnz.pdf [dostęp 26.10.2015 r.]

⁵³ Rekomendacja pan-Canadian Oncology Drug Review dla leku ibrutinib (Imbruvica®)

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/ncodr-ibrutinib-cl-sll-fm-rec.pdf> [dostęp 17.04.2015 r.]

⁵⁴

http://www.aotn.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/060/SRP/U_21_225_150706_stanowisko_1_01_Gazyvaro_w_ref.pdf [dostęp 09.08.2015 r.]

⁵⁵ http://www.aotn.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/060/BEK/RP_60_2015_Gazyvaro.pdf [dostęp 09.08.2015 r.]

⁵⁶

http://www.aotn.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/008/SRP/U_9_117_140310_stanowisko_79_dazatmib_CCL_chem_miast.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

⁵⁷ http://www.aotn.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/008/BEK/RP_70_2014_dazatmib.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

58

http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/315/SRP/U_5_72_140128_stanowisko_40_1_enalidomid_C91.1_chem_niest.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

59 http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/315/BEK/RP_36_2014_1enalidomid.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

60

http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/301/SRP/U_5_71_140128_stanowisko_39_d_oksornibicyna_nieneg_C91.%201.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

61

http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/301/BEK/RP_35_2014_doksornibicyna%20i_posomalna%20niepeglowanaj.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

62

http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/304/SRP/U_5_69_140128_stanowisko_37_g_emsctabina_C32.9_C64_C65_C69_C69.9_C54.8_C91.1.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

63 http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/304/BEK/RP_31_2014_gemcvtabina.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

64

http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/275/SRP/U_4_65_140127_stanowisko_35_r_omiplostim_chem_niest.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

65 http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/275/BEK/RP_29_2014_omiplostim.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

66

http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/235/SRP/U_32_51.5_131028_stanowisko_2_27_imatynib.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

67 http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/235/BEK/RP_151_2013_imatynib.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

68

http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2013/107/QRP/U_14_213_130520_opinia_141_b_endamustyna_off-label.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

69

http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2012/069/SRP/U_32_379_121126_stanowisko_1_28_Levact_25mg.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

70 http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2012/069/BEK/RP_118_2012_Levact.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

71 http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-05-2012-Ofatumumab/Stanowisko_RK_AOTM_5_2012_Arzerra_ofatumumab_PBL.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

72 http://onkologia-online.pl/upload/12/59/RP_5_2012_Ofatumumab.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

73 http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-110-2011-Rvtuksvmab/Stanowisko_RK_AOTM_110_2011_Rvtuksvmab_PBL.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

74 http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-110-2011-Rvtuksvmab/RP_90_2011_Rvtuksvmab.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

⁷⁵ http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/ rekomendacje_stanowiska/2011/R-30-2011-Levact_CLL/Stanowisko_RK_AOTM_30_2011_Levact_CLL.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

⁷⁶ http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/ rekomendacje_stanowiska/2011/R-30-2011-Levact_CLL/RP_22_Levact_przewl_bialaczka_limfndf [dostęp 09.01.2015 r.]

⁷⁷ http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/ rekomendacje_stanowiska/2011/R-13-2011-alemtuzumab/Stanowisko_RK_AOTM_13_2011_alemtuzumab_MabCammath.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

⁷⁸ http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/ rekomendacje_stanowiska/2011/R-13-2011-alemtuzumab/RP_08_2011_MabCammath_bialaczka%20B-limfocytowa.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

⁷⁹ http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/ rekomendacje_stanowiska/2011/R-06-2011-fludarabina/Stanowisko_RK_AOTM_6_2011_fludarabina_Fludara_Oral.pdf [dostęp 09.01.2015 r.]

⁸⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80)

<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> [dostęp 10.09.2015 r.]

⁸¹ AOTMGT. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Dazatymib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1).

http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2014/008/RPT/008_AOTM_OT_431_5_14_%5Bda_zatymib%5D_CLL.pdf [dostęp 12.01.2015 r.]

⁸² [redacted] (brutumib (Inbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Analiza kliniczna. Warszawa 2015.