

Ibrutynib (Imbruvica<sup>®</sup>) w leczeniu  
dorosłych chorych z nieleczonej  
wcześniej przewlekłą białaczką  
limfocytową

Analiza problemu decyzyjnego

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

**Zamawiający**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Itzecka 24, 02-135 Warszawa  
tel.: 48 (22) 237 60 00

# Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>11</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	11
2.1.1 Klasyfikacja .....	11
2.1.2 Etiologia i patogenezę .....	12
2.1.3 Rozpoznawanie .....	13
2.1.3.1 Ocena stopnia zaawansowania CLL (rokowania) .....	16
2.1.3.2 Diagnostyka molekularna i cytogenetyczna .....	17
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	23
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	29
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	39
2.1.6.1 Leczenie pierwszej linii .....	41
2.1.6.2 Leczenie choroby odpornej i nawrotowej .....	44
2.1.6.3 Leczenie wspomagające .....	45
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	46
2.2 Wybór populacji docelowej .....	59
2.2.1 Liczebność populacji docelowej .....	59
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>68</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	68
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	70
3.1.2 Przeciwwskazania .....	71
3.1.3 Przedawkowanie .....	71
3.1.4 Działania niepożądane .....	71
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	74
3.2.1 Warunki refundacji dla ibrutynebu .....	74
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....	76
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	79
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	88
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	91
<b>4 Komparatory .....</b>	<b>93</b>
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	93

---

4.2	Charakterystyka bendamustyny .....	101
4.2.1.1	Status rejestracyjny komparatora .....	102
4.2.1.2	Przeciwwskazania .....	103
4.2.1.3	Przedawkowanie .....	103
4.2.1.4	Działania niepożądane .....	103
4.3	Charakterystyka rytuksymabu .....	108
4.3.1.1	Status rejestracyjny komparatora .....	109
4.3.1.2	Przeciwwskazania .....	111
4.3.1.3	Przedawkowanie .....	111
4.3.1.4	Działania niepożądane .....	111
4.4	Charakterystyka chlorambucylu .....	120
4.4.1.1	Status rejestracyjny komparatora .....	121
4.4.1.2	Przeciwwskazania .....	122
4.4.1.3	Przedawkowanie .....	122
4.4.1.4	Działania niepożądane .....	122
4.5	Charakterystyka obinutuzumabu .....	123
4.5.1.1	Status rejestracyjny komparatora .....	126
4.5.1.2	Przeciwwskazania .....	127
4.5.1.3	Przedawkowanie .....	127
4.5.1.4	Działania niepożądane .....	127
5	Efekty zdrowotne .....	131
5.1	Rodzaj i jakość dowodów .....	132
6	Podsumowanie .....	133
■	.....	134
■	.....	134
■	.....	135
■	.....	135
7.3	Refundowane technologie medyczne .....	138
Spis rysunków .....		149
Spis tabel .....		150
Bibliografia .....		153

## Wykaz skrótów i akronimów

allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BSCH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
BCR	receptor limfocyta B (ang. <i>B-cell receptor</i> )
BR	bendamustyna, rytuksymab
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> )
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FCR	fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
Hb	hemoglobina
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IGHV	rejon zmienny ciężkiego łańcucha immunoglobulin (ang. <i>immunoglobulin heavy chain variable</i> )
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PALG-CLL	Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i> )
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PLT	płytki krwi (ang. <i>platelets</i> )
PTHiT	Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )

## Streszczenie

**Białaczki limfocytowe** są chorobami nowotworowymi układu chłonnego. Rozrost dotyczy komórek dojrzałych, lecz stopień dojrzałości nowotworowych limfocytów jest różny. Choroby wywodzą się z linii komórek B, T lub rzadko NK. Według klasyfikacji WHO zaliczane są do nowotworów limfoproliferacyjnych (chłoniaków nieziarnicznych) (KRN).

**Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*; kod ICD-10: C91.1)** jest nowotworem układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej - pozalimfatycznych. Według obowiązującej obecnie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2008 roku przewlekła białaczka limfocytowa należy do nowotworów układu chłonnego wywodzących się obwodowych limfocytów B (PTOK 2020).

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej, w krajach Europy i Azji Północnej (PTOK 2020, Wołowicz 2013). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów CLL stanowi 25% wszystkich białaczek (inne źródła podają również 30-40%; PTOK 2020) oraz około 70% wszystkich białaczek limfoidalnych (KRN). Szacunkowa częstość występowania (chorobowość) przewlekłej białaczki limfocytowej wg danych ORPHANET wynosi od 1 do 5 na 10 000. Przewlekła białaczka limfocytowa uznana jest za chorobę rzadką/sierocą (Orphanet CLL).

**W Polsce według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 r. było ok. 18,8 tys. chorych z rozpoznaniem głównym przewlekłej białaczki limfocytowej oraz ok. 19,8 tys. chorych z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym.** Obserwuje się tendencję wzrostową - w 2014 r. wg danych NFZ było ok. 14,6 tys. chorych z rozpoznaniem głównym i ok. 15,7 tys. chorych z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym (AWA Imbruvica 2019). Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową szacuje się na ok. 4,2/100 000 rocznie (PTOK 2020, ESMO 2020) i wzrasta do ponad 30/100 000 rocznie u chorych w wieku >80 lat (ESMO 2020). Wg danych z amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) mediana wieku w momencie diagnozy przewlekłej białaczki limfocytowej wynosi 70 lat, a w momencie zgonu - 81 lat (NCI SEER). W Polsce według danych KRN, przy założeniu, że CLL stanowi 70% wszystkich białaczek limfoidalnych, w 2017 r. odnotowano 1 261 zachorowań i 899 zgonów z powodu CLL. Analogicznie jak w przypadku liczby chorych z CLL, zarówno w przypadku liczby zachorowań, jak i zgonów obserwuje się trend wzrostowy - w 1999 r. wg danych KRN było 838 nowych przypadków CLL i 652 zgonów z powodu CLL.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest w zdecydowanej większości przypadków chorobą nieuleczalną (PTOK 2020), a jej przebieg kliniczny u poszczególnych chorych jest bardzo zróżnicowany i często bezobjawowy. W ok. 33% przypadków CLL ma łagodny przebieg, a czas przeżycia może sięgać nawet 10-20 lat. Pozostałe przypadki od początku choroby mogą charakteryzować się agresywnym przebiegiem i prowadzić do zgonu w ciągu kilku lat lub zakończyć się ciężkimi powikłaniami i śmiercią po okresie łagodnego przebiegu. Dane projektu badawczego „EUROCARE” wskazują, że w Polsce odsetek chorych z przewlekłą

białaczką limfocytową przeżywających 5 lat od momentu diagnozy, wynoszący tylko 53%, jest jednym z najniższych w Europie (zaraz po Chorwacji i Bułgarii), a nawet w Europie Środkowej i Wschodniej (Raport Biała Księga 2017).

Celem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, podobnie jak w innych indolentnych nowotworach układu chłonnego, jest kontrola progresji choroby, przedłużenie życia i poprawa jego jakości. Pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji (strategia *wait and watch*) (PTOK 2020). W wyborze leczenia pierwszej linii należy uwzględnić stan wydolności fizycznej pacjenta, czynniki predykcyjne odpowiedzi na leki alkilujące i analogi puryn (delecja 17p/mutacja TP53) oraz czynniki predykcyjne odpowiedzi na immunochemioterapię (stan mutacji genów rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin, IGHV).

Stan mutacyjny genów IGHV uważa się obecnie za jeden z czynników o największym znaczeniu rokowniczym w przewlekłej białaczce limfocytowej. Nieobecność mutacji jest związana z krótkim przeżyciem wolnym od progresji choroby oraz całkowitym przeżyciem. Spośród wszystkich czynników prognostycznych największe znaczenie praktyczne mają zaburzenia cytogenetyczne o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym: delecja 11q, a przede wszystkim delecja 17p. Grupę o najgorszym rokowaniu nadal stanowią pacjenci z delecją 17p/mutacją TP53 (PTOK 2020), dla których mediana przeżycia wynosi <24 miesiące (Raport Biała Księga 2017).

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 r. i Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych z 2016 r. w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej zalecają stosowanie ibrutynibu, u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, ale również u chorych bez wspomnianych zmian genetycznych w złym stanie zdrowia/z chorobami współistniejącymi (według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 r. ibrutynib jest jednym z preferowanych schematów leczenia I linii u chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53 niezależnie od wieku i chorób współistniejących). Wytyczne PTOK z 2020 r. oraz *European Society for Medical Oncology* z 2020 r. wskazują również na możliwość stosowania ibrutynibu u chorych bez mutacji IGHV.

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz stanem sprawności według WHO 0-2 lub u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stanem sprawności według WHO 0-2, spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od

zakończenia uprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia)

- toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20 (Obwieszczenie MZ).

**Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).**

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na możliwość stosowania wielu opcji terapeutycznych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w zależności m. in. od stanu sprawności chorych, definicji ogólnego stanu zdrowia/sprawności i/lub obecności lub braku zmian genetycznych. [REDACTED]

[REDACTED] jako komparatory dla ibrutynibu w analizowanej populacji chorych wybrano:

- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI),
- chlorambucyl w monoterapii (CHB).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania ibrutynibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Określony w ramach niniejszej analizy **schemat PICO** (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV)
Interwencja (I)	ibrutynib
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna + rytuksymab (BR),</li> <li>• chlorambucyl + obinutuzumab (CHB+OBI),</li> <li>• chlorambucyl (CHB)</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności:



Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),</li><li>• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),</li><li>• odpowiedź na leczenie.</li></ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane,</li><li>• hematologiczne zdarzenia niepożądane,</li><li>• niehematologiczne zdarzenia niepożądane,</li><li>• zgony.</li></ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li><li>• opracowania wtórne,</li><li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania ibrutynibu w przewlekłej białaczce limfocytowej:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);

- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

**Białaczki limfocytowe** są chorobami nowotworowymi układu chłonnego. Rozrost dotyczy komórek dojrzałych, lecz stopień dojrzałości nowotworowych limfocytów jest różny. Choroby wywodzą się z linii komórek B, T lub rzadko NK. Według klasyfikacji WHO zaliczane są do nowotworów limfoproliferacyjnych (chłoniaków nieziarnicznych) (KRN).

**Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*)** jest nowotworem układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej - pozalimfatycznych. Według obowiązującej obecnie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku CLL należy do nowotworów układu chłonnego wywodzących się obwodowych limfocytów B (PTOK 2020). Przewlekła białaczka limfocytowa z komórek B jest najczęstszym typem białaczki (KRN). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych (KRN). Zgodnie z danymi ORPHAENT uznana jest za chorobę rzadką/sierocą (Orphanet CLL).

Przewlekła białaczka limfocytowa pozostaje chorobą nieuleczalną z wyjątkiem nielicznych przypadków, gdy możliwe jest przeszczepienie szpiku kostnego od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, tzw. przeszczepienie allogeniczne. Procedura ta wykonywana jest tylko u osób młodych (wiek <65 lat) i wiąże się z dużym ryzykiem powikłań i dużą śmiertelnością. Dotychczas celem leczenia było eliminowanie objawów ogólnych, przeciwdziałanie cytopeniom i kontrolowanie liczby leukocytów. Obecnie, w związku z wprowadzeniem nowych metod leczenia, celem jest - szczególnie u młodszych osób - uzyskanie całkowitej remisji, a nawet eradykacja choroby resztkowej, co wpływa na wydłużenie przeżycia wolnego od choroby i całkowitego przeżycia chorych (Raport Biała Księga 2017).

#### 2.1.1 Klasyfikacja

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 z 2016 roku przewlekła białaczka limfocytowa oznaczona jest kodem C91.1. W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe informacje dotyczące klasyfikacji białaczek limfatycznych (██████████).

Tab. 2. Klasyfikacja ICD-10 białaczki limfatycznej (██████████).

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C91	Białaczka limfocytowa
C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
<b>C91.1</b>	<b>Przewlekła białaczka limfocytowa</b>

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C91.3	Białaczka promielocytowa z komórek B
C91.4	Białaczka włochatokomórkowa
C91.5	Chłoniak T-komórkowy dorosłych/białaczka (związane z zakażeniem HTLV)
C91.6	Białaczka promielocytowa T-komórkowa
C91.7	Inne białaczki limfocytowe
C91.8	Białaczka z dojrzałych komórek B typu Burkitta
C91.9	Białaczka limfocytowa, nieokreślona

## 2.1.2 Etiologia i patogenezą

Etiologia schorzenia nie jest od końca poznana. Wydaje się, że czynniki środowiskowe i zawodowe nie wpływają istotnie na ryzyko zachorowania. Oszacowano, że u około 10% pacjentów z CLL w rodzinie występuje chory z CLL lub z innym nowotworem układu chłonnego (██████████).

Przewlekłą białaczkę limfocytową poprzedza przednowotworowa choroba proliferacyjna limfocytów B, znana jako limfocytoza monoklonalna z komórek B (Gaidano 2012).

Patogeneza CLL jest bardzo złożona i nadal nie została w pełni wyjaśniona. Komórki białaczkowe odpowiadają subpopulacji immunoniekompetentnych limfocytów B i cechują się charakterystycznym wzorem ekspresji antygenów powierzchniowych ze współwystępowaniem markerów linii B (CD19, CD20 i CD23) i antygenu CD5. Wykazano, że 99% komórek białaczkowych krwi obwodowej zatrzymanych jest w fazie G0/G1 cyklu komórkowego i wykazuje wydłużenie czasu przeżycia. Wynika to z zahamowania apoptozy związanego ze zwiększoną ekspresją białek antyapoptotycznych, przede wszystkim z rodzin BCL2 i IAP, i zmniejszoną ekspresją proapoptotycznych białek z rodzin BAX i BAK (PTOK 2020).

Wcześniej CLL uważano za chorobę związaną przede wszystkim z akumulacją komórek białaczkowych, obecnie wiadomo jednak, że limfocyty białaczkowe proliferują głównie w węzłach chłonnych, w mniejszym stopniu w szpiku. Wzrost i proliferacja są w bardzo dużym stopniu zależne od mikrośrodowiska w układzie chłonnym, które dostarcza sygnałów sprzyjających klonalnej ekspansji i rozwojowi oporności na leczenie. Są one przekazywane przez receptor limfocyty B (BCR, *B-cell receptor*) - prowadzą do aktywacji dróg sygnałowych, zwłaszcza kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/kinazy serynowo-treoninowej (PI3K/AKT, ang. *phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase*), aktywatora kinazy ERK/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MEK/ERK, ang. *ERK activator kinase/extracellular signal-regulated kinase*) i jądrowego czynnika transkrypcyjnego kB (NF-kB, ang. *nuclear factor kB*), ważnych dla przeżycia i/lub proliferacji komórek białaczkowych (PTOK 2020).

Uważa się, że jednym z kluczowych zjawisk w rozwoju CLL jest przewlekła aktywacja BCR. Nie wyjaśniono, czy ma ona charakter autonomiczny, związany z wewnętrzną mutacją w obrębie receptora, czy jest wywołana przez antygeny endogenne lub egzogenne.

Poznanie roli, jaką zaburzenia apoptozy oraz sygnały przekazywane z mikrośrodowiska przez BCR odgrywają w patogenezie CLL, przyczyniło się do opracowania nowych strategii terapii celowanych w postaci antagonistów BCL2 (ang. *B-cell CLL/lymphoma 2*) i inhibitorów kinazy tyrozynowej blokujących przewodnictwo przez BCR (PTOK 2020).

W rozwoju CLL istotną rolę odgrywa kilka ważnych zmian genetycznych. Usunięcie krótkiego (p) ramienia chromosomu 17, tj. del17p, powoduje utratę białka nowotworowego p53 (TP53), co zostało zidentyfikowane jako jeden z najgorszych czynników prognostycznych CLL (patrz rozdz. 0) (Cuneo 2009, Zenz 2010).

### 2.1.3 Rozpoznawanie

Przewlekła białaczka limfocytowa często pozostaje nierozpoznana jeśli nie jest w zaawansowanym stadium lub do momentu kiedy test wykaże nieprawidłowo wysoki poziom limfocytów we krwi. Ponad 80% wczesnych rozpoznań występuje w następstwie nieprawidłowych wyników badań wykonywanych w ramach rutynowej pełnej morfologii krwi (Liso 2009).

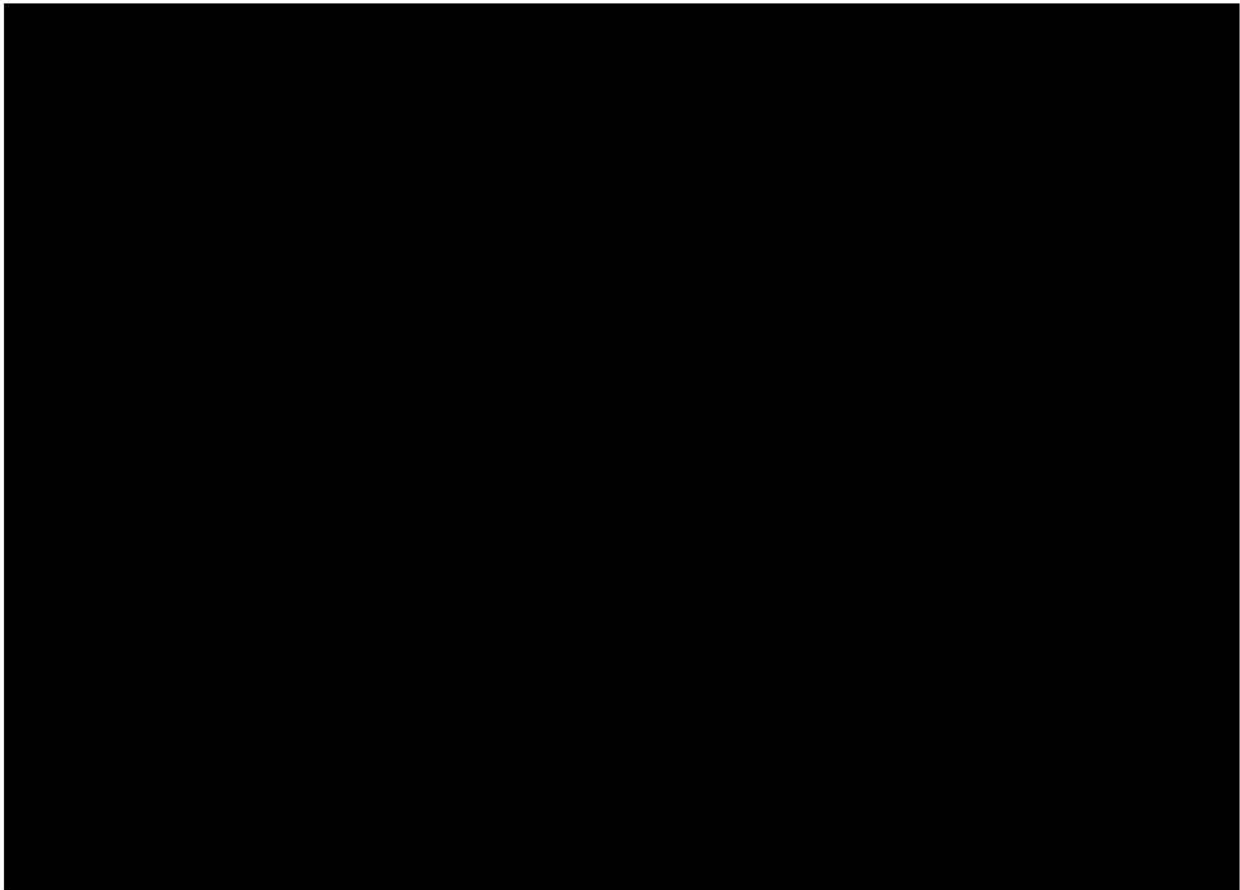
W diagnostyce CLL bierze się pod uwagę wyniki morfologii krwi obwodowej, biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku, immunofenotypowe krwi lub szpiku oraz badań cytogenetycznych i molekularnych. Głównym kryterium rozpoznania CLL jest obecność stwierdzenie limfocytozy w krwi obwodowej. W celu postawienia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej konieczne jest spełnienie poniższych kryteriów:

1. Limfocytoza krwi obwodowej  $\geq 5000/\mu\text{l}$  z przeważającą populacją morfologicznie dojrzałych, małych limfocytów B o klonalnym charakterze;
2. Potwierdzenie klonalności krążących limfocytów B mających charakterystyczny immunofenotyp w cytometrii przepływowej krwi obwodowej (██████████).

Badanie szpiku nie jest niezbędne do postawienia rozpoznania, ale wykonanie takiej diagnostyki umożliwia wykluczenie innych przyczyn cytopenii. W CLL typowo  $>30\%$  komórek stanowią komórki białaczkowe. W aspiracie możliwe jest określenie rodzaju i stopnia naciekania. Biopsja szpiku kostnego jest konieczna do potwierdzania całkowitej odpowiedzi na leczenie (██████████).

W procesie diagnostycznym możliwe jest również wykonanie badania immunofenotypowego komórek nowotworowych. Komórki białaczkowe w CLL wykazują charakterystyczną koekspresję antygenów B-komórkowych - **CD19**, **CD22** oraz **CD23**, a także antygeny T-komórkowego **CD5**. U niektórych chorych możliwe jest również stwierdzenie ekspresji antygenów **CD20** i **CD79a** słabiej wyrażonych niż w prawidłowych limfocytach B. Z kolei brak obecności ekspresji antygenów CD5 może wskazywać na białaczkę promielocytową B-komórkową (██████████). Schemat poniżej przedstawia cytometryczną diagnostykę różnicową CLL z białaczkowymi postaciami innych chłoniaków B-komórkowych (██████████).

Rys. 1. Schemat rozpoznania różnicowego przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie immunofenotypu komórek nowotworowych (██████████).



Wśród pacjentów z rozpoznaniem CLL przeprowadza się badania molekularne i cytogenetyczne służące do określenia rokowania. Wśród możliwych do oznaczenia metodą FISH anomalii wyróżnia się: del(13q), del(11q), del(17p), del(6q) oraz trisomii chromosomu 12. Ponadto, zastosowanie prognostyczne mają również markery surowicze, do których zalicza się dehydrogenazę mleczanową, kinazę tymidynową i B-2-mikroglobulinę. Znaczenie rokownicze przypisuje się również markerom: CD38, ZAP-70, mutacji IGHV, aberracjom TP53 (██████████). Szczegółowe dane dotyczące diagnostyki molekularnej i cytogenetycznej u pacjentów z rozpoznaniem CLL zostały zawarte w rozdziale 2.1.3.1.

W przypadku małego chłoniaka limfocytowego (SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*) u chorych stwierdza się limfadenopatię i/lub splenomegalię oraz obecność we krwi obwodowej limfocytów o charakterze immunofenotypowej jak w CLL, ale w liczbie  $\leq 5000/\mu\text{l}$ . Ostateczne rozpoznanie chłoniaka z małych limfocytów ustala się na podstawie badania histologicznego węzłów chłonnych (██████████).

W tabeli poniżej podsumowano badania użyteczne w diagnostyce CLL wraz z możliwymi wynikami (██████████).

Tab. 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL (██████████).

Badanie	Wynik
Morfologia krwi obwodowej	limfocytoza > 5000/ $\mu$ l z przeważającymi małymi, dojrzałymi morfologicznie limfocytami i charakterystycznymi jądrami uszkodzonych limfocytów - tzw. cienie Gumprechta niedokrwistość i małopłytkowość - w zaawansowanych stadiach wskutek wyparcia prawidłowej hematopoezy przez nieprawidłowy klon białaczkowy
Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego	prawidłowa lub zwiększona komórkowość szpiku zwiększony odsetek limfocytów (> 30% limfocytów) o charakterze rozlanym lub grudkowym
Badanie immunofenotypowe krwi lub szpiku	charakterystyczna koekspresja antygenów B-komórkowych (CD19, CD20), CD23 oraz antygeny T-komórkowego CD5
Badania cytogenetyczne i molekularne	najczęstsze anomalie to del(13q), trisomia 12, del(11q), del(17p)
Inne	dodatni bezpośredni odczyn Coombsa hipogammaglobulinemia

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić monoklonalną limfocytozę B-komórkową, inne chłoniaki z małych komórek B oraz inne przyczyny limfocytozy (██████████).

Wg polskich wytycznych praktyki klinicznej każdy chory z rozpoznaniem CLL powinien mieć przeprowadzone poniższe badania:

- ocenę stanu ogólnego oraz chorób towarzyszących,
- morfologię krwi obwodowej,
- badanie szpiku kostnego (biopsja cienkoigłowa/trepanobiopsja) - wskazane w ramach badań klinicznych oraz w przypadku diagnostyki różnicowej cytopenii,
- badania biochemiczne oceniające czynność narządów (próby wątrobowe, nerkowe),
- stężenie immunoglobulin w surowicy krwi,
- test Coombsa,
- badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej),
- status zakażeń wirusowych (m. in. antygen HBs, przeciwciała anty-HCV, anty-HIV, anty-CMV),
- zalecane badania przydatne do oceny stopnia ryzyka niekorzystnego przebiegu jak np. badania molekularne i cytogenetyczne, badania markerów serologicznych oraz stanu mutacji IGHV, genu VH3-21, białka ZAP-70 oraz antygeny CD38 (opisane szczegółowo w rozdziale 2.1.3.2) (██████████).



### 2.1.3.1 Ocena stopnia zaawansowania CLL (rokowania)

Zarówno w ramach badań klinicznych jak i codziennej praktyce klinicznej w celu oceny stopnia zaawansowania choroby stosuje się skale Raia i Bineta. Obie skale opisują 3 główne podgrupy pacjentów uwzględniające objawy kliniczne (██████████).

Klasyfikacja Bineta to system oceny stopnia zaawansowania choroby na podstawie zajętych narządów limfatycznych (powiększone węzły chłonne  $\geq 1$  cm średnicy lub organomegalia) oraz występowania niedokrwistości i/lub małopłytkowości (██████████).

Szczegółowe dane dotyczące klasyfikacji Bineta zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tab. 4. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta (██████████).

Stopień zaawansowania	Odsetek chorych (%)	Charakterystyka kliniczna i hematologiczna	Mediana przeżycia (lata)
A	60	Zajęcie < 3 obszarów limfatycznych <sup>^</sup>	> 10
B	30	Zajęcie $\geq 3$ obszarów limfatycznych <sup>^</sup>	> 8
C	10	Niedokrwistość (Hb < 10 g/dl) lub małopłytkowość (PLT < 100 000/ $\mu$ l)	> 6,5

Hb - hemoglobina; <sup>^</sup>spośród pięciu obszarów: powiększenie węzłów chłonnych (jedno- lub obustronnie) szyjnych, pachowych, pachwinowych, śledziony i wątroby.

W początkowej wersji klasyfikacja Raia zawierała 5 grup pacjentów z CLL. Szczegóły niniejszej klasyfikacji zostały przedstawione w tabeli poniżej (██████████).

Tab. 5. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia (██████████).

Stopień	0	I	II	III	IV
Limfocytoza	+	+	+	+	+
Powiększenie węzłów chłonnych	-	+	+/-	+/-	+/-
Powiększenie śledziony lub wątroby	-	-	+	+/-	+/-
Niedokrwistość (Hb < 11 g/dl)	-	-	-	+	+/-
Małopłytkowość (PLT < 100 000/ $\mu$ l)	-	-	-	-	+
Mediana przeżycia [lata]	> 10	> 8	> 8	6,5	6,5

Hb - hemoglobina

Po modyfikacji, w niniejszej klasyfikacji uwzględniono trzy podgrupy pacjentów zdefiniowane jako niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Kwalifikacja do poszczególnej grupy ryzyka opierała się na ocenie poziomu limfocytów we krwi i/lub szpiku kostnym, powiększeniu węzłów chłonnych i narządów oraz badaniach krwi. Szczegółowe kryteria dotyczyły:

- niskie ryzyko - limfocytoza  $\geq 5000/\mu$  i/lub  $\geq 30\%$  szpiku (stopień 0);

- pośrednie ryzyko - kryterium rozpoznania, limfadenopatia w każdej lokalizacji i splenomegalia i/lub hepatomegalia nawet bez limfadenopatii (stopień I lub II);
- wysokie ryzyko - kryteria rozpoznania, niedokrwistość lub małopłytkowość (stopień III lub IV) (██████████).

W codziennej praktyce klinicznej zarówno klasyfikacja Raia jak i Bineta pomagają w określeniu ryzyka choroby pacjentów z CLL (██████████). Wadą tych klasyfikacji jest nierozróżnienie cytopenii spowodowanej naciekiem szpiku od cytopenii z autoimmunizacji, które w przeciwieństwie do pierwszych nie oznaczają zaawansowanej choroby (Szczekliak 2019).

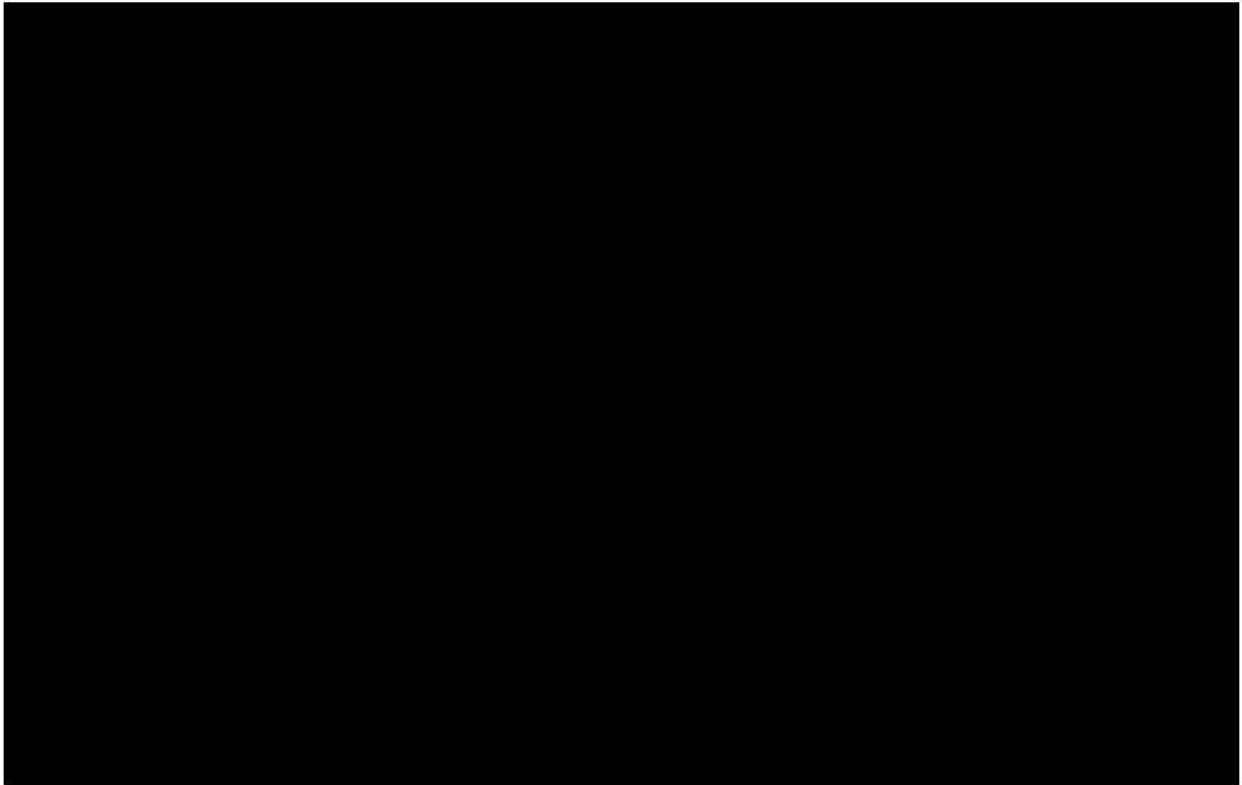
W związku z oceną wielu narzędzi służących do oceny parametrów prognostycznych wśród chorych z CLL proponuje się wykorzystywanie prognostycznej klasyfikacji CLL-IPI (ang. *international prognostic index*), która uwzględnia stadium zaawansowania choroby, wiek, obecność mutacji IGHV, poziom surowiczej B-2-mikroglobuliny oraz obecność mutacji del(17p) i/lub TP53 (██████████).

### 2.1.3.2 Diagnostyka molekularna i cytogenetyczna

Badania cytogenetyczne i molekularne odpowiadają za wykrycie ponad 80% aberracji chromosomalnych wśród pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej. Wyniki niniejszych badań umożliwiają ocenę rokowania u poszczególnych pacjentów, a także wybranie najbardziej odpowiedniej terapii. Wśród anomalii genetycznych i markerów mających znaczenie w diagnostyce, leczeniu i ocenie rokowania CLL wyróżnia się:

- markery surowicze: dehydrogenaza mleczanowa (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*), aktywność kinazy tymidynowej, B-2-mikroglobulina;
- markery molekularne: ekspresja CD38 i niereceptorowej białkowej kinazy tyrozynowej o masie 70 kDa (ZAP-70, ang. *zeta associated protein*);
- status mutacji w genie IGHV;
- anomalie cytogenetyczne i mutacje genowe: delecja ramienia krótkiego chromosomu 17, trisomia 12 chromosomu, delecja ramienia długiego 11 chromosomu, delecja ramienia długiego 6 chromosomu oraz delecja ramienia długiego 13 chromosomu (██████████).

Rys. 2. Markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej (██████████).



Poniżej opisano metody diagnostyki poszczególnych anomalii genetycznych oraz zalecenia polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych dotyczące oznaczania poszczególnych anomalii w praktyce klinicznej.

### Aberracje chromosomowe

W przewlekłej białaczce limfocytowej najczęściej obserwuje się występowanie: **delecji ramienia krótkiego chromosomu 17** [del(17p)], **trisomii 12 chromosomu**, **delecji ramienia długiego 11 chromosomu** [del(11p)], **delecji ramienia długiego 6 chromosomu** [del(6p)] oraz **delecji ramienia długiego 13 chromosomu** [del(13q)]. Zaburzenia te mogą występować od początku choroby, a także pojawiać się w czasie trwania w związku z progresją schorzenia (wtórnie), a u części pacjentów stwierdza się równocześnie kilka anomalii. Tradycyjne metody analizy cytogenetycznej pozwalają na wykrycie jedynie około 40-50% anomalii w CLL ze względu na niską aktywność mitotyczną komórek białaczkowych w środowisku *in vitro*. Wobec powyższego, metodą z wyboru jest badanie **FISH** (z ang. *Fluorescent in situ hybridization*), które umożliwia wykrycie aberracji chromosomalnych nie tylko w przypadku komórek dzielących się, ale także w interfazie podziału jądra komórkowego. Należy jednak mieć na uwadze, że pomimo iż FISH stanowi rekomendowany standard postępowania, nie jest pozbawiony wad - procedura umożliwia oznaczenie jedynie znanych już regionów genetycznych. Ze względu na te ograniczenia techniczne, nie jest możliwe ocenienie całego chromosomu pod kątem wystąpienia innych, nieznanymi anomalii podczas tego badania (██████████).

Poszczególne mutacje mogą być także oznaczane metodą **tradycyjnego kariotypowania** po odpowiedniej stymulacji komórek białaczkowych *in vitro*. Kariotypowanie daje możliwość dodatkowego oznaczenia istotnych z punktu widzenia rokowania anomalii chromosomowych, jednak postępowanie takie nie jest rekomendowane w ramach rutynowego procesu diagnostycznego m.in. przez ekspertów *International Workshop Chronic Lymphocytic Leukemia* (██████████).

W pracy Döhnera z 2000 roku przedstawiono częstość występowania poszczególnych aberracji opracowując w ten sposób **hierarchię** podgrup pacjentów, w kolejności od najgorszego rokowania (najkrótszego oczekiwanego przeżycia):

- z delecją 17p;
- z delecją 11q, bez delecji 17p;
- z trisomią 12 chromosomu, bez delecji 17p i 11q;
- z normalnym kariotypem;
- z delecją 13q bez towarzyszących mutacji (██████████).

W celu potwierdzenia aktualności hierarchii Döhnera, opracowanej prawie 20 lat temu, w 2016 roku ukazała się publikacja weryfikująca jego doniesienia. W obu publikacjach przedstawiono częstość występowania poszczególnych mutacji oraz mediany przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Wyniki analiz sugerują podobne wnioski. W obu przypadkach najczęstszą mutacją stwierdzaną wśród pacjentów z CLL była delecja długiego ramienia 13 chromosomu, najrzadziej obserwowano występowanie delecji 17p i 11q. W obu cytowanych pracach przeżycie całkowite było najdłuższe wśród chorych z normalnym kariotypem oraz delecją 13q, co świadczy o najkorzystniejszym rokowaniu powyższej mutacji. Najgorsze rokowanie (a tym samym najkrótszy czas przeżycia) cechował pacjentów ze stwierdzoną delecją 17p (██████████).

Tab. 6. Hierarchia Döhnera (██████████).

Döhner 2000		Hierarchia Döhnera	van Dyke 2016	
%	mediana OS [mies.]		%	mediana OS [mies.]
7	32	delecja 17p	12	8
17	79	delecja 11q	12	7
14	114	trisomia 12 chromosomu	13	11
18	111	prawidłowy kariotyp	24	nie osiągnięto
66	133	delecja 13q bez innych anomalii	39	nie osiągnięto
8	bd.	inne	bd.	bd.

### **Aberracje TP53 (TP53 disruption)**

TP53 jest czynnikiem transkrypcyjnym, który podlega aktywacji w momencie uszkodzenia DNA i posiada zdolność do rozpoczęcia procesu apoptozy komórki lub zatrzymania cyklu

komórkowego. Wobec powyższego odpowiada za integralność genomu i zapobiega klonalnemu rozrostowi nieprawidłowych komórek (Lin 2002). Gen *TP53* jest umiejscowiony na 17 chromosomie. Do aberracji niniejszego genu może dojść w przypadku wystąpienia delecji chromosomalnej [del(17p)] lub mutacji genu albo obu tych zjawisk (z ang. *TP53 disruption*). W przebiegu delecji 17p dochodzi do inaktywacji białka p53, co odpowiada za wystąpienie oporności na chemioterapię. Ze względu na to, że obie te anomalie dotyczą tego samego chromosomu, są często wspólnie nazywane aberracjami *TP53*. Delecje krótkiego ramienia 17 chromosomu są rutynowo oznaczane w badaniu FISH, jednak niniejsza metoda pomija około 30-40% aberracji, za które odpowiada mutacja *TP53*. W celu wykrycia mutacji *TP53* zaleca się stosowania sekwencjonowania - metodą Sanger lub metodą nowej generacji sekwencjonowania. Wobec powyższego, w diagnostyce aberracji *TP53* powinno się stosować obie te metody, a każda procedura powinna być powtórzona przed kolejną linią leczenia ze względu na możliwość pojawienia się mutacji w trakcie choroby. Sekwencjonowanie polega na dokładnej analizie mutacji genetycznych poprzez ocenę poszczególnych nukleotydów. Metoda Sanger dotyczy sekwencjonowania przeprowadzonego za pomocą kontrolowanego zakończenia replikacji. Sekwencjonowanie metodą Sanger nie umożliwia jednak wykrycia małych populacji subklonów z niekorzystną mutacją ze względu na ograniczoną czułość. Powyższe subklony mogą być wykrywane za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (██████████).

### Markery molekularne

Wśród markerów molekularnych wyróżnia się użyteczność oznaczania białka **ZAP-70**, które stanowi kinazę tyrozynową istotną z punktu widzenia przekaźnictwa komórek T. W celu oceny ekspresji białka *ZAP-70* wykorzystuje się cytometrię przepływową przy użyciu mikromacierzy cDNA i ekspresji mRNA. cDNA otrzymuje się na drodze izolacji RNA komórek nowotworowych, które zostaje poddane procedurze przejścia w komplementarny DNA (cDNA) przy pomocy odwrotnej transkryptazy. W następnej kolejności otrzymany produkt poddaje się łańcuchowej reakcji polimeryzacji (PCR, z ang. *Polymerase Chain Reaction*) w celu amplifikacji fragmentów badanego DNA. Wśród markerów molekularnych przydatnych z perspektywy oceny rokowania wśród pacjentów z CLL wyróżnia się **CD38**, które stanowi przezbłonową glikoproteinę znajdującą się na powierzchni komórek białaczkowych. Uznaje się, że granicą dla pozytywnego wyniku CD38 jest obecność > 30% na powierzchni komórek. Podobnie, jak w przypadku *ZAP-70*, CD38 jest oznaczane za pomocą cytometrii przepływowej (██████████).

Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również **status mutacji części zmiennej ciężkiego łańcucha immunoglobuliny (IGHV)**. W przypadku komórek białaczkowych może dojść do wystąpienia mutacji somatycznej wspomnianych łańcuchów ciężkich, co odpowiada za lepszą odpowiedź na leczenie immunochemioterapeutyczne np. fludarabinę, cyklofosfamid i rytuksymab. Ocenę obecności mutacji IGHV przeprowadza się za pomocą analizy obecności mutacji przy pomocy mikromacierzy cDNA. Najczęściej stosowaną metodą jest procedura automatyczna, podczas której zamplifikowany metodą PCR region genu jest oczyszczany i umieszczany w automatycznym aparacie odczytującym sekwencje nukleotydów w DNA. Stwierdzenie co najmniej 98% homologii w stosunku do konfiguracji zarodkowej stanowi o braku występowania mutacji w genie. Niezależnie od stanu mutacji

IGHV, wyróżnia się podgrupę pacjentów z **rearanżacją V3-21**, która stanowi negatywny czynnik prognostyczny (■).

### **Markery surowicze**

Wśród markerów surowiczych mających charakter czynników prognostycznych dla pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej wyróżnia się przydatność:

- aktywności kinazy tymidynowej
- stężenia B-2-globuliny
- dehydrogenazy mleczanowej (■).

Wg ekspertów zaleca się, aby powyższe markery były oznaczane w surowicy krwi obwodowej w ramach standardowego postępowania w badaniach klinicznych w celu ich walidacji i oceny wartości w postępowaniu z pacjentami z CLL. Podwyższonych poziomów powyższych wskaźników świadczy o gorszym rokowaniu wśród chorych. Wysoki poziom LDH koreluje ze skróceniem całkowitego czasu przeżycia pacjentów. Podobnie w przypadku aktywności kinazy tymidynowej - wzrost jest związany z szybszym namnażaniem się komórek białaczkowych i szybszą progresją choroby (■).

### **Rekomendacje towarzystw naukowych dotyczące diagnostyki molekularnych czynników prognostycznych**

#### ***Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii oraz Stowarzyszenie Polskiego Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHiT i PALG-CLL)***

Wg autorów polskiego towarzystwa PTHiT oraz grupy PALG-CLL oprócz badań obowiązkowych, którym każdy pacjent z rozpoznaniem CLL powinien zostać poddany (szczegóły w rozdz. 2.1.7), eksperci zalecają przeprowadzenie badań molekularnych i cytogenetycznych mających na celu ocenę występowania delecji chromosomu 13 [del(13q14.1)], trisomii chromosomu 12 oraz delecji chromosomów 11 [del(11q)], 6 [del(6q)] lub 17 [del(17p)]. W opublikowanych w 2014 roku wytycznych diagnostycznych i terapeutycznych dotyczących pacjentów z CLL zaznaczono, że ocena del11q i del17p jest wskazana u wszystkich chorych. Ponadto, zaleca się również badanie stanu mutacji IGHV, genu *VH3-21* oraz ekspresji białka *ZAP-70* i anygeny CD38. Wśród markerów oznaczanych z surowicy krwi w wytycznych podkreślono przydatność B-2-mikroglobuliny oraz dehydrogenazy mleczanowej (PTHiT i PALG-CLL 2014). W 2016 roku opublikowano aktualizację wytycznych jednak zaznaczono tam, że zalecenia dotyczące diagnostyki nie uległy zmianie i rekomendacje przedstawione w publikacji z 2014 r. są nadal aktualne (■). W tabeli poniżej zestawiono szczegółowo markery obowiązkowe i wskazane w ramach badań klinicznych oraz w codziennej praktyce klinicznej przez PTHiT i PALG-CLL z 2014 r.

**Tab. 7. Markery prognostyczne zalecane przez PTHiT i PALG-CLL w ramach badań klinicznych i w codziennej praktyce klinicznej (■).**

W ramach badań klinicznych		W codziennej praktyce klinicznej (poza badaniami klinicznymi)	
Wskazane	Obowiązkowe	Wskazane	Obowiązkowe

W ramach badań klinicznych		W codziennej praktyce klinicznej (poza badaniami klinicznymi)	
del13q trisomii chromosomu 12 del6q	stan mutacji IGHV VH3-21 ekspresja ZAP-70 ekspresja antygeny CD38	del17p del11q	-

### International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)

Według autorów zaleceń iwCLL 2018 istotnymi parametrami prognostycznymi przydatnymi wśród pacjentów z CLL są: del(13q), del(11q), del(17p), trisomii 12 chromosomu, aberracje TP53, mutacje IGHV oraz markery surowicze ( ). W tabeli poniżej podsumowano obowiązkowe, pożądane i niewskazane markery diagnostyki genetycznej zgodnie z wytycznych iwCLL 2018

Tab. 8 Markery prognostyczne zalecane przez iwCLL ( ).

Badanie	W ramach badań klinicznych	W codziennej praktyce
Badania molekularne i cytogenetyczne (FISH): del13q, del11q, del17p, trisomii 12 chromosomu	obowiązkowe	obowiązkowe
konwencjonalne kariotypowanie limfocytów z krwi obwodowej (po swoistej stymulacji)	pożądane	niewskazane*
Ocena mutacji TP53	obowiązkowe	obowiązkowe
Ocena mutacji IGHV	obowiązkowe	obowiązkowe
Ocena surowiczej B-2-globuliny	obowiązkowe	pożądane

\*może być użyteczne przed rozpoczęciem terapii w warunkach dostępności wystandaryzowanej metody.

Autorzy iwCLL 2018 zwracają uwagę, że testy diagnostyki molekularnej i genetycznej nie są najistotniejszym elementem z punktu widzenia stawiania rozpoznania, ale mogą pomóc w szacowaniu rokowania. Wg ekspertów iwCLL 2018 obecność delecji 17p oraz mutacji TP53 powinny być oceniane zarówno metodą sekwencjonowania DNA wg Sanger'a jak i tradycyjnie metodą FISH, ponieważ stwierdzenie tych anomalii może mieć znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w codziennej praktyce klinicznej. Ponadto, aberracje te mogą pojawić się w trakcie trwania choroby, dlatego powyższe badania genetyczne powinny być powtarzane przed każdą kolejną linią leczenia. Zarówno w ramach badań klinicznych, jak i w codziennej praktyce badaniu należy poddać obecność mutacji w IGHV, ponieważ informacja ta stanowi istotny aspekt z punktu widzenia dobierania odpowiedniego leczenia. Brak mutacji wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i większą opornością na leczenie immunochemioterapią. Autorzy wytycznych wspominają o prognostycznej wartości markerów ZAP-70 oraz CD38 szczególnie w kontekście częstszego współwystępowania z brakiem mutacji IGHV, co wiąże się z gorszym rokowaniem. W publikacji z 2018 roku nie sformułowano precyzyjnych rekomendacji dotyczących diagnostyki wspomnianych markerów. Wg autorów iwCLL 2018 ocena

markerów surowiczych powinna być przeprowadzana w ramach prospektywnych badań klinicznych w celu ich walidacji i oceny wartości w postępowaniu z pacjentami z CLL (█).

### European Society of Medical Oncology (ESMO)

Rekomendacje towarzystwa ESMO z 2020 roku zalecają przeprowadzenie przed rozpoczęciem leczenia analizy wykrywania delecji chromosomu 17p (del 17p) wpływającej na ekspresję białka p53, a w przypadku braku del17p analizę w celu wykrycia mutacji Tp53 za pomocą metody FISH lub sekwencjonowania oraz analizy molekularnej do wykrywania mutacji genu rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV) za pomocą sekwencjonowania (ESMO 2020).

## 2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny u poszczególnych pacjentów jest zróżnicowany, a u połowy chorych początkowo nie występują żadne objawy. Często podejrzenie choroby jest stawiane na podstawie nieprawidłowej liczby limfocytów w rutynowym badaniu morfologii krwi obwodowej. Najczęściej spotykane objawy podmiotowe i przedmiotowe u pacjentów z CLL zostały przedstawione w tabeli poniżej (█).

Tab. 9. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzane u chorych z rozpoznaniem CLL (█).

Objawy podmiotowe		Częstość występowania	Objawy przedmiotowe	Częstość występowania
Objawy „B”	Utrata masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy	5-10%	Powiększenie węzłów chłonnych	50-90%
	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się $\geq 2$ tyg. (bez współistniejącego zakażenia)		Powiększenie śledziony	25-55%
	Wzmocniona potliwość zwłaszcza w nocy utrzymująca się $\geq 2$ tyg. (bez współistniejącego zakażenia)		Powiększenie wątroby	15-25%
Znaczne osłabienie ( $\geq 2$ pkt. w skali ECOG)		bd.	Powiększenie innych narządów limfatycznych#	bd.
Nadmierna męczliwość		bd.	Zajęcie innych narządów pozalimfatycznych*	< 5%
Uczucie pełności w jamie brzusznej		bd.	-	-



Objawy podmiotowe	Częstość występowania	Objawy przedmiotowe	Częstość występowania
i ból brzucha <sup>^</sup>			

<sup>^</sup>objawy związane z powiększeniem śledziony; #np. pierścienia Waldeyera, migdałków; \*np. skóry.

Wśród pacjentów z CLL najczęściej spotyka się objawy nieswoiste, ogólne, określone ogółem jako tzw. „objawy B”, do których należy utrata masy ciała, gorączka i wzmożona potliwość w nocy. W obrazie klinicznym pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową można zaobserwować występowanie objawów powikłań wynikających z częstszych zakażeń, cytopenii autoimmunologicznej, niedokrwistości i małopłytkowości (■ ■ ■ ■ ■).

### Przebieg kliniczny

Przebieg kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków początkowo dominuje przebieg bezobjawowy, a po fazie łagodnego nasilenia dolegliwości choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem po średnio 5-10 latach. Zgony pacjentów są zwykle związane z progresją choroby lub poważnym zakażeniem. U około 30% chorych dominuje przebieg umiarkowany przez większość czasu, a chorzy ci przeżywają około 10-20 lat. CLL może również przebiegać od początku agresywnie i w krótkim czasie (2-3 lat) doprowadzić do zgonu. (■ ■ ■ ■ ■).

W 2-8% przypadków obserwuje się transformację przewlekłej białaczki limfocytowej w bardziej agresywnego chłoniaka - zespół Richtera, w 80-85% w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. *Diffuse large B-cell lymphoma*), w 5-14% w chłoniaka Hodgkina. Transformację histologiczną należy podejrzewać jeśli odnotowuje się szybkie, asymetryczne powiększenie się węzłów chłonnych, nacieki nietypowych narządów pozawęzłowych, wystąpienie objawów ogólnych lub nagłego i znacznego zwiększenia aktywności LDH w surowicy lub hiperkalcemię (Szczeklik 2019).

### Powikłania

W leczeniu chorych z CLL należy pamiętać o możliwych powikłaniach choroby zasadniczej, wymagających odrębnego postępowania (Warzocha 2009).

#### Powikłania autoimmunizacyjne

Najczęstszym powikłaniem autoimmunizacyjnym w przebiegu CLL jest niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA, ang. *acquired autoimmunohemolytic anemia*) spowodowana obecnością autoprzeciwciał o swoistości przeciwerytrocytarnej, najczęściej typu ciepłego klasy IgG; częstość jej występowania ocenia się na 5-10%. Czynnikiem sprzyjającym jej pojawieniu się jest obecność autoprzeciwciał, które wykrywa się bezpośrednim testem antyglobulinowym. Dodatni wynik testu nie przesądza jednak o wystąpieniu AIHA, podobnie jak ujemny jej nie wyklucza (PTOK 2020).

Małopłytkowość immunologiczna (IT, ang. *immune thrombocytopenia*) jest rozpoznawana rzadziej niż AIHA - u 1-5% pacjentów. W praktyce klinicznej nie istnieją wystarczająco czułe metody wykrywania przeciwciał przeciwplatek, dlatego diagnoza IT jest najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia. Zaproponowano następujące kryteria diagnostyczne IT: szybkie (< 2 tygodni) i znaczne obniżenie się liczby płytek krwi (< 100 G/l oraz co najmniej połowa wyjściowej wartości), prawidłowa lub wzmożona megakariopoeza w szpiku,

nieobecność splenomegalii oraz niepoddanie pacjenta leczeniu cytostatycznemu w poprzedzającym miesiącu (PTOK 2020).

Rzadko występującymi powikłaniami autoimmunizacyjnymi są aplazja czystoczerwonokrwinkowa (PRCA, ang. *pure red cells aplasia*) oraz neutropenia immunologiczna (IN, ang. *immune neutropenia*). Ich rozpoznanie jest trudne i wymaga oceny trepanobiopsatu szpiku, a także wykluczenia infekcji wirusowych i neutropenii polekowej (PTOK 2020).

### Powikłania infekcyjne

Nawracające zakażenia obserwuje się u około 50% chorych na CLL i stanowią najczęstszą przyczynę zgonu pacjentów. Przyczynami są zaburzenia odporności związane nie tylko z białaczką, ale również z wiekiem, współistniejącymi chorobami (np. cukrzyca, niewydolność nerek) i leczeniem przeciwnowotworowym. Zaburzenia odporności występują u większości chorych na CLL. Dotyczą zarówno odporności humoralnej (zahamowanie proliferacji limfocytów B, zaburzenia odpowiedzi na bodźce antygenowe, zmniejszone wytwarzanie przeciwciał - hipogammaglobulinemia), jak i komórkowej (nieprawidłowa liczba i funkcja limfocytów T i komórek naturalnej cytotoxycywności [NK, ang. *natural killer*], zaburzenia funkcji fagocytarnej, chemotaktycznej i bakteriobójczej oraz zmniejszona liczba neutrofilów, zmniejszone wytwarzanie enzymów: lizozymu, mieloperoksydazy i b-glukuronidazy przez monocyty) oraz układu dopełniacza (zaburzenia funkcji, zmniejszenia stężenia jego składowych). Zaburzenia w układzie odporności wpływają nie tylko na zwiększoną częstość zakażeń i osłabioną odpowiedź na szczepienia ochronne, ale również na rozwój powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów (PTOK 2020).

Spektrum zakażeń zależy od etapu klinicznego choroby. U pacjentów nieleczonych lub otrzymujących leki alkilujące dominują przede wszystkim zakażenia bakteryjne dolnych dróg oddechowych wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*. Stosunkowo częsta jest reaktywacja zakażeń wirusami *Herpes*, najczęściej *H. zoster* (PTOK 2020).

Chorych na CLL należy zaszczepić przeciw *Streptococcus pneumoniae* (szczepionka skoniugowana + nieskoniugowana) i *Haemophilus influenzae* typu B jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania, nie krócej niż 2 tygodnie przed leczeniem rytuksymabem i po 6 miesiącach po zakończeniu terapii. Szczepienie przeciw grypie należy stosować raz w roku, przy czym u chorych nieodpowiadających zalecane są dwie dawki. Należy unikać szczepień żywymi szczepionkami, takimi jak przeciw polio, przeciwko wirusowi półpaśca i żółtej febry (PTOK 2020).

Należy zachować czujność przy rozpoznawaniu zakażeń, uwzględniając niedobór odporności pacjenta oraz drobnoustroje oportunistyczne (Szczekliki 2019).

### **Rokowanie**

Wśród czynników rokowniczych uwzględnia się:

- typ nacieczenia szpiku,
- poziom leukocytozy,

- czas podwojenia liczby limfocytów,
- poziom markerów surowiczych, cytogenetycznych i molekularnych (██████████).

Opisano wiele parametrów klinicznych i laboratoryjnych, które korelują z niekorzystnym rokowaniem chorych na CLL. Najważniejszym pozostaje stadium zaawansowania klinicznego według Rai'a lub Bineta (patrz rozdz. 2.1.1). Klasyfikacje te nie dostarczają jednak informacji odnośnie do ryzyka progresji u chorych we wczesnych stadiach klinicznych, którzy stanowią obecnie większość przypadków nowo rozpoznanej CLL, ani nie mają znaczenia predykcyjnego co do wrażliwości na chemioterapię. Istotne znaczenie rokownicze w CLL mają również parametry kliniczne (wiek, płeć, choroby współistniejące) oraz laboratoryjne ( $\beta_2$ -mikroglobulina, LDH, kinaza tymidynowa, rozpuszczalny receptor CD23, czas podwojenia limfocytów, typ naciekania szpiku przez białaczkowe limfocyty) (PTOK 2020).

Obecnie za jeden z czynników o największym znaczeniu rokowniczym w CLL uważa się stan mutacyjny genów IGHV. Nieobecność mutacji jest związana z krótkim przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz całkowitym przeżyciem (OS, ang. *overall survival*). Niezależne znaczenie prognostyczne w CLL mają również: ekspresja białka ZAP-70 w komórkach białaczkowych oraz antygenu CD38 na ich powierzchni. Oba parametry są oceniane metodą cytometrii przepływowej, ich zastosowanie w praktyce klinicznej nie jest jednak zalecane z powodu braku standaryzacji metod wykonywania (PTOK 2020).

Spośród wszystkich czynników prognostycznych największe znaczenie praktyczne, wpływające na wybór opcji terapeutycznej u chorych na CLL, mają zaburzenia cytogenetyczne o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym: delecja 11q, a przede wszystkim delecja 17p. Grupę o najgorszym rokowaniu nadal stanowią pacjenci z delecją 17p/mutacją TP53, choć wprowadzenie do leczenia inhibitorów BCR przyczyniło się do istotnego wydłużenia ich przeżycia (PTOK 2020). W poniższej tabeli zestawiono czynniki wysokiego ryzyka u chorych z CLL wraz z częstością występowania (w I linii leczenia) oraz medianą czasu przeżycia (w I linii leczenia).

**Tab. 10. Czynniki wysokiego ryzyka przewlekłej białaczki limfocytowej, częstość ich występowania i mediana czasu przeżycia chorych (Raport Biała Księga 2017).**

Czynniki ryzyka	Częstość występowania (I linia leczenia)	Mediana czasu przeżycia* (I linia leczenia)
delecja 17p	5-8%	<24 miesiące
mutacja TP53	4-5%	24-36 miesięcy
oporność na leczenie analogami puryn	5%	<24 miesiące
szybki nawrót choroby (<24/36mies.)	14%	<24 miesiące

\*wartość mediany czasu przeżycia oznacza taki czas obserwacji, do którego u połowy obserwowanych pacjentów w danej grupie wystąpił zgon, a połowa pacjentów żyje nadal.

Przewlekła białaczka limfocytowa cechuje się bardzo heterogennym przebiegiem klinicznym. Czas przeżycia chorych waha się między mniej niż rok czy 2 lata do ponad 15 lat, a leczenie - z wyjątkiem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) - nie

proceeds to her cure. Morbidity and mortality due to CLL do not result only from the disease, but also from its complications, especially infections, primary and secondary immunodeficiencies and secondary tumors. The frequency of occurrence of organ tumors in CLL patients is about 2 times higher than in the general population and characterizes a more aggressive course (PTOK 2020).

The most common secondary tumors include: skin cancer, lung, colon, kidney and pancreatic. Their treatment is the same as in the case of primary tumors. There are no defined rules for conducting surveillance studies in order to detect secondary tumors in CLL patients, but awareness is important for both hematologists/oncologists and the first contact doctor as well as the patients themselves in terms of risk factors and the need for appropriate prophylaxis (PTOK 2020).

According to the data of the American SEER registry (eng. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) 5-year relative survival<sup>1</sup>, i.e. the percentage of patients who probably survive the disease, from the moment of CLL diagnosis is 81,6% (based on data from 2010-2016) (NCI SEER).

On the National Cancer Registry (KRN) website, data regarding the survival of patients with lymphomas (ICD-10: C.91) without specification/clarification of chronic lymphocytic leukemia (ICD-10: C.91.1) are therefore presented below for chronic lymphocytic leukemia.

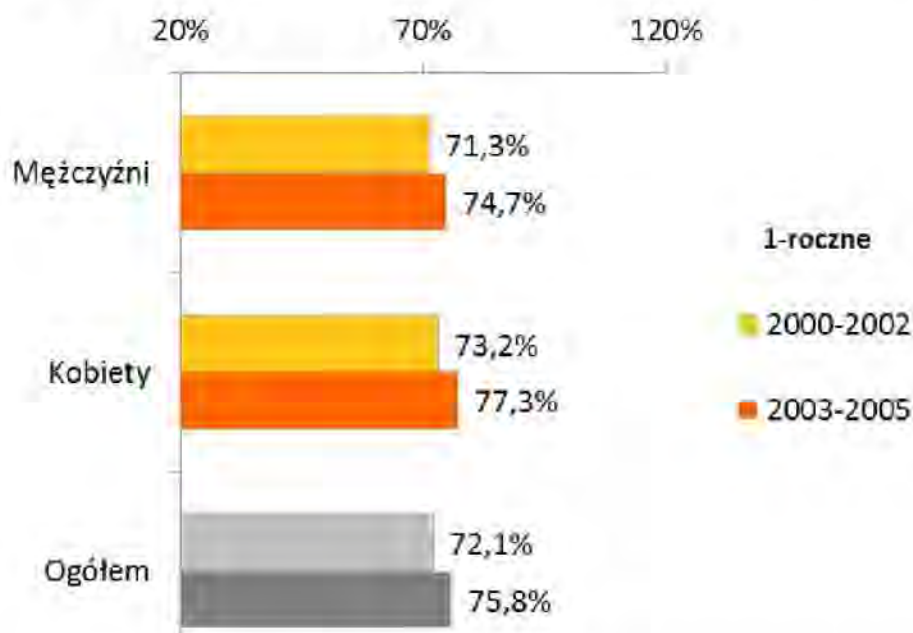
Among patients, in whom chronic lymphocytic leukemia was diagnosed in the years 2000-2002, 1-year survival rates were 71,4% for men and 73,2% for women. Among men diagnosed in the years 2003-2005, the 1-year survival rate was 74,7%, among women 77,3% (see Fig. 3). 5-year survival among patients with chronic lymphocytic leukemia in the first decade of the XXI century improved significantly: for men from 43,9% to 50,5%, while for women from 49,1% to 54,4% (see Fig. 4) (KRN).

---

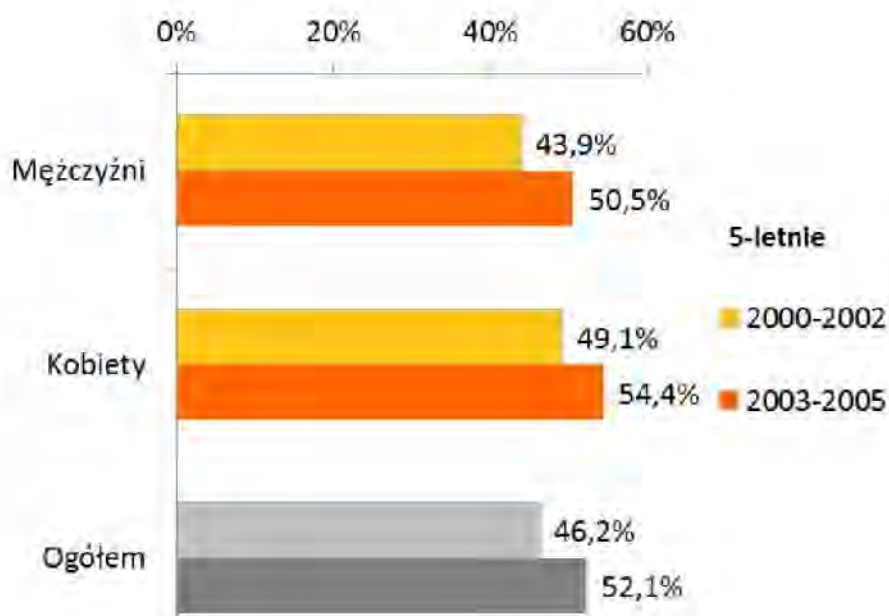
<sup>1</sup> excludes the risk of death from the cause of the tumor; survival statistics are based on large groups of people and cannot be used for accurate prediction in the case of an individual patient.

---

Rys. 3. Wskaźniki 1-roczyńch przeżyć względnych u chorych na białaczkę limfocytową w Polsce (KRN).



Rys. 4. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na białaczkę limfocytową w Polsce (KRN).



W Raporcie Biała Księga z 2017 r. dotyczącym przewlekłej białaczki limfocytowej porównano odsetki chorych z CLL przeżywających 5 lat od momentu diagnozy w Polsce i w Europie na podstawie projektu badawczego „EUROCARE”. Wyniki projektu wskazują, że wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych z CLL w Polsce, wynoszący tylko 53%, jest jednym z najniższych w Europie (zaraz po Chorwacji i Bułgarii), a nawet w Europie Środkowej

i Wschodniej. W Europie średni odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 71%, a w Europie Środkowej i Wschodniej - 58% (Raport Biała Księga 2017).

## 2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej, w krajach Europy i Azji Północnej (PTOK 2020, Wołowicz 2013). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów CLL stanowi 25% wszystkich białaczek (inne źródła podają również 30-40%; PTOK 2020) oraz około 70% wszystkich białaczek limfoidalnych (KRN). Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową szacuje się na ok. 4,2/100 000 rocznie (PTOK 2020, ESMO 2020) i wzrasta do ponad 30/100 000 rocznie u chorych w wieku >80 lat (ESMO 2020). Wg danych z projektu HEMACARE w Europie zachorowalność wynosi około 4,9 na 100 000 rocznie i jest większa u mężczyzn niż u kobiet (5,9 vs 4,0 nowych przypadków na 100 000 rocznie) (Sant 2010).

Współczynnik chorobowości na przewlekłą białaczkę limfocytową na świecie, zgodnie z danymi publikowanymi na stronie internetowej ORPHANET, wynosi 1-5/10 000 (Orphanet CLL). Według danych *The Global Cancer Observatory* z 2018 r., zebranych od 185 krajów, chorobowość białaczki na świecie w 5-letnim horyzoncie czasowym oszacowano na 1 174 433 osób, w tym 261 679 osób w Europie (GLOBOCAN 2018). Przy założeniu, że CLL stanowi ok. 25% wszystkich białaczek (KRN), chorobowość CLL na świecie można oszacować na ok. 294 tys. osób.

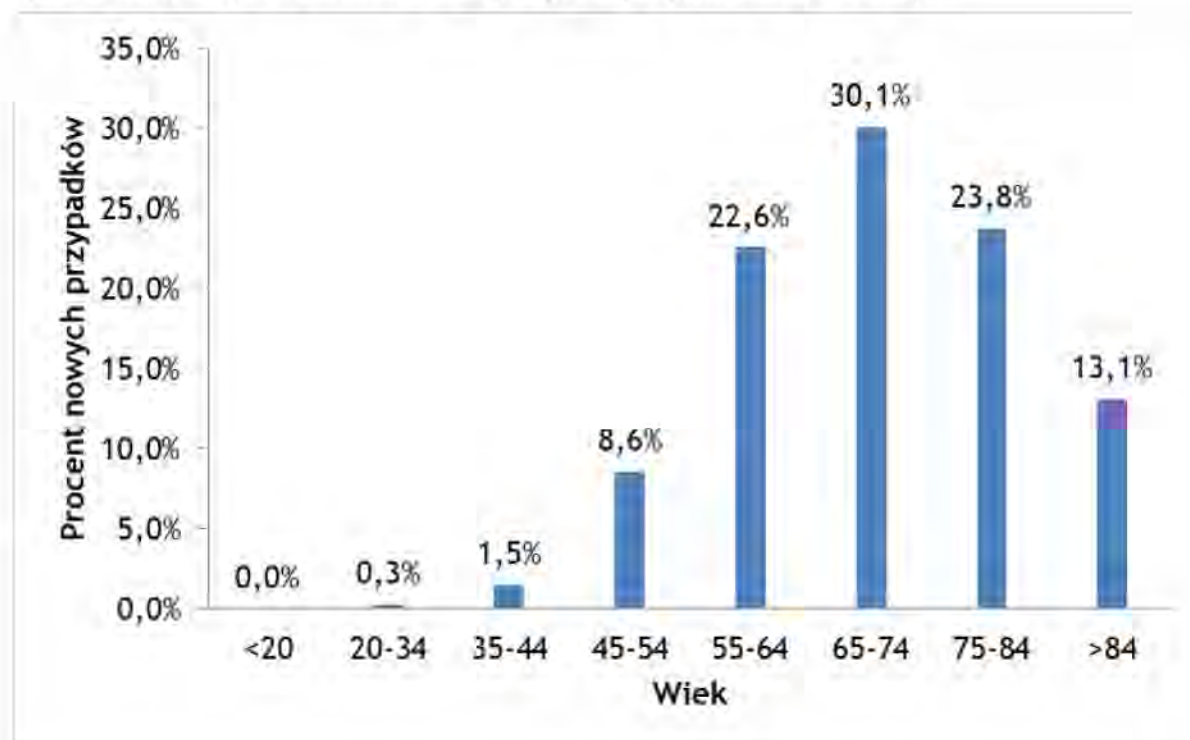
W porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, białaczka zajmuje 13. miejsce pod względem liczby zachorowań (437 033 nowych przypadków) oraz 10. miejsce pod względem liczby zgonów (309 006 zgonów) (GLOBOCAN 2018).

Mediana wieku zachorowań wynosi 72 lata, a zachorowania u osób poniżej 30 r.ż. występują bardzo rzadko. Około 10% przypadków stanowią osoby w wieku <55 lat (Szczekliki 2019).

Według danych z amerykańskiego rejestru SEER, zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w 2020 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 21 040 nowych przypadków, co stanowi 1,2% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory. W latach 1975-1999 wartość współczynnika zapadalności utrzymywała się na stałym poziomie, a po 2000 roku obserwowano nieznaczny wzrost (NCI SEER).

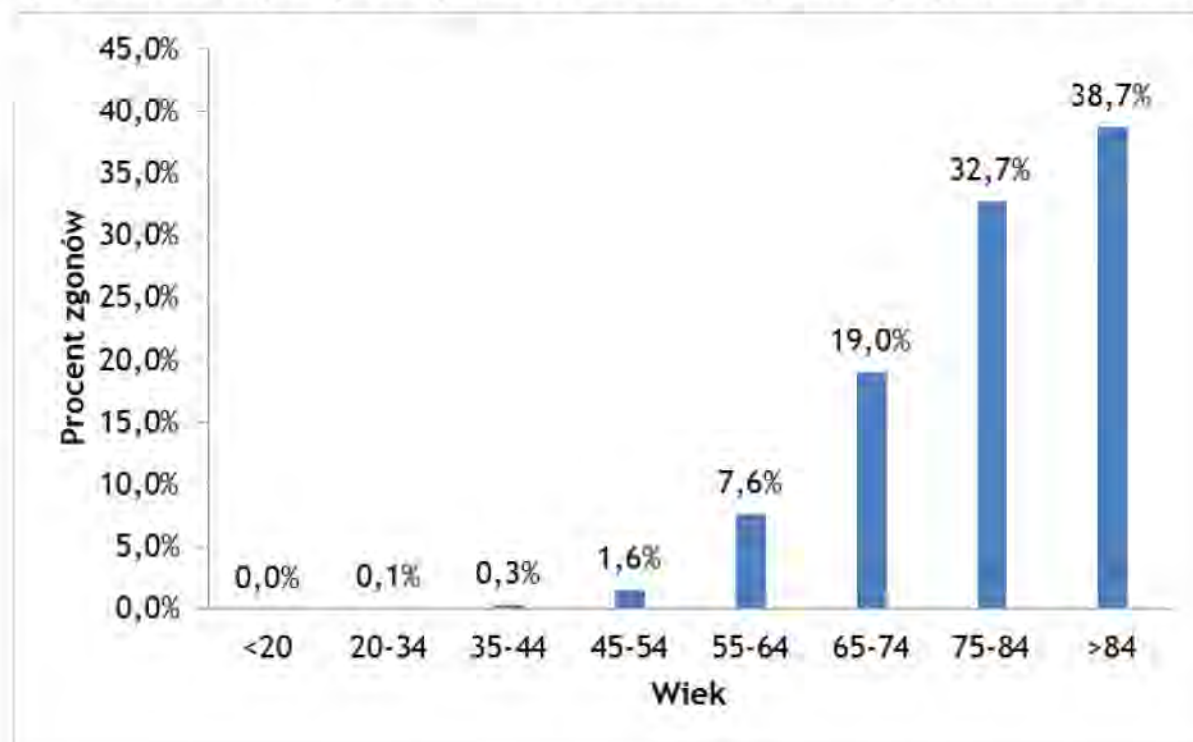
Na podstawie danych SEER z lat 2013-2017 roczny współczynnik zapadalności wynosił 5,0 na 100 000. Przewlekła białaczka limfocytowa występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, w szczególności u mężczyzn rasy białej (NCI SEER). Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety (Szczekliki 2019) - roczny współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi 3,5/100 000, wśród mężczyzn 6,8/100 000, a wśród mężczyzn rasy białej 7,3/100 000. Ponadto, CLL najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata - mediana wieku w momencie diagnozy wg danych SEER wynosi 70 lat (NCI SEER). Na poniższym wykresie przedstawiono odsetki nowych przypadków CLL wg grupy wiekowej.

Rys. 5. Wiek chorych w momencie diagnozy CLL (na podstawie NCI SEER).



Liczbę zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w 2020 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 4 060 zgonów, co stanowi 0,7% wszystkich zgonów na choroby nowotworowe. Współczynnik zgonów oszacowano na 1,1 na 100 000 na podstawie liczby zgonów w latach 2014-2018. Wskaźniki śmiertelności z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej są wyższe u osób starszych - odsetek zgonów z powodu CLL jest najwyższy w grupie wiekowej 85+ (patrz poniższy wykres). Mediana wieku chorych z CLL w momencie zgonu wynosi 81 lat. Analogicznie jak w przypadku nowych zachorowań (patrz wyżej), współczynniki zgonów są wyższe u mężczyzn (1,6/100 000), w szczególności u mężczyzn rasy białej (1,7/100 000), niż u kobiet (0,8/100 000) (NCI SEER).

Rys. 6. Procent nowych zgonów z powodu CLL w zależności od wieku (na podstawie NCIE SEER).



Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce liczebność chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z rozpoznaniem głównym w 2018 r. wyniosła 18 788, a z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym - 19 798. (AWA Imbruvica 2019). Dane NFZ dotyczące liczebności populacji z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 przedstawiono w poniższej tabeli.

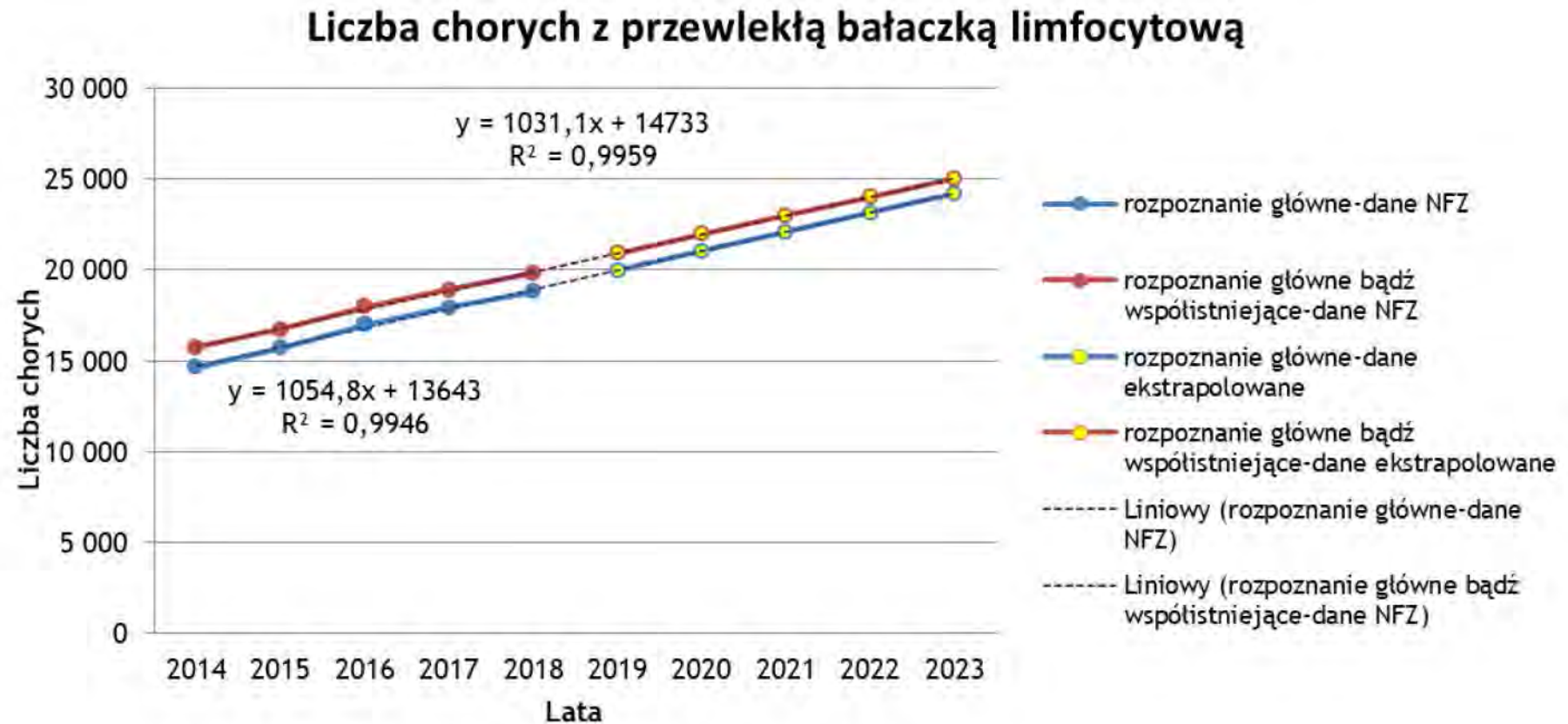
Tab. 11. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD - 10: C91.1 według danych NFZ (AWA Imbruvica 2019).

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym	Liczba pacjentów z rozpoznaniem współistniejącym
2014	14 641	15 740
2015	15 686	16 707
2016	16 982	17 985
2017	17 940	18 902
2018	18 788	19 798

Na podstawie ekstrapolacji danych dotyczących liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (wg ICD-10: C91.1) w latach 2014-2018 oszacowano liczbę chorych z CLL w latach 2019-2023. Zgodnie z opinią analityków AOTMiT w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica z 2019 r. (AWA Imbruvica 2019) w prognozie uwzględniono wzrost liczby chorych (założono liniowy trend wzrostu).



Rys. 7. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 na podstawie danych NFZ (AWA Imbruvica 2019) oraz w latach 2019-2023 (dane ekstrapolowane).



W Krajowym Rejestrze Nowotworów dostępne są dane dotyczące zapadalności i śmiertelności z powodu białaczki limfatycznej (ICD-10: C.91) bez wyszczególnienia/zawężenia do przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C.91.1). W związku z tym wykorzystano dane KRN dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów z powodu białaczki limfatycznej, a liczbę zachorowań i liczbę zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej oszacowano przy założeniu, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi około 70% białaczek limfoidalnych (wg danych KRN) (patrz Tab. 12).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów zapadalność na białaczkę limfatyczną i przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce stanowi odpowiednio ok. 1,09% i 0,76% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2017 r. wyniosła odpowiednio 1 801 i ok. 1 261 nowych zachorowań. Zapadalność na CLL u kobiet wyniosła ok. 573 nowych przypadków, a u mężczyzn - ok. 688 nowych przypadków, co stanowiło odpowiednio ok. 0,69% i 0,83% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory (KRN).

W 2017 r. śmiertelność z powodu białaczki limfatycznej i przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów wyniosła odpowiednio 1 284 i ok. 899 zgonów, co stanowiło odpowiednio 1,29% i 0,90% zgonów z powodu wszystkich nowotworów. Śmiertelność na CLL wśród kobiet wyniosła ok. 403 zgony, a wśród mężczyzn - ok. 496 zgonów, co stanowiło odpowiednio ok. 0,89% i 0,91% zgonów z powodu wszystkich nowotworów (KRN).

**Tab. 12. Liczba zachorowań i liczba zgonów na białaczki limfatyczne w populacji dorosłych chorych (wiek  $\geq 15$  lat) w latach 1999-2017 w Polsce (KRN).**

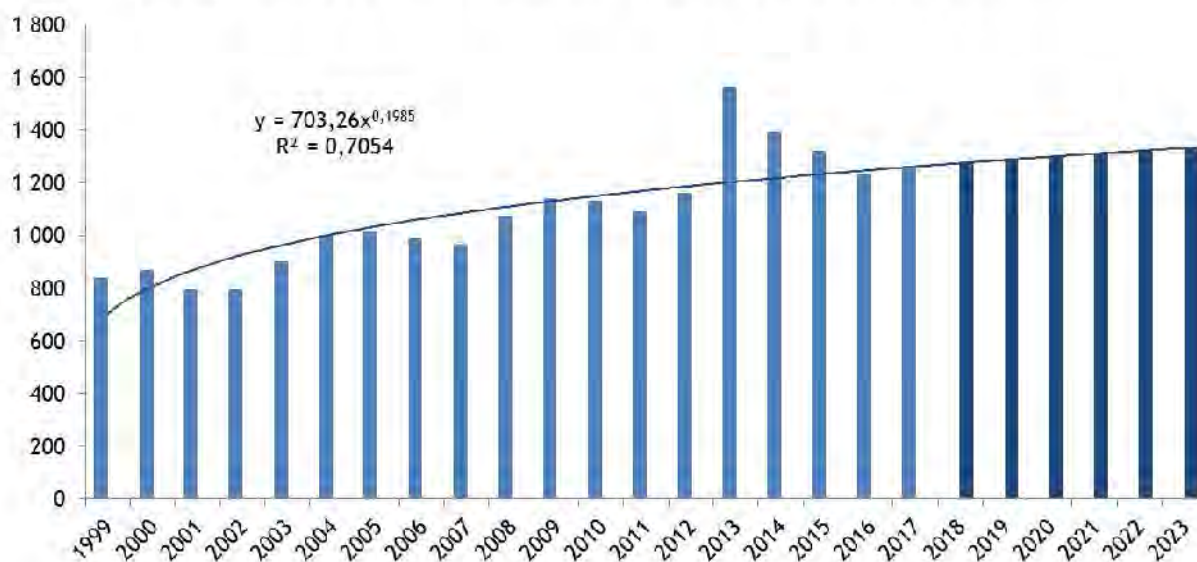
Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
	Białaczki limfatyczne	CLL*	Białaczki limfatyczne	CLL*
1999	1 197	838	932	652
2000	1 237	866	978	685
2001	1 132	792	998	699
2002	1 131	792	1 047	733
2003	1 283	898	1 052	736
2004	1 427	999	1 098	769
2005	1 445	1 012	1 123	786
2006	1 415	991	1 184	829
2007	1 381	967	1 216	851
2008	1 531	1 072	1 210	847
2009	1 628	1 140	1 196	837
2010	1 614	1 130	1 216	851
2011	1 555	1 089	1 301	911
2012	1 658	1 161	1 254	878
2013	2 234	1 564	1 307	915
2014	1 989	1 392	1 201	841
2015	1 883	1 318	1 279	895
2016	1 754	1 228	1 334	934

Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
2017	1 801	1 261	1 284	899

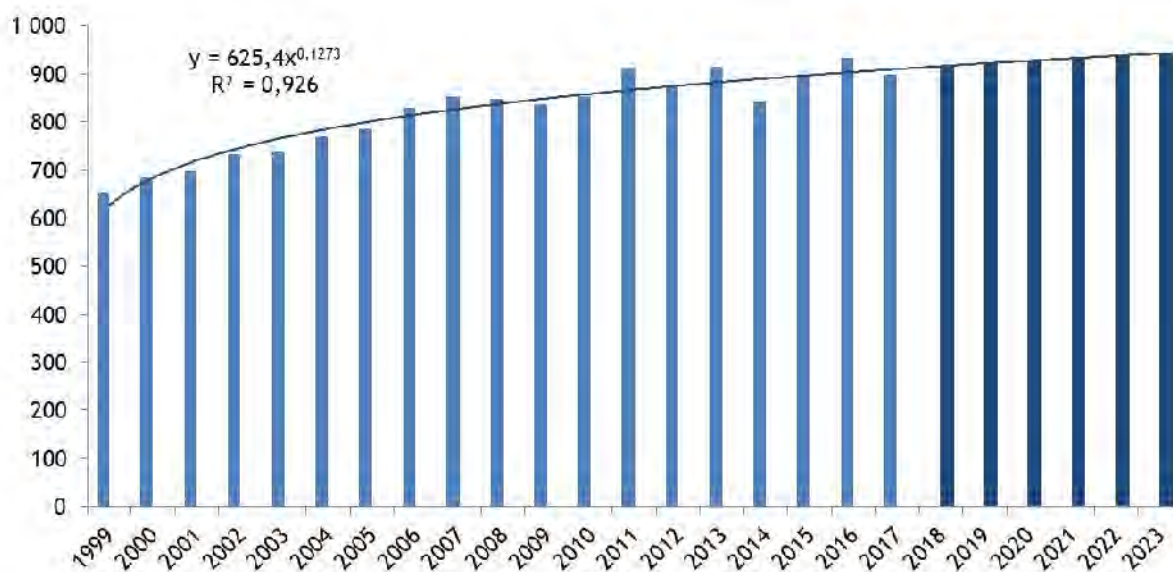
\*oszacowano przy założeniu, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 70% wszystkich białaczek limfocytowych (KRN).

Dane dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2017 ekstrapolowano za pomocą trendu potęgowego na lata 2018-2023.

Rys. 8. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zachorowań w latach 2018-2023 w Polsce.



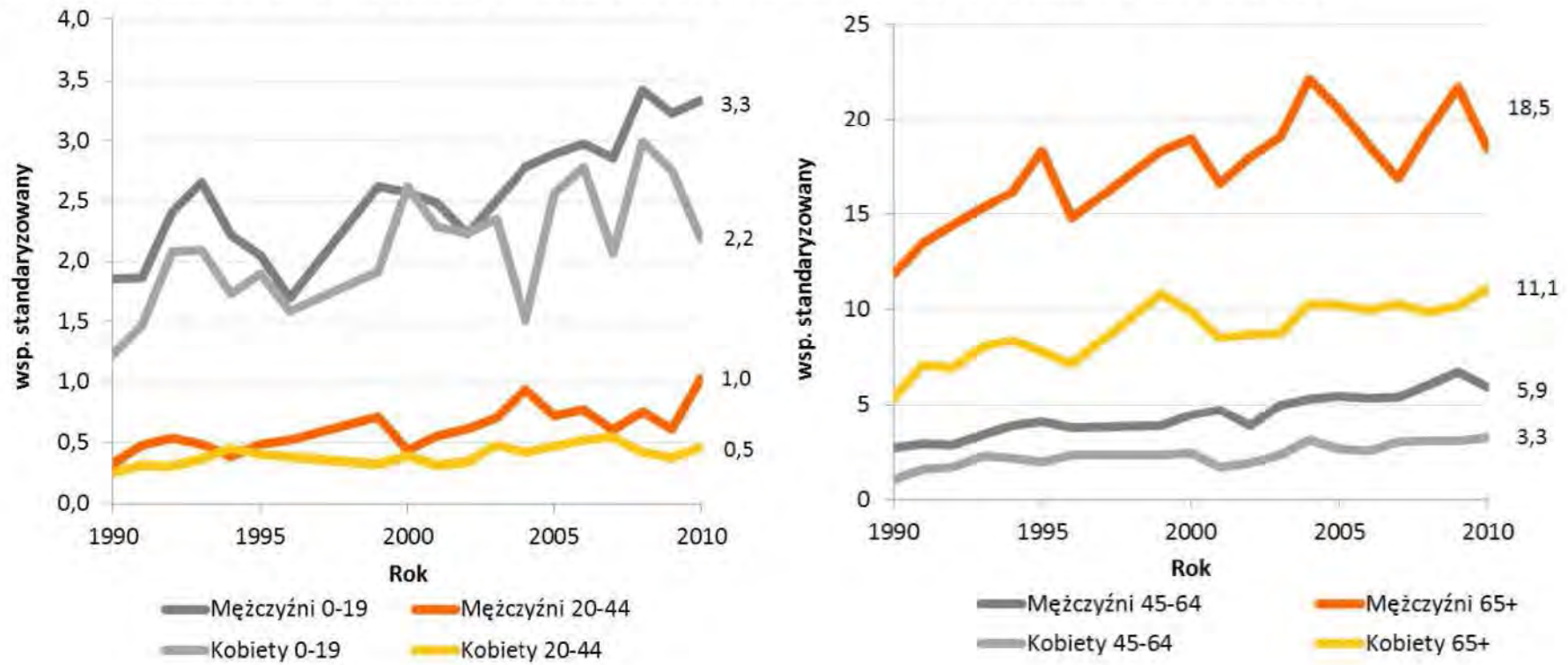
Rys. 9. Liczba zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zgonów w latach 2018-2023 w Polsce.



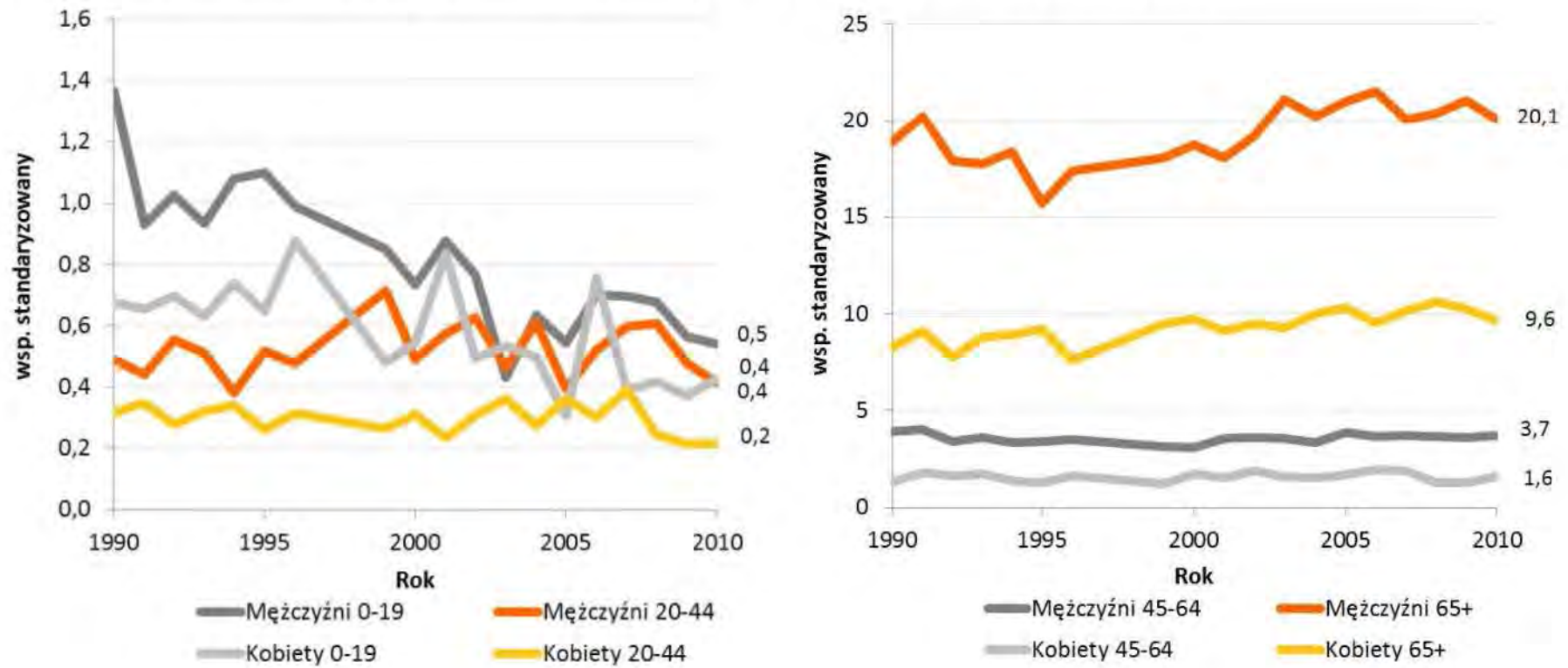
Zachorowalność na białaczkę limfatyczną wzrasta od początku lat 90. u obu płci. Zachorowalność u dzieci (0-19) w ostatnim dwudziestoleciu wzrastała u obu płci. Wśród młodych dorosłych współczynniki zachorowalności wykazywały rosnącą tendencję u mężczyzn i plateau u kobiet. Wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) i starszym (powyżej 65 roku życia) zachorowalność charakteryzowała się rosnącą tendencją (patrz Rys. 10) (KRN).

Umieralność z powodu białaczki limfatycznej utrzymuje się od dwóch dekad na stałym poziomie u obu płci (około  $2,5/10^5$  u mężczyzn i  $1,2-1,3/10^5$  u kobiet). Umieralność z powodu białaczki limfatycznej zarówno u mężczyzn jak i kobiet charakteryzuje się stałym poziomem u młodych i w średnim wieku dorosłych oraz wśród najstarszych osób. Wśród dzieci (0-19 lat) notuje się znaczny spadek umieralności (patrz Rys. 11) (KRN).

Rys. 10. Trendy zachorowalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych.



Rys. 11. Trendy umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.



Wg danych przedstawiony w raporcie Biała Księga, opracowanych na podstawie danych KRN z 2013 r., białaczki limfatyczne (ICD-10: C91) wśród nowotworów złośliwych zajmują 18. miejsce pod względem liczby zachorowań i liczby zgonów (Raport Biała Księga 2017).

### **Obciążenie chorobą**

Kliniczne następstwa przewlekłej białaczki limfocytowej mogą mieć negatywny wpływ na jakość życia pacjentów w wyniku objawów związanych z chorobą (takich jak: zmęczenie, nawracające infekcje i anemia), działanie niepożądane związane z leczeniem oraz skutki psychologiczne, socjoekonomiczne i funkcjonalne życia z chorobą. U chorych z CLL wykazano znacznie niższe dobre samopoczucie w porównaniu do populacji ogólnej, jak również w porównaniu do chorych z innymi typami raka (Shanafelt 2007).

Przewlekła białaczka limfocytowa jest choroba zagrażająca życiu ze względu na rozwój cytopenii (tj. stan, w którym liczba krwinek jest znacznie niższa niż normalna) oraz upośledzonej produkcji normalnej immunoglobuliny (D'Arena 2013, Hodgson 2011). Przewlekła białaczka limfocytowa jest związana z wysokim ryzykiem śmiertelności z powodu infekcji związanych z chorobą, najczęściej wywołanych przez bakterie i pod wpływem hipogammaglobulinemii. Częstość poważnych infekcji wymagających hospitalizacji celem dożylnego podania antybiotyków u pacjentów z CLL/SLL opornych na fludarabinę jest niezwykle wysoka (Perkins 2002). W bardziej zaawansowanych stadiach choroby, neutropenia spowodowana naciekiem szpiku kostnego i/lub działaniem terapii cytotoksycznej może również przyczyniać się do zwiększonego ryzyka zakażeń. Pojawiają się również defekty oporności komórkowej, które są czynnikiem predysponującym do zakażeń u pacjentów leczonych analogami puryn (Wadhwa 2006).

W przeszłości w ograniczonym stopniu koncentrowano się na tym jaki wpływ ma CLL na jakość życia chorych (Stephens 2005). Jednak, długoterminowe dane dotyczące wpływu leczenia na jakość życia są ważne, aby zrozumieć całościowy wpływ leczenia na chorych (Zent 2012, w szczególności biorąc pod uwagę przewlekłą naturę CLL. Poprawa jakości życia pacjentów w długoterminowej perspektywie jest głównym celem w początkowej fazie leczenia (Zent 2012).

### **Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)**

W opisie obciążenia chorobą (GBD, ang. *Global Burden Disease*) wykorzystano wskaźnik DALYs, lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*). Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Wskaźnik DALYs obliczany jest jako suma lat życia utraconych z powodu niepełnosprawności dla osób żyjących z daną chorobą lub jej konsekwencjami (YLLs, ang. *Years Lost due to Disability*) oraz lat życia utraconych z powodu przedwczesnej umieralności w populacji (YLDs, ang. *Years of Life Lost*; WHO DALY).

Wg danych *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) dotyczących globalnych obciążeń chorobami przewlekła białaczka limfocytowa przyczyniła się w 2017 r. w Polsce do utraty 23 156,16 lat życia w pełnym zdrowiu, co stanowiło 0,18% wszystkich DALY utraconych w wyniku wszystkich chorób w Polsce. Procentowy wzrost DALY w latach 1990-2019 dla przewlekłej białaczki limfocytowej wyniósł 5,81% (IHME 2019). Dane IHME przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Obciążenie CLL w Polsce w 2019 r. - DALY, YLD, YLL (liczba/współczynnik na 100 000 osób) (IHME 2019).

DALY	YLL	YLD
23 156,16 / 60,25	21 091,6 / 54,88	2 064,56 / 5,37

## 2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Przewlekła białaczka limfocytowa jest w zdecydowanej większości przypadków chorobą nieuleczalną, a celem terapii - podobnie jak w innych indolentnych nowotworach układu chłonnego - są kontrola progresji choroby, przedłużenie życia i poprawa jego jakości. Pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu, wymagają jedynie obserwacji (strategia *wait and watch*) (PTOK 2020).

Wskazania do rozpoczęcia leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową wg wytycznych *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* z 2018 r. (iwCLL 2018, PTOK 2020):

- postępująca niewydolność krwiotwórcza szpiku objawiająca się niedokrwistością (stężenie Hb <10 g/dl) i/lub małopłytkowością (liczba PLT <100 G/l)<sup>2</sup>;
- znaczne ( $\geq 6$  cm poniżej łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony;
- znaczne ( $\geq 10$  cm najdłuższym wymiarze), postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych;
- progresja limfocytozy krwi obwodowej (zwiększenie liczby limfocytów o  $\geq 50\%$  w ciągu 2 miesięcy lub ich podwojenie się w ciągu <6 miesięcy);
- niedokrwistość lub małopłytkowość autoimmunizacyjna niedostatecznie kontrolowane kortykosteroidoterapią;
- wystąpienia  $\geq 1$  z objawów systemowych:
  - niezamierzone zmniejszenie masy ciała o  $\geq 10\%$  w ciągu poprzedzających 6 miesięcy;
  - znaczne osłabienie (wskaźnik wydolności  $\geq 2$  wg ECOG);
  - gorączka  $> 38^\circ\text{C}$  niespowodowana infekcją i trwająca  $\geq 2$  tygodnie;
  - nocne poty niespowodowane infekcją i trwające co najmniej miesiąc;
- objawowe lub czynnościowe zajęcie narządów pozawęzłowych.

Liczba limfocytów może wykazywać nieznaczne wahania, na przykład w odpowiedzi na infekcję lub też bez uchwytnych przyczyn. Wykazanie istotnego podwyższenia limfocytozy

<sup>2</sup> \*Można odstąpić od leczenia w przypadku, gdy liczba płytek krwi (PLT) wynosząca <100 G/l utrzymuje się na stabilnym poziomie przez długi okres.



zawsze wymaga kontroli w celu upewnienia się, że jest to wyraz stałej tendencji do progresywnego zwiększania się liczby limfocytów, a nie zjawisko jednorazowe (PTOK 2020).

### Odpowiedź na leczenie

Ocena odpowiedzi na leczenie u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową powinno być przeprowadzona zgodnie z kryteriami IWCLL, które uwzględniają różnice w ocenie odpowiedzi w praktyce klinicznej i badaniach klinicznych (PTOK 2020). Kryteria odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 14. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PTOK 2020).

Parametr	CR	PR	SD	PD
<b>Grupa A - kryteria określające masę guza</b>				
Wymiary węzłów chłonnych	Wszystkie <1,5 cm	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zmiana w zakresie od -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$
Wymiary wątroby i/lub śledziona	Wątroba w normie, śledziona <13 cm	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zmiana w zakresie od -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$
Objawy systemowe	Nieobecne	$\geq 1$	$\geq 1$	$\geq 1$
Limfocytoza we krwi obwodowej	w normie	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zmiana w zakresie od -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$
<b>Grupa B - kryteria określające wydolność szpiku</b>				
Liczba płytek krwi	$\geq 100$ G/l	$\geq 100$ G/l lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmiana w zakresie od -49% do +49%	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej wtórnie do CLL
Stężenie hemoglobiny	$\geq 11$ g/dl (bez transfuzji ani erytropoetyny)	$\geq 11$ g/dl lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zwiększenie do <11 g/dl lub <50% powyżej wartości wyjściowej lub zmniejszenie o <2 g/dl	Wtórnie do CLL zmniejszenie o $\geq 2$ g/dl od wartości wyjściowej
Szpik kostny	Normokomórkowy, nieobecność komórek białaczkowych i grudek z komórek limfoidalnych B	Obecność komórek białaczkowych lub grudek z komórek limfoidalnych B albo badanie niewykonane	Bez zmian w stopniu nacieczenia szpiku	Zwiększenie odsetka komórek CLL o $\geq 50\%$ w kolejnych badaniach

CR (ang. *complete remission*) - remisja całkowita: muszą być spełnione wszystkie kryteria; PD (ang. *progressive disease*) - choroba progresywna: musi być spełnione  $\geq 1$  kryterium grupy A lub grupy B; PR (ang. *partial remission*) - remisja częściowa: wymagana poprawa  $\geq 2$  spośród wyjściowo nieprawidłowych parametrów z grupy A i jednego z grupy B; jeśli przed leczeniem nieprawidłowy jest jeden parametr z obu grup A i B, to wymagana jest poprawa tylko jednego; SD (ang. *stable disease*) - choroba stabilna: wszystkie kryteria muszą być spełnione, izolowane objawy systemowe nie wystarczają do rozpoznania PD.

Wprowadzenie do leczenia CLL inhibitorów BCR wymagało opracowania nowej kategorii odpowiedzi: odpowiedź częściowa z limfocytozą (PR-L, ang. *partial response with lymphocytosis*). U chorych leczonych inhibitorami BCR obserwuje się przejściowe zwiększenie liczby limfocytów krwi obwodowej związane z ich redystrybucją z węzłów chłonnych, co wynika z mechanizmu działania leków. U większości pacjentów leczonych ibrutinibem limfocytoza ustępuje w ciągu 8 miesięcy, ale u niektórych może się utrzymywać ponad 12 miesięcy, co nie wpływa na zwiększenie ryzyka nawrotu. Odpowiedź PR-L stwierdza się u chorych z odpowiedzią kliniczną (zmniejszenie limfadenopatii i organomegalii) z utrzymującą się limfocytozą (w przypadku nieobecności innych wykładników progresji choroby) (PTOK 2020).

### **Monitorowanie leczenia**

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą nieuleczalną, dlatego po ustaleniu rozpoznania choroby powinni być okresowo badani w celu wykrycia progresji choroby i ustalenia wskazań do leczenia. U chorych niewymagających leczenia zalecane są wizyty kontrolne co 3-12 mies. (badanie przedmiotowe, badanie morfologii krwi). Ocena cytologiczna i/lub histologiczna szpiku jest wskazana tylko u chorych z nieznaną przyczyną cytopenii. U chorych z podejrzeniem zespołu Richtera należy wykonać biopsję węzła chłonnego. U większości chorych nie jest konieczne wykonywanie okresowych badań okresowych; zalecane są one u chorych uczestniczących w badaniach klinicznych oraz u chorych z podejrzeniem zespołu Richtera lub wtórnych nowotworów (Szczeklik 2019).

#### **2.1.6.1 Leczenie pierwszej linii**

Wybór schematu leczenia zależy od (PTOK 2020):

- stanu wydolności fizycznej pacjenta;
- czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki alkilujące i analogi puryn (del17p/mutacja TP53);
- czynników predykcyjnych odpowiedzi na immunochemioterapię (stan mutacji genów IGVH).

Najlepsze wyniki leczenia uzyskuje się schematami zawierającymi analogi puryn, w związku z czym należy wyodrębnić chorych, którzy mogą otrzymać leki z tej grupy w pełnych dawkach, a więc względnie młodych, w dobrym stanie ogólnym, bez niewydolności nerek ani poważnych chorób współistniejących (*fit*). Chemioterapia musi być zredukowana w przypadku chorób współistniejących, upośledzenia funkcji nerek lub podeszłego wieku (*unfit*). U niektórych pacjentów stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek chemioterapii (*frail*) (PTOK 2020).

W praktyce klinicznej do grupy *fit* kwalifikowani są chorzy bez przeciwwskazań do podania analogu puryn w pełnej dawce. Ogólnie przyjęte przeciwwskazania opracowane przez grupę niemiecką (GCLLSG, ang. *German CLL Study Group*) to: klirens kreatyniny <70 ml/min i/lub brak istotnych chorób współistniejących, liczba punktów w skali CIRS (ang. *Cumulative Index Rating Scale*) >6 (PTOK 2020).

Ocena CIRS jest najczęściej stosowaną skalą do oceny chorób współistniejących. Obejmuje ocenę 14 narządów/układów (narząd/układ: serce, ciśnienie tętnicze, naczyniowy, oddechowy oczy/nos/uszy/gardło, przewód pokarmowy - górny i dolny odcinek, wątroba, nerki, moczowo-płciowy, kostno-mięśniowy, endokryny/metaboliczny, neurologiczny, psychiczny), według 5-stopniowej punktacji, w której zero punktów oznacza brak choroby/prawidłową funkcję narządu, a cztery punkty stan zagrożenia życia (PTHit i PALG-CLL 2016).

Tab. 15. Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS (PTHit i PALG-CLL 2016).

Opis	Stopień dysfunkcji	Liczba punktów
Brak problemów zdrowotnych ze strony danego narządu (układu) lub problemy medyczne w przeszłości bez następstw klinicznych	brak	0
Aktualny problem zdrowotny niewymagający lub okresowo wymagający leczenia, (np.: przepuklina, żylaki odbytu, astma leczona okresowo za pomocą okresowo wziewnych leków rozszerzających oskrzela, zgaga leczona okresowo lekami zobojętniającymi) lub istotne problemy zdrowotne w przeszłości (np. kamica nerkowa), w tym leczone operacyjnie (histerektomia, cholecystektomia), rokowanie dobre, aktywność prawidłowa	łagodna	1
Obecność choroby (zaburzeń funkcji) wymagających stałego przyjmowania leków (skuteczność leczenia 1. linii), rokowanie dobre, aktywność nieznacznie ograniczona (np.: astma leczona wziewnymi kortykosteroidami, refluks żołądkowo-przetykowy lub choroba zwyrodnieniowa stawów - wymagające codziennego przyjmowania leków)	umiarkowana	2
Obecność choroby przewlekłej, brak skuteczności leczenia pierwszej linii, rokowanie niepewne, istotne ograniczenie aktywności (np.: objawy dusznicy bolesnej pomimo leczenia, niewydolność krążenia lub/i niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia skojarzonego)	ciężka	3
Stan nagły wymagający natychmiastowego leczenia lub hospitalizacji, rokowanie złe (np.: niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niezdrożność dróg moczonych, krwawienie z przewodu pokarmowego) lub ciężka niewydolność narządowa (niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, przewlekła obturacyjna choroba płuc wymagająca tlenoterapii), ciężkie uszkodzenie narządów zmysłów (prawie całkowita ślepota lub głuchota)	bardzo ciężka	4

#### **Chorzy bez delecji 17p/mutacji TP53 bez innych chorób współistniejących (fit)**

Za „złoty standard” leczenia w tej grupie chorych uważa się immunochemioterapię według schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), który pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*) na poziomie ok. 90%, w tym odsetka CR >40%, jak również dłuższe przeżycie wolne od wznowy w stosunku do schematu FC (PTOK 2020).

Grupą o szczególnie dobrym rokowaniu są chorzy z obecnością mutacji genów dlaIGHV. natomiast rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genówIGHV jest znacznie gorsze

- z tego względu należy u nich rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych. Można stosować schematy na bazie kladrybiny, np. CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) (PTOK 2020).

U chorych spełniających kryteria kwalifikacji do intensywnej immunochemioterapii w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (PTOK 2020).

### **Chorzy bez delecji 17p/mutacji TP53 z współistniejącymi innymi chorobami (unfit)**

Do niedawna z powodu braku randomizowanych badań klinicznych nie było jednolitych zaleceń dotyczących zasad leczenia chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii z analogami puryn, a najczęściej stosowanym lekiem był chlorambucyl. Obecnie również w tej grupie pacjentów zalecanym standardem leczenia stała się immunochemioterapia w postaci chlorambucylu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (ofatumumab, rytuksymab) (PTOK 2020).

W 2016 r. opublikowano wyniki badania RESONATE-2, w którym w pierwszej linii leczenia CLL zastosowano ibrutinib, wykazując jego istotnie większą skuteczność w odniesieniu do ORR, CR, PFS, OS w porównaniu z chlorambucylem. Na podstawie wyników tego badania ibrutinib można obecnie rozważyć jako opcję terapeutyczną u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii (IC) (PTOK 2020).

### **Chorzy z delecją 17p/mutacją TP53**

Wprowadzenie do leczenia CLL leków hamujących przekazywanie sygnałów z receptora limfocyty B wpłynęło na zmianę standardów leczenia chorych na CLL z delecją 17p//mutacją TP53. Wcześniej jako najskuteczniejszą opcję terapeutyczną dla chorych z zaburzeniami w obrębie genu TP53 w wyniku jego mutacji lub delecji 17p uważano alemtuzumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi CD52. Odpowiedź na leczenie alemtuzumabem u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 jest jednak krótka, ponadto obecnie lek ten nie jest zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej w CLL i dostępny jedynie (nieodpłatnie) w ramach programu prowadzonego przez producenta leku, firmę Genzyme (*Campath Distribution Program*) (PTOK 2020).

Aktualnie zalecaną opcję terapeutyczną dla chorych z delecją 17p/mutacją TP53 są inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: **ibrutinib** i idelalizib, przy czym w pierwszej linii leczenia chorych na CLL z del17p/mutacją TP53 idelalizib może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia. Leki te działają wybiórczo na limfocyty B. Łączą się one kowalentnie z odpowiednimi kinazami, hamują je i kierują komórki docelowe na drogę apoptozy niezależnej od genu TP53, dzięki czemu są skuteczne u chorych z jego inaktywacją. Ibrutinib stosowany jest jako monoterapia, idelalizib podaje się w połączeniu z rytuksymabem. **Inhibitory BCR cechują się istotnie większą skutecznością u chorych z del17p/mutacją TP53 w porównaniu z innymi stosowanymi wcześniej metodami leczenia** (PTOK 2020).

W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą: alemtuzumab w połączeniu z metylprednizolonem, duże dawki kortykosteroidów (metylprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem (PTOK 2020).

### 2.1.6.2 Leczenie choroby odpornej i nawrotowej

U chorych ze wznową przewlekłej białaczki limfocytowej wybór schematu zależy przede wszystkim od obecności del17p/mutacji TP53 oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Istotne znaczenie - podobnie jak przy leczeniu pierwszej linii - mają również stan wydolności fizycznej i choroby współistniejące (PTOK 2020).

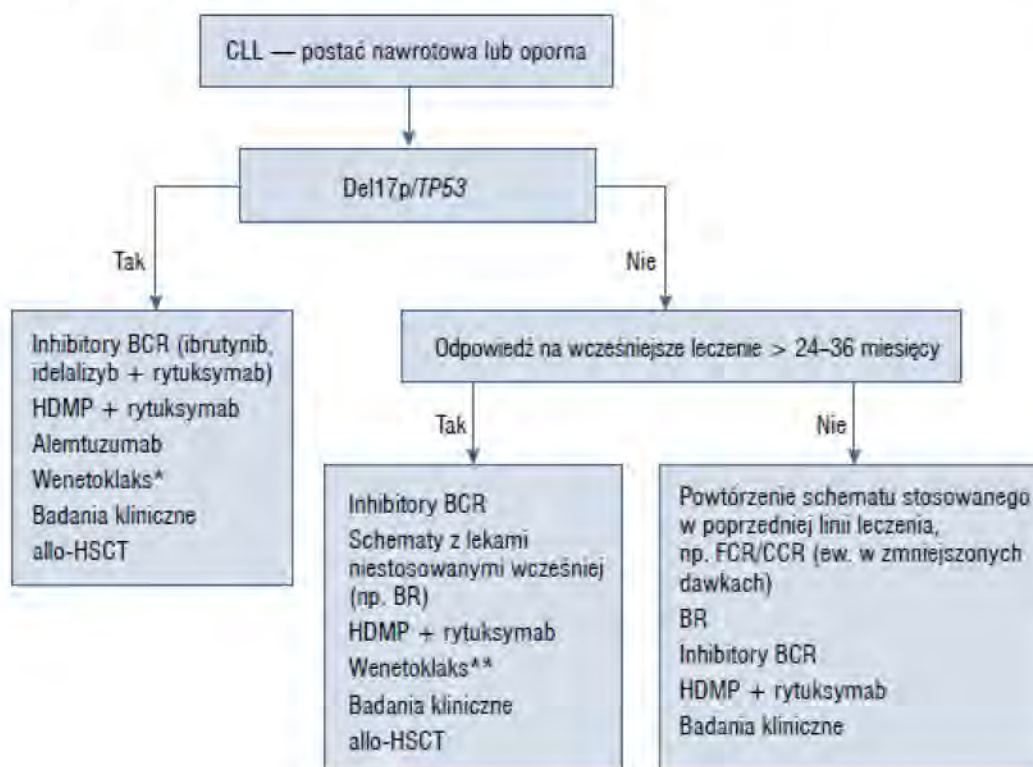
U chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 można powtórzyć schemat stosowany w pierwszej linii, jeśli czas trwania odpowiedzi był dłuższy niż 24-36 miesięcy. Jeśli czas trwania odpowiedzi był krótszy lub wystąpiła oporność na immunochemioterapię (brak odpowiedzi lub wznowa po okresie krótszym niż 6 miesięcy), należy podać niestosowane wcześniej schematy. W badaniach klinicznych opisano wysoką skuteczność inhibitorów BCR u chorych nawrotową/oporną postacią CLL. U osób, u których nie można zastosować mielosupresyjnej chemioterapii, można rozważyć: podawanie kortykosteroidów w dużych dawkach (HDMP, ang. *high-dose methylprednisolone*) i/lub rytuksymab lub schemat RCD (cyklofosamid, rytuksymab, deksametazon), zalecany zwłaszcza u pacjentów z cytopeniami autoimmunizacyjnymi (PTOK 2020).

U chorych ze stwierdzoną delecją 17p/mutacją TP53 zalecaną opcją terapeutyczną (niezależnie od czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) są inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab). Nowymi opcjami leczenia odpornej/nawrotowej CLL jest antagonistą BCL2 - wenetoklaks, którego mechanizm działania polega na indukcji apoptozy w komórkach białaczkowych, dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej w grudniu 2016 roku, oraz schemat stanowiący połączenie wenetoklaksu z rytuksymabem w grupie chorych na oporną/nawrotową CLL po co najmniej jednej linii leczenia, który uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) we wrześniu 2018 r. (PTOK 2020).

W razie braku dostępności do nowych metod leczenia inne opcje terapeutyczne obejmują alemtuzumab, duże dawki kortykosteroidów i/lub rytuksymab (PTOK 2020).

Schemat leczenia nawrotowej/opornej CLL przedstawiono na poniższym rysunku.

Rys. 12. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) dotyczące leczenia nawrotowej/opornej CLL (PTOK 2020).



\*chorzy na CLL z delecją 17p/mutacją TP53, u których leczenie inhibitorami receptora limfocyту B (BCR, B-cell receptor) jest nieodpowiednie lub się nie powiodło; \*\*chorzy bez delecji 17p/mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR.

### **Przeszczep komórek macierzystych**

Procedura przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) została przesunięta do późniejszych etapów leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej ze względu na wprowadzenie nowych leków (PTOK 2020).

Obecnie u pacjentów grupy standardowego ryzyka (brak delecji 17p/mutacji TP53, złożonego kariotypu, delecji 11q) procedura allo-HSCT jest zalecana przy braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inhibitorami BCR, z kolei u osób z grupy wysokiego ryzyka (obecność delecji 17p/mutacji TP53 i/lub złożonego kariotypu) - po niepowodzeniu dwóch linii terapii i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorem BCR lub lekiem w badaniu klinicznym (PTOK 2020).

Procedurę allo-HSCT należy stosować również u chorych z opornością lub progresją po leczeniu inhibitorami BCR, którzy otrzymali leczenie w postaci antagonisty BCL2, niezależnie od tego, czy uzyskano obiektywną odpowiedź. U chorych na CLL poddawanych allo-HSCT kondycjonowanie powinno mieć zmniejszoną intensywność (PTOK 2020).

### **2.1.6.3 Leczenie wspomagające**

Leczenie wspomagające obejmuje (Szczeklik 2019):

- a) profilaktykę i leczenie zakażeń - zakażenia mają bardzo istotny wpływ na przebieg kliniczny CLL; a rodzaj stosowanej profilaktyki w dużej mierze zależy od stosowanego leczenia CLL (szczegółowy opis zakażeń i powikłań infekcyjnych opisano w rozdz. 0);
- b) leczenie cytopenii autoimmunologicznych;
- c) profilaktykę zespołu rozpadu nowotworu - zwłaszcza w przypadku dużej leukocytozy, hiperurykemii, masywnych zmian węzłowych, choroby nerek, stosowania wenetoklaksu;
- d) przetaczanie ubogoleukocytarnych i napromieniowanych składników krwi w razie wskazań (alternatywą jest, zwłaszcza u chorych poddanych chemioterapii, może być stosowanie leków stymulujących erytropoezę);
- e) przesiewowe badania onkologiczne (odpowiednie dla wieku i płci, z uwzględnieniem nowotworów skóry).

## 2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- wytyczne polskie:
  - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020),
  - Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych z 2016 r. (PTHiT i PALG-CLL 2016),
- wytyczne zagraniczne:
  - *European Society for Medical Oncology* z 2020 r. (ESMO 2020),
  - *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 r. (NCCN 2021),
  - *National Cancer Institute* z 2020 r. (NCI 2021),
  - *British Society for Haematology* z 2018 r. (BSH 2018).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają zalecenia dotyczące I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej przy uwzględnieniu różnych kryteriów doboru terapii, m.in: obecność lub brak obecności delecji 17p lub mutacji genu *TP53*, wiek (poniżej lub powyżej 65 roku życia), stan ogólny/sprawność (*fit*, *less fit* lub *unfit*, *frail*), obecność chorób współistniejących.

**Należy zaznaczyć, że na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie jest możliwe ustalenie jednego wspólnego schematu postępowania w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, co może wynikać m. in. z różnych definicji ogólnego stanu zdrowia/sprawności chorych z CLL.**

U chorych z CLL bez delecji 17p lub mutacji TP53 w dobrym stanie zdrowia/bez chorób współistniejących wytyczne praktyki klinicznej zalecają m. in. schematy FCR i CCR (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2016, BSH 2018).

Można rozważyć również zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną (BR) w szczególnych przypadkach, tj. u chorych w wieku >65 lat lub/i z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2016) lub u chorych, u których FCR jest przeciwwskazany ze względu na choroby współistniejące, np. zaburzenia czynności nerek, bardziej zaawansowany wiek, problemy związane z pojemnością szpiku kostnego lub preferencje pacjenta (BSH 2018).

Z kolei u chorych w złym stanie zdrowia/z chorobami współistniejącymi zalecany jest chlorambucyl w połączeniu z przeciwciałami anti-CD20, chlorambucyl (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2016, BSH 2018), **ibrutinib** (PTOK 2020, BSH 2018) lub bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BSH 2018).

Wg wytycznych NCCN z 2021 r. niezależnie od wieku i chorób współistniejących preferowanymi schematami leczenia I linii u chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53 są: akalabrutynib±obinutuzumab, **ibrutinib** i wenetoklaks±obinutuzumab (NCCN 2021).

U chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 jedną z zalecanych opcji terapeutyczną są inhibitory BCR, tj. **ibrutinib** i idelalizyb (w połączeniu z rutyksymabem) (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2016, ESMO 2020, NCCN 2021, NICE 2020, BSH 2018), przy czym polskie wytyczne (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2016) wskazują, że idelalizyb w pierwszej linii leczenia może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia. Zalecanymi terapiami są również: akalabrutynib (ESMO 2020), akalabrutynib±obinutuzumab, wenetoklaks±obinutuzumab (NCCN 2021) i wenetoklaks (NICE 2020, ESMO 2020).

W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR polskie wytyczne (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2016) wymieniają również: alemtuzumab w połączeniu z kortykosteroidami, duże dawki kortykosteroidów (metylprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem lub chlorambucyl.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) wskazują na gorsze rokowanie w przypadku chorych z niezmutowanym stanem genów IGHV, co jest uznawane za negatywny czynnik prognostyczny (PTOK 2020). W większości opracowań nie wskazywano dla tej grupy odmiennego leczenia I linii. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020) u chorych bez mutacji IGHV należy rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych (antagoniści BCL2 i inhibitory BCR).

Z kolei wg wytycznych ESMO z 2020 r. u chorych bez mutacji IGHV i bez mutacji TP53 lub delecji 17p w dobrym stanie zdrowia (fit) zalecany jest **ibrutinib** lub połączenie wenetoklaksu i obinutuzumabu, a u chorych w złym stanie zdrowia (*unfit*) - wenetoklaks i obinutuzumab, **ibrutinib**, akalabrutynib lub chlorambucyl i obinutuzumab.

Informacje dotyczące schematów leczenia i rekomendowanych interwencji w odnalezionych wytycznych klinicznych zamieszczono poniżej.



Tab. 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)</b>	<p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji (strategia <i>wait and watch</i>). Wytyczne PTOK opisano szczegółowo w rozdz. 2.1.6.</p> <p>Wybrane schematy leczenia stosowane w CLL przedstawiono w Tab. 17.</p> <p>Schemat leczenia pierwszej linii CLL przedstawiono na Rys. 13.</p> <p><b><u>Leczenie pierwszej linii - chorzy bez delecji 17p/mutacji TP53</u></b></p> <p><b><u>Pacjenci bez chorób współistniejących (fit)</u></b></p> <p>Immunochemioterapia wg schematu FCR uważana jest za „złoty standard” w tej grupie chorych. Grupą o szczególnie dobrym rokowaniu są chorzy z obecnością mutacji genów dla IGHV, natomiast rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genów IGVH jest znacznie gorsze - z tego względu należy u nich rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych. Zamiast schematu FCR można stosować schematy na bazie kładrybiny, na przykład CCR (kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab).</p> <p>U chorych spełniających kryteria kwalifikacji do intensywnej immunochemioterapii w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem.</p> <p><b><u>Pacjenci z współistniejącymi chorobami (unfit)</u></b></p> <p>Do niedawna nie było jednolitych zaleceń dotyczących zasad leczenia chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii z analogami puryn, a najczęściej stosowanym lekiem był chlorambucyl. Obecnie w tej grupie pacjentów zalecanym standardem leczenia stała się immunochemioterapia w postaci chlorambucylu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (ofatumumab, rytuksymab).</p> <p>Jako opcję terapeutyczną u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii (IC) można obecnie rozważyć <b>ibritynib</b>.</p> <p><b><u>Leczenie pierwszej linii - chorzy z delecją 17p/mutacją TP53</u></b></p> <p>Zalecaną opcję terapeutyczną dla chorych z delecją 17p/mutacją TP53 są inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: <b>ibritynib</b> i idelalizib, przy czym w pierwszej linii leczenia chorych na CLL z del17p/mutacją TP53 idelalizib może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia.</p> <p>W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą: alemtuzumab w połączeniu z metylprednizolonem, duże dawki kortykosteroidów (metylprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem.</p>
<b>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHIT i PALG-CLL 2016)</b>	<p>Algorytm I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej zgodnie z wytycznymi PTHIT i PALG-CLL z 2016 r. przedstawiono na Rys. 14.</p> <p>U chorych bezobjawowych lub bez progresji zalecana jest obserwacja do momentu progresji.</p> <p><b><u>Czynniki wpływające na wybór leczenia pierwszej linii</u></b></p> <p>Wybór rodzaju terapii zależy przede wszystkim od prawidłowej oceny spodziewanego czasu przeżycia niezależnego od CLL u indywidualnego chorego. Celem leczenia osób rokujących dłuższe życie (&gt;2 lat) jest wprowadzenie ich w głęboką remisję, bez minimalnej choroby resztkowej po zastosowaniu w 1. linii najskuteczniejszej dostępnej terapii. Chorzy nierokujący z innych przyczyn dłuższego przeżycia (≤2 lat) powinni otrzymać</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>leczenie mniej intensywne, a w skrajnych przypadkach jedynie paliatywne i jak najmniej toksyczne.</p> <p>Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze rodzaju terapii pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan wydolności fizycznej (skale ECOG, Karnofsky’ego),</li> <li>• choroby współistniejące,</li> <li>• stan wydolności ważnych dla życia narządów (z uwzględnieniem oceny klirensu kreatyniny),</li> <li>• wiek kalendarzowy i biologiczny,</li> <li>• podatność na zakażenia,</li> <li>• dostępność leków.</li> </ul> <p>Do oceny chorób współistniejących najczęściej stosowana jest skala CIRS. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy również uwzględnić preferencje pacjenta, po szczegółowym przedstawieniu potencjalnych korzyści i działań niepożądanych, drogi podawania leku i konieczności hospitalizacji związanych z daną metodą leczenia.</p> <p>Ważnym czynnikiem wpływającym na wybór metody leczenia jest obecność delecji 17p/mutacji TP53, których obecność koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn.</p> <p><b><u>Leczenie pierwszej linii - chorzy bez delecji 17p/mutacji TP53</u></b></p> <p><b><u>Chorzy kwalifikowani do intensywnej chemioimmunoterapii</u></b></p> <p>U chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących, z prawidłową funkcją nerek standardem leczenia jest immunochemioterapia FCR lub CCR. Na takie leczenie nie odpowiada około 10% chorych niezależnie od stadium zaawansowania. Odpowiedź na leczenie chorych z del 17p jest gorsza, mediana PFS w tej grupie chorych wynosi zaledwie 12 miesięcy, a w całej populacji chorych na CLL 51,8 miesiąca. U części chorych kwalifikacja do immunochemioterapii nie sprawia problemu, w wielu przypadkach jest ona jednak bardzo trudna i zalecane jest wówczas wykorzystanie skali CIRS (patrz rozdz. 2.1.6.1).</p> <p>Ponadto, przed leczeniem analogami puryn należy zawsze oznaczyć klirens kreatyniny. Według badań grupy niemieckiej GCLLSG, intensywną immunochemioterapię można zastosować u chorych spełniających następujące kryteria: liczba punktów w skali CIRS <math>\leq 6</math> i CrCl <math>\geq 70</math> ml/min.</p> <p>Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESMO, u chorych w wieku <math>&gt;65</math> lat lub/i z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną, raczej niż schematy z analogami puryn.</p> <p><b><u>Chorzy niekwalifikowani do intensywnej chemioimmunoterapii</u></b></p> <p>U chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii zalecanym aktualnie standardem leczenia jest immunochemioterapia w postaci chlorambucylu w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab, ofatumumab).</p> <p>W chorych w bardzo zaawansowanym wieku, złym stanie ogólnym, przy braku możliwości zastosowania leków drogą dożylną można zastosować monoterapię chlorambucylem lub cyklofosfamidem.</p> <p>W wytycznych wymieniono również inne schematy „stosowane” w leczeniu CLL, bez wskazania linii leczenia i grupy docelowej pacjentów, nieuwzględnione w algorytmie zalecanego postępowania: fludarabina w monoterapii, kładrybina w monoterapii, FC, CC, CMC, bendamustyna w monoterapii, alemtuzumab w monoterapii, wenetoklaks.</p>

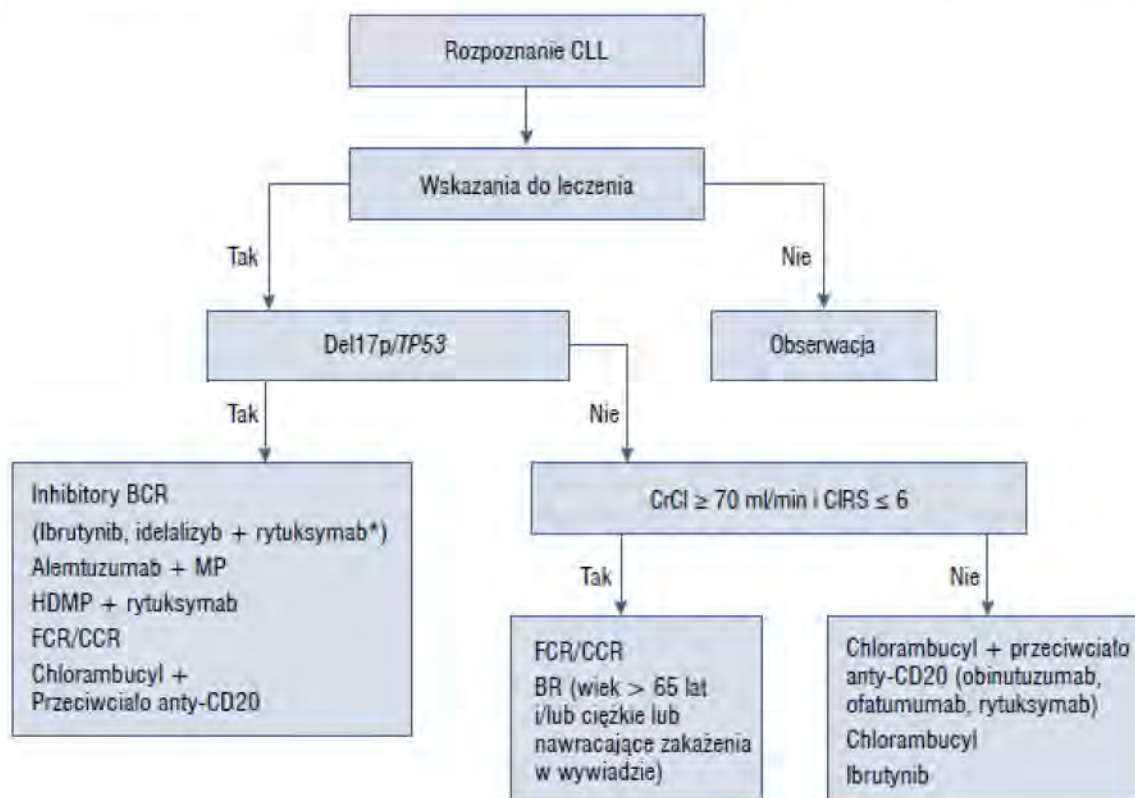
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Leczenie pierwszej linii - chorzy z delecją 17p/mutacją TP53</b></p> <p>Wprowadzenie do terapii CLL inhibitorów BCR wpłynęło na zmianę standardów leczenia chorych z delecją 17p/mutacją TP53. Leki te uważane są obecnie za najskuteczniejszą spośród konwencjonalnych metod terapii u chorych z delecją 17p/mutacją TP53. Aktualnie zalecaną opcją leczenia pierwszej linii w tej grupie chorych są inhibitory BCR: <b>ibrutinib</b> i idelalazyb w połączeniu z rytuksymabem. Wobec braku dostępności do inhibitorów BCR, inne opcje obejmują: alemtuzumab w połączeniu z kortykosteroidami, rytuksymab w połączeniu z dużymi dawkami kortykosteroidów (metyprednizolon), schematy FCR/CCR.</p> <p>Zgodnie z algorytmem leczenia I linii u chorych młodszych bez innych chorób zalecany jest <b>ibrutinib</b>, idelalazyb+rytuksymab i FCR/CCR. Można rozważyć allo-HSCT w remisji. Natomiast u chorych starszych z chorobami współistniejącymi zalecany jest <b>ibrutinib</b>, idelalazyb+rytuksymab, chlorambucyl+przeciwciało anty CD20 i chlorambucyl.</p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>European Society for Medical Oncology (ESMO 2020)</b></p>	<p>Zalecenia <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) z 2020 r. dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U chorych z wczesną chorobą bezobjawową standardowym leczeniem jest strategia „<i>watch-and-wait</i>”.</li> <li>2. Jeśli to możliwe, wszyscy chorzy bez względu na linię leczenia powinni być leczeni w ramach badań klinicznych.</li> <li>3. Decyzję o rodzaju leczenia I linii podejmuje się na podstawie mutacji TP53 lub delecji 17 p, statusu mutacji IGHV, wieku, chorób współistniejących i przyjmowanych leków.</li> <li>4. U chorych bez mutacji IGHV i bez mutacji TP53 lub delecji 17p w dobrym stanie zdrowia (<i>fit</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutinib (dane dla innych inhibitorów kinazy Brutona u tych chorych są w toku); chemioimmunoterapia powinna być unikana ze względu na niekorzystne przeżycia, ale może być zastosowana jeśli inne opcje są niedostępne;</li> <li>• połączenie wenetoklaksu i obinutuzumabu może stanowić alternatywę dla inhibitorów kinazy Brutona, ale dane u tych chorych są w toku.</li> </ul> </li> <li>5. U chorych bez mutacji IGHV i bez mutacji TP53 lub delecji 17p w złym stanie zdrowia (<i>unfit</i>): wenetoklaks i obinutuzumab, ibrutinib, akalabrutynib lub chlorambucyl i obinutuzumab.</li> <li>6. U chorych z mutacją IGHV i bez mutacji TP53 lub delecji 17p w dobrym stanie zdrowia (<i>fit</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioimmunoterapia w zależności od wieku (FCR lub BR) lub ibrutinib;</li> <li>• połączenie wenetoklaksu i obinutuzumabu może stanowić alternatywę dla inhibitorów kinazy Brutona, ale dane u tych chorych są w toku.</li> </ul> </li> <li>7. U chorych z mutacją IGHV i bez mutacji TP53 lub delecji 17p w złym stanie zdrowia (<i>unfit</i>): wenetoklaks i obinutuzumab, chlorambucyl i obinutuzumab, ibrutinib lub akalabrutynib.</li> <li>8. U chorych z mutacją TP53 lub delecją 17p : ibrutinib, akalabrutynib, wenetoklaks lub idelalazyb i rytuksymab.</li> </ol>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network</b></p>	<p>Zalecenia w odniesieniu do terapii pierwszej linii, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN, wersja 1.2021) dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej,</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>(NCCN 2021)</b>	<p>przedstawiono w Tab. 18.</p> <p>W wytycznych NCCN dotyczących leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową jako terapie preferowane wskazano: akalabrutynib±obinutuzumab, <b>ibrutinib</b>, wenetoklaks±obinutuzumab zarówno u chorych z i bez delecji 17p/mutacji TP53.</p>
<b>National Cancer Institute (NCI 2021)</b>	<p><u>Leczenie bezobjawowej CLL</u></p> <p>Ze względu na powolny charakter chemioterapii nie jest ona zalecana u pacjentów z bezobjawową przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub z minimalnym stanem chorobowym, a ogólnie przyjętą podejściem jest obserwacja.</p> <p><u>Leczenie objawowej CLL</u></p> <p>Poniższe schematy można rozważyć jako podejścia w 1linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), u chorych, u których występuje objawowa progresja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutinib ± rytuksymab/obinutuzumab,</li> <li>• wenetoklaks ± rytuksymab/obinutuzumab,</li> <li>• akalabrutynib ± rytuksymab/obinutuzumab,</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab,</li> <li>• FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab).</li> </ul> <p>U większości pacjentów preferuje się zwykle leczenie pierwszego rzutu bez chemioterapii, ale jest to obowiązkowe u chorych z del17p/mutTP53.</p> <p>Przeciwciała anty CD20 są często łączone z wenetoklaksem, ibrutinibem, akalabrutynibem lub chemioterapią. Trzy zwykle stosowane przeciwciała monoklonalne obejmują rytuksymab, obinutuzumab i ofatumumab.</p>
<b>National Institute of Health and Care Excellence (NICE 2020)</b>	<p>Zalecenia NICE dotyczące leczenia I linii CLL przedstawiono w oparciu o algorytm leczenia opracowany na podstawie rekomendacji refundacyjnych NICE.</p> <p><u>Wenetoklaks z obinutuzumabem</u></p> <p>Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem jest zalecany jako opcja u dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną CLL, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• występuje delecja 17p lub mutacja TP53, lub</li> <li>• nie ma delecji 179 lub mutacji TP53, i schemat FCR lub BR jest nieodpowiedni.</li> </ul> <p><u>Wenetoklaks</u></p> <p>Wenetoklaks jest zalecany jako opcja leczenia u dorosłych chorych z CLL z delecją 17p lub mutacja TP53 i jeśli leczenie inhibitorem receptora limfocytów B jest nieodpowiednie.</p> <p><u>Ibrutinib</u></p> <p>Ibrutinib w monoterapii jest zalecany u dorosłych chorych z CLL z delecją 17p lub mutacja TP53 u których leczenie chemioimmunoterapią jest nieodpowiednie.</p> <p><u>Idelalizyb</u></p> <p>Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem jest zalecany u dorosłych chorych z nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową z delecją 17p lub mutacją TP53.</p> <p><u>Obinutuzumab</u></p> <p>Obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem, jest zalecany jako opcja leczenia u dorosłych chorych z nieleczoną CLL, u których występują choroby współistniejące, które powodują że terapia oparta na pełnej dawce fludarabiny jest dla nich nieodpowiednia, jedynie w przypadku gdy terapia schematem BR jest nieodpowiednia.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Bendamustyna</u> Bendamustyna jest zalecana w I linii leczenia CLL (stadium B lub C wg Bineta; patrz rozdz. 2.1.3.1) u chorych, u których chemioterapia skojarzona z fludarabiną nie jest odpowiednia.</p> <p><u>Rytuksymab</u> Rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną i cyklfosfamidem jest zalecany jako opcja leczenia I linii CLL u chorych, u których fludarabina w skojarzeniu z cyklfosfamidem jest odpowiednia. Rytuksymab w skojarzeniu z lekami stosowanymi w chemioterapii innymi niż z fludarabiną i cyklfosfamidem nie jest zalecany w I linii leczenia CLL.</p> <p><u>Fludarabina</u> Fludarabina w monoterapii, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, nie jest wskazana do leczenia I linii CLL.</p>
<p><b>British Society for Haematology (BSH 2018)</b></p>	<p><u>Chorzy w dobrym stanie zdrowia (<i>fit</i>) bez zmian genetycznych TP53</u> FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab) to zalecana terapia początkowa u wcześniej nieleczonych chorych poza badaniami klinicznymi. Schemat BR (bendamustyna i rytuksymab) jest dopuszczalną alternatywą u chorych, u których FCR jest przeciwwskazany ze względu na choroby współistniejące, np. zaburzenia czynności nerek, bardziej zaawansowany wiek, problemy związane z pojemnością szpiku kostnego lub preferencje pacjenta.</p> <p><u>Chorzy w gorszym stanie zdrowia (<i>less fit</i>)</u> Zaakceptowane przez NICE połączenia chlorambucylu z ofatumumabem lub obinutuzumabem są aktualnie standardowym leczeniem u chorych w gorszym stanie zdrowia. Jako alternatywne leczenie można rozważyć bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem. Chlorambucyl w połączeniu z rytuksymabem nie jest rutynowo zalecany. Dopuszczalną opcję leczenia jest ibrutinib.</p> <p><u>Chorzy w wyjątkowo złym stanie zdrowia</u> Terapia chlorambucylem w monoterapii może być zastosowana u chorych, którzy nie tolerują przeciwciał anti-CD20 lub terapia dożylna jest uważana za nieodpowiednią. Można rozważyć terapię kortykosteroidami w monoterapii. Nie zaleca się monoterapii rytuksymabem.</p> <p><u>Chorzy ze zmianami genetycznymi TP53 (delecja i/lub mutacja)</u> Ibrutinib jest leczeniem z wyboru w pierwszej linii leczenia u chorych ze zmianą genetyczną TP53 i jest zaakceptowany przez NICE. Połączenie idelalizybu i rytuksymabu jest również zaakceptowane przez NICE i stanowi alternatywą u chorych, u których leczenie ibrutinibem jest uznane za nieodpowiednie, np. u chorych ze znacznymi chorobami serca lub przyjmujących antagonistów witamy K.</p>

FCR - fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; BR - bendamustyna, rytuksymab.

Rys. 13. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) dotyczące leczenia pierwszej linii CLL (PTOK 2020).



\*chorzy, dla których nie ma innych alternatywnych opcji leczenia; CrCl (ang. *creatinine clearance*) - klirens kreatyniny; CIRS - *Cumulative Index Rating Scale*; MP - metylprednizolon; HDMP (ang. *high-dose methylprednisolone*) - duże dawki metylprednizolonu; BCR (ang. *B-cell receptor*) - receptor limfocyta B; FCR - fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; CCR - kladrybina, cyklofosfamin, rytuksymab; BR - bendamustyna, rytuksymab.

Tab. 17. Wybrane schematy stosowane w leczeniu CLL (PTOK 2020).

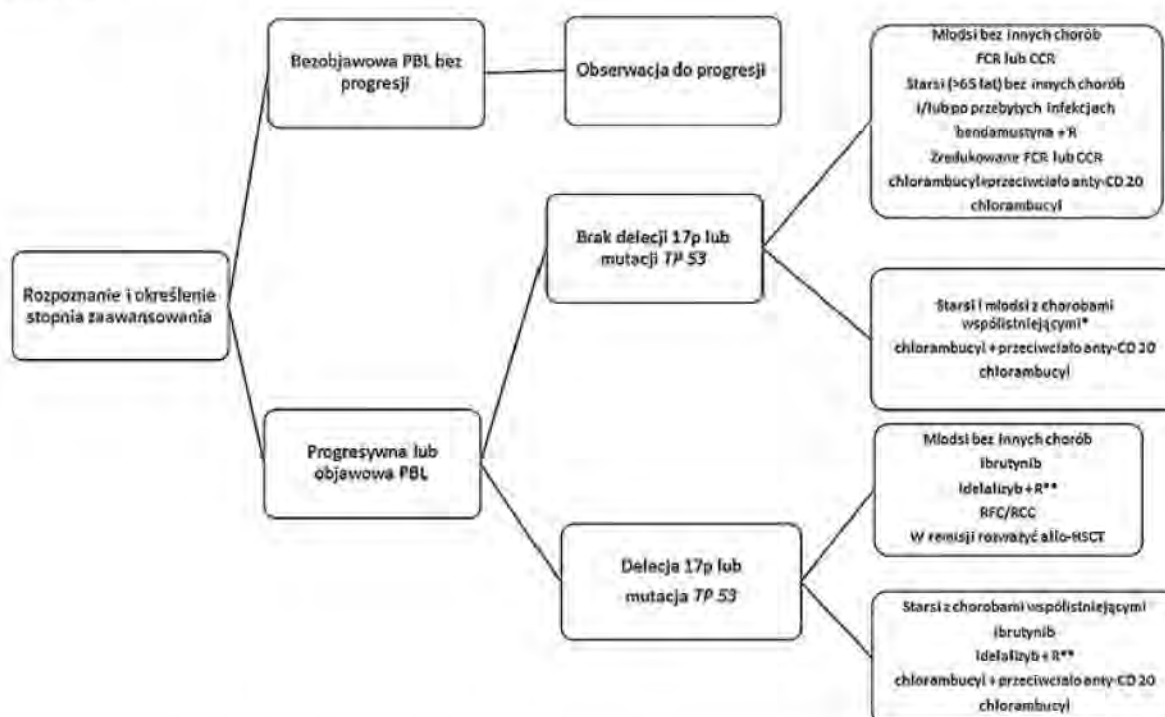
Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi
Chlorambucyl	0,1 mg/kg mc. 0,4-0,8 mg/mc. 10 mg/m <sup>2</sup> 40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Leczenie ciągłe 1. i 15. 1.-7. 1.	Cykle 28 dni Cykle 28 dni Cykle 28 dni
FCR				Cykle 28 dni
F	25/40 mg/m <sup>2</sup>	i.v./p.o.	1.-3.	
C	250 mg/m <sup>2</sup>	i.v., p.o.	1.-3.	
R	375 mg/m <sup>2</sup> (cykl 1.) 500 mg/m <sup>2</sup> (cykle 2.-6.)	i.v.	1. 1.	
CCR				Cykle 28 dni
CL	0,12 mg/kg mc.	p.o.		
C	650 mg/m <sup>2</sup>	p.o.		
R	375 mg/m <sup>2</sup> (cykl 1.)	i.v.		

Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi
	500 mg/m <sup>2</sup> (cykle 2.-6.)			
BR				Cykle 28 dni
B	90 mg/m <sup>2*</sup> (70 mg/m <sup>2**</sup> )	i.v.	1.-2.	
R	375 mg/m <sup>2</sup> (cykl 1.) 500 mg/m <sup>2</sup> (cykle 2.-6.)	i.v.	1. 1.	
Alemtuzumab	30 mg	i.v.	3x w tygodniu	Do 12 tygodni
Alemtuzumab + MP	30 mg 1 g/m <sup>2</sup>	i.v. i.v.	3x w tygodniach 1.-5.	Do 16 tygodni co 28 dni
Chlorambucyl + rytuksymab	0,5 mg/kg mc. 375 mg/m <sup>2</sup> (cykl 1.) 500 mg/m <sup>2</sup> (cykle 2.-6.)	p.o. i.v.	1., 15. 1.	Cykle 28 dni, do 6 cykli
Chlorambucyl + obinutuzumab	0,5 mg/kg mc. 1000 mg	p.o. i.v.	1., 15. 1., 8., 15. (1. cykl) 1. (cykle 2.-6.)	Cykle 28 dni, do 6 cykli 1. wlew rozłożony na 2 dni
Chlorambucyl + ofatumumab	10 mg/m <sup>2</sup> 300 mg 1000 mg 1000 mg	p.o. i.v.	1.-7. Dzień 1., cykl 1. Dzień 8., cykl 1. Dzień 1., cykle 2.-12.	Cykle 28 dni, 3-12 cykli lub do najlepszej odpowiedzi
Ibrutynib	420 mg/d.	p.o.	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności
Idealizib + rytuksymab	2 × 150 mg 375 mg/m <sup>2</sup> (1. dawka) 500 mg/m <sup>2</sup> (kolejne dawki)	p.o. i.v.	Leczenie ciągłe 5 dawek co 2 tygodnie, następnie 3 dawki co 4 tygodnie (do 8 dawek łącznie)	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności
HDMP rytuksymab	1 g/m <sup>2</sup> 375 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v.	Dni 1.-5. Cykl 1., dzień 1. Cykl 1., dzień 5. Cykl 2., dni: 1. i 5. Cykle 3.-6., dzień 1	Cykle 28 dni
RCD Rytuksymab Cyklofosfamid Deksametazon	375 mg/m <sup>2</sup> 750-1000 mg/m <sup>2</sup> 12 mg	i.v. i.v. p.o.	Dzień 1. Dzień 2. Dni 1.-7.	Cykle 21 dni
Wenetoklaks	400 mg	p.o.	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności

Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi
VR Wenetoklaks	400 mg (po stopniowej eskalacji dawki od 20 do 400 mg w ciągu 5 tygodni jej zwiększania)	p.o.	24 nmiesiące	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności Cykle po 28 dni
+ rytuksymab	375 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v.	Cykl 1., dzień 1. Cykle 2.-6., dzień 1.	

\*Pierwsza linia leczenia; \*\*kolejna linia leczenia; F-fludarabina; FC-fludarabina, cyklofosamid; C-kladrybina; P-prednizon; CC-kladrybina, cyklofosamid; CMC-kladrybina, mitoksantron; Cy-cyklofosamid, cyklofosamid; A-alemtuzumab; B-bendamustyna; FCR-fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab; BR-bendamustyna, rytuksymab; MP-metylprednizolon; i.v. (ang. *intravenous*)-dożylnie; p.o. (*per os*)-doustnie.

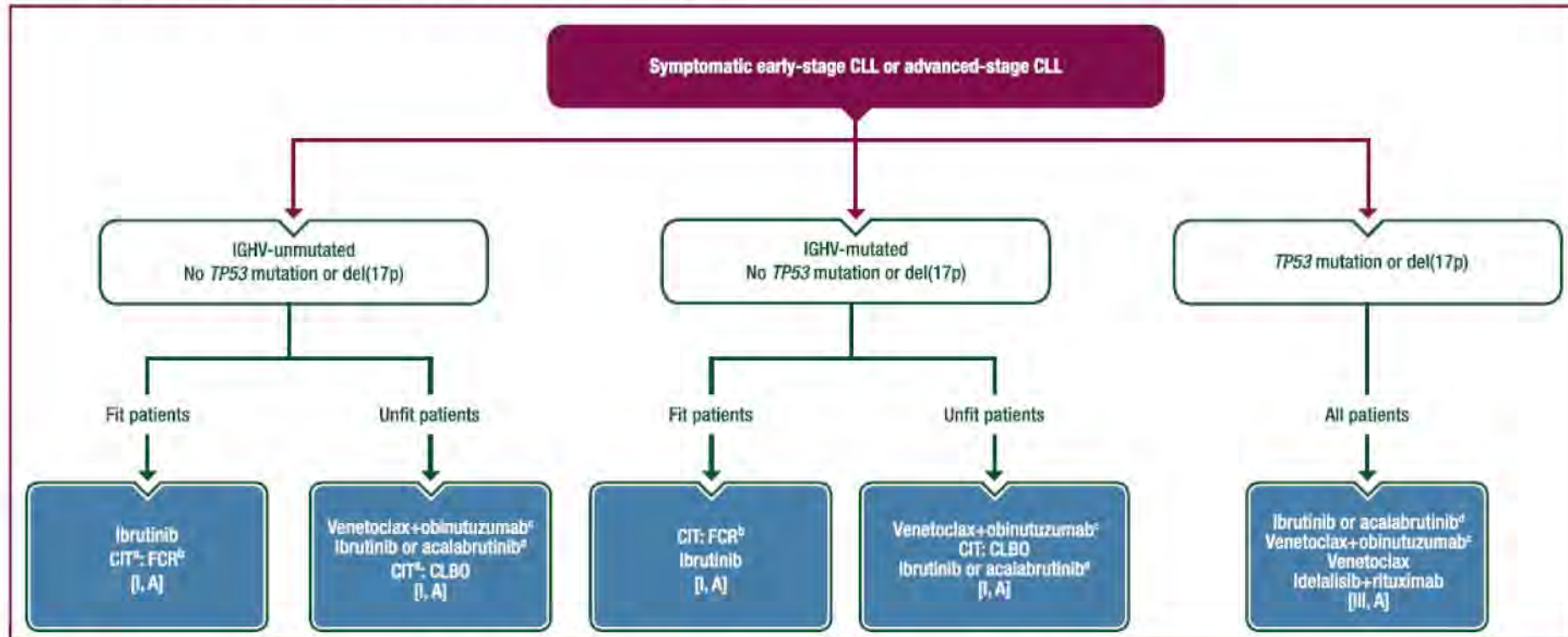
Rys. 14. Algorytm I linii leczenia CLL wg wytycznych PTHiT i PALG-CLL z 2016 r. (PTHiT i PALG-CLL 2016).



\*CIRS>6 i/lub CrCl<70 ml/min; \*\*brak innych opcji terapeutycznych, stosowanie zaleceń w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń.



Rys. 15. Algorytm I linii leczenia chorych z objawową CLL (ESMO 2020).



Kolejność zalecanych leczeni w każdej podgrupie jest oparta na opinii ekspertów uznającej terapię ograniczoną czasowo za najbardziej wartościową, jeśli istnieją równorzędne dowody dla dwóch różnych opcji leczenia. CIT - chemioimmunoterapia; FCR - fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, CLBO - chlorambucyl; a - chemioimmunoterapia jako alternatywne leczeniu, tylko wtedy gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia terapiami celowanymi lub nie są one dostępne; b - u chorych w wieku >65 lat można rozważyć schemat BR (bendamustyna i rytuksymab); c - jeśli dostępne; d- jeśli zatwierdzony i dostępny.

Tab. 18. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (NCCN 2021).

Populacja	Preferowane schematy	Inne zalecane schematy
<b>CLL bez delecji 17p/mutacji TP53</b>		
chorzy z chorobami współistniejącymi (przeciwwskazania do analogów puryn) <u>lub</u> chorzy w wieku $\geq 65$ lat i młodsi chorzy z chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny $\text{CrCl} > 70$ ml/min)	akalabrutynib±obinutuzumab (kat. 1) ibrutinib (kat.1) wenetoklaks±obinutuzumab (kat. 1)	bendamustyna (70 mg/m <sup>2</sup> w jednym cyklu ze wzrostem do 90 mg/m <sup>2</sup> jeśli jest tolerowana)+przeciwciało monoklonalne anti-CD20*,** (niezalecane u słabych chorych) (kat. 2A) chlorambucyl+ obinutuzumab (kat. 2A) HDMP±rytuksymab (kat. 2B) ibrutinib+obinutuzumab (kat. 2B) chlorambucyl (kat. 3) rytuksymab (kat. 3)
chorzy w wieku <65 lat bez chorób współistniejących	akalabrutynib±obinutuzumab (kat. 1) ibrutinib (kat.1) wenetoklaks±obinutuzumab (kat. 2A)	bendamustyna+przeciwciało monoklonalne anti-CD20*,** FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)*** (preferowane u chorych z mutacją IGHV) (kat. 2A) FR (fludarabina, rytuksymab)***,^ (kat. 2A) HDMP±rytuksymab (kat. 2B) ibrutinib+ rytuksymab (kat. 2B) PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab) (kat. 3)
<b>CLL z delecją 17p/mutacją TP53</b>		
-	akalabrutynib±obinutuzumab (kat. 2A) ibrutinib (kat. 2A) wenetoklaks±obinutuzumab (kat. 2A)	alemtuzumab±rytuksymab (kat. 2A) HDMP±rytuksymab (kat. 2A) obinutuzumab (kat. 2A) zanubritynib (u chorych z przeciwwskazaniami do innych inhibitorów kinazy Brutona) (kat. 2A)

HDMP-wysokie dawki metyloprednizolonu; kat.-kategoria, kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; zgoda wśród członków NCCN; kategoria 3 - rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; duża niezgoda wśród członków NCCN;\*ponowne stosowanie tego samego przeciwciała monoklonalnego nie jest zalecane u chorych z rzadkimi powikłaniami; nie jest jasne czy ponowne zastosowanie alternatywnego przeciwciała monoklonalnego stwarzatakie samo ryzyko nawrotu;\*\*przeciwciała monoklonalne anti CD20: rytuksymab, ofatumumab, obinutuzumab; \*\*\*AIHA nie powinna wykluczać stosowania terapii skojarzonej

zawierającej fludarabinę; jednak pacjenci powinni być obserwowani i fludarabina powinna być unikana w przypadku podejrzenia AIHA związanej z fludarabiną; ^nie zalecane u chorych z CLL z delecją 11q, wyniki dla chorych z CLLL z delecją 11q są lepsze w przypadku chemioimmunoterapii ze środkiem alkilującym.

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Ibrutinib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz stanem sprawności według WHO 0-2 lub u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stanem sprawności według WHO 0-2, spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia)
- toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20 (Obwieszczenie MZ).

**Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).**

Wnioskowana populacja chorych jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

### 2.2.1 Liczebność populacji docelowej

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutinibu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 przedstawionych w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Imbruvica CLL 2016). Podane informacje dotyczyły lat 2012 - 2015. Zgodnie z informacjami zawartymi w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2019 roku (AWA Imbruvica 2019) w prognozie uwzględniono coroczny wzrost liczby leczonych pacjentów z założeniem potęgowego trendu wzrostu. Dane NFZ, jak i ich projekcje na kolejne lata przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w latach 2012-2015 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata.

Rok	Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Uwagi
2012	3 251	Dane NFZ
2013	3 258	
2014	3 382	
2015	3 342	
2016	3 378	Prognoza
2017	3 394	
2018	3 408	
2019	3 420	
2020	3 430	
2021	3 439	
2022	3 448	
2023	3 456	

Powyższe dane dotyczą pacjentów z rozpoznaniem C91.1 we wszystkich grupach wiekowych, natomiast ibrutynib dopuszczony jest do stosowania w populacji dorosłych pacjentów. W związku z tym koniecznym było określenie odsetka dorosłych pacjentów. Ze względu na brak specyficznych danych dotyczących zapadalności na przewlekłą białaczkę limfocytową pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych, do oszacowania wspomnianego odsetka wśród nowo rozpoznanych pacjentów z CLL wykorzystano dane dotyczące zapadalności na białaczki limfatyczne (ICD-10: C91) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Dostępne w rejestrze dane obejmują lata 1999-2018, w związku z tym dokonano prognozy na lata 2018-2024, dopasowując funkcję trendu liniowego. Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+ - patrz tabela poniżej.

Tab. 20. Oszacowania odsetka chorych w wieku 15+ z białaczką limfatyczną (ICD-10: C91) w kolejnych latach w oparciu o dane KRN za okres 1999-2018.

Rok	Nowe zachorowania na białaczki limfatyczne we wszystkich grupach wiekowych	Nowe zachorowania na białaczki limfatyczne w grupie wiekowej 15+	Odsetek pacjentów 15+	Uwagi
1999	1 197	1 018	85,05%	Dane KRN
2000	1 237	1 036	83,75%	
2001	1 132	955	84,36%	
2002	1 131	970	85,76%	
2003	1 283	1 115	86,91%	

Rok	Nowe zachorowania na białaczkę limfatyczną we wszystkich grupach wiekowych	Nowe zachorowania na białaczkę limfatyczną w grupie wiekowej 15+	Odsetek pacjentów 15+	Uwagi	
2004	1 427	1 283	89,91%		
2005	1 445	1 262	87,34%		
2006	1 415	1 230	86,93%		
2007	1 381	1 222	88,49%		
2008	1 531	1 318	86,09%		
2009	1 628	1 437	88,27%		
2010	1 614	1 436	88,97%		
2011	1 555	1 392	89,52%		
2012	1 658	1 483	89,45%		
2013	2 234	2 054	91,94%		
2014	1 989	1 831	92,06%		
2015	1 883	1 699	90,23%		
2016	1 754	1 572	89,62%		
2017	1 801	1 618	89,84%		
2018	1 953	1 749	89,55%		
2019	2 045	1 861	91,04%		Prognoza
2020	2 090	1 907	91,21%		
2021	2 136	1 952	91,38%		
2022	2 182	1 998	91,54%		
2023	2 228	2 043	91,69%		

Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacowano korygując liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (prognoza danych NFZ) zaprezentowane w Tab. 19 o odpowiednie odsetki pacjentów w wieku 15+ (prognoza danych KRN) zaprezentowane w Tab. 20. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ibrutinibem we wskazaniu CLL (bez względu na linię leczenia) w kolejnych latach oszacowano na 3 156 i 3 169 chorych odpowiednio w 2022 i 2023 roku (patrz Tab. 21).

Tab. 21. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutinibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach.

Rok	Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Odsetek pacjentów w wieku 15+	Liczebność populacji docelowej
2022	3 448	91,54%	3 156
2023	3 456	91,69%	3 169

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

W kolejnym kroku roczną prognozowaną liczbę chorych z CLL poddawanych 1. linii pomnożono przez odsetek pacjentów, u których będzie dokonywana ocena czynników prognostycznych determinująca możliwość kwalifikacji do leczenia ibrutynibem, tj. ocena obecności delekcji 17p i/lub mutacji TP53 i/lub delekcji 11q i/lub i/lub obecności niezmutowanych genów IgVH. Obecnie w Polsce leczenie odpowiednie dla chorych z wymienionymi cechami genetycznymi nie jest w pierwszej linii refundowane, w związku z czym stwierdzono, że nie jest właściwe przewidywanie rozpowszechnienia wspomnianych badań diagnostycznych w oparciu o dane historyczne. Dopiero rozpoczęcie refundacji ibrutynibu, lub innego leku dedykowanego tej grupie chorych będzie stanowiło

uzasadnienie dla rutynowego oznaczania wymienionych cech u chorych wcześniej nieleczonych. [REDACTED]

Przedstawione oszacowania posłużyły następnie jako punkt wyjścia do określenia liczebności populacji docelowej. Oszacowania te z podziałem na subpopulacje pacjentów omówiono kolejno w poniższych punktach.

### Chorzy z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53

Odsetek chorych z delecją 17p wśród wszystkich pacjentów z CLL przyjęto na podstawie średniej z badania Alliance oraz badania CLL8 i wynosi on 7,25% - patrz tabela poniżej.

Tab. 23. Odsetek chorych z delecją 17p z badań Alliance oraz CLL8.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z del(17p)	6%	Alliance
	8,5%	CLL8 (przedział: 7-10%)
Średnia	7,25%	Średnia z powyższych

Tab. 24. Oszacowanie liczebności chorych na CLL ze wskazaniem do leczenia 1. linii, z podziałem względem obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53.

Parametry	Rok 2022	Rok 2023	Źródło
Dorośli pacjenci z CLL leczeni w dowolnej linii	3 156	3 169	Ekstrapolacja danych NFZ oraz KRN (patrz Tab. 21)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Parametry	Rok 2022	Rok 2023	Źródło
Pacjenci z delecją 17p	7,25%		Badanie Alliance i CLL8 (patrz Tab. 23)

### Chorzy z obecnością niezmutowanych genów IGVH (uIGVH)

Odsetek nieleczonych chorych na CLL, u których stwierdza się obecność niezmutowanych genów *IGVH* (uIGVH) oszacowano na podstawie przeglądu opublikowanych badań opisujących polskie kohorty chorych, w ramach których dokonano oznaczenia uIGVH u powyżej 50 pacjentów, indeksowanych w bazie PubMed. Pod uwagę brano wyłącznie badania obserwacyjne - prospektywne, retrospektywne i przekrojowe; nie uwzględniano badań klinicznych (eksperymentalnych). Podejście takie daje obraz rzeczywistego rozprzestrzenienia choroby w Polsce. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 7 badań spełniających przyjęte kryteria włączenia (Tab. 25). Częstość uIGVH w opisywanych grupach nieleczonych chorych kształtowała się w zakresie od 42,9% (Lech-Marańda 2012) do 61,8% (Zaleska 2016). 6 z 7 odnalezionych badań były badaniami jednośrodkowymi. Z uwagi na ryzyko wielokrotnego uwzględnienia tych samych pacjentów nie uśredniano oszacowań uzyskanych w tych samych ośrodkach. Ostatecznie, za wartość podstawową przyjęto 52,3% - oszacowanie uzyskane w jednym odnalezionym badaniu wielośrodkowym, obejmującym jednocześnie najliczniejszą kohortę pacjentów (Putowski 2017).

Tab. 25. Odsetek pacjentów z uIGVH w polskich kohortach nieleczonych pacjentów z CLL - przegląd badań.

Badanie	Liczebność kohorty	Liczba pacjentów, u których oceniono poszukiwaną cechę	Odsetek pacjentów z uIGVH	Uwagi
Putowski 2017	370	367	52,3%	Badanie wielośrodkowe, największa liczebność kohorty
Zaleska 2016	212	102	61,8%	Badanie jednośrodkowe - Lublin
Lech-Marańda 2013	292	253	47,0%	Badania jednośrodkowe - Łódź

Badanie	Liczebność kohorty	Liczba pacjentów, u których oceniono poszukiwaną cechę	Odsetek pacjentów z uIGHV	Uwagi
Lech-Marańda 2012	160	140	42,9%	Badania jednośrodkowe - Wrocław
Długosz-Danecka 2018	86	52	55,8%	
Butrym 2016	124	90	47,8%	
Butrym 2013, Butrym 2012	90	90	47,8%	

W celu uniknięcia dwukrotnego uwzględniania tych samych pacjentów w oszacowaniach populacji docelowej, liczebność pacjentów z uIGHV skorygowano o odsetek pacjentów z del17p i/lub TP53. Z uwagi na brak odnalezionych polskich danych dotyczących tego parametru, posłużono się danymi z populacji duńskiej przedstawionymi w publikacji Rotbain 2020. Celem tego retrospektywnego badania, w którym wzięło łącznie udział 4 135 pacjentów, była ocena wpływu mutacji IGHV na przeżycie wolne od progresji i całkowite przeżycie wśród chorych z CLL. Zgodnie z przedstawionymi w tej publikacji informacjami, 7% pacjentów z uIGHV miało del17p. Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących odsetka pacjentów posiadających jednocześnie mutację TP53 i uIGHV. W związku z tym, szacowaną liczebność populacji z uIGHV skorygowano o odsetek podany w publikacji Rotbain 2020 dotyczący obecności jednocześnie del17p i uIGHV. Podejście takie jest konserwatywne i przeszacowuje populację docelową dla ibrutynibu we wnioskowanym wskazaniu.

Prognozowaną na lata 2022-2023 liczebność wcześniej nieleczonych pacjentów z uIGHV, wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania, przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Oszacowanie liczebności chorych na CLL ze wskazaniami do leczenia 1. linii, z podziałem względem obecności uIGHV.

Parametry	Rok 2022	Rok 2023	Źródło
Pacjenci z CLL, leczeni (w dowolnej linii)	3 156	3 169	Ekstrapolacja danych NFZ oraz KRN (patrz Tab. 21)

Parametry	Rok 2022	Rok 2023	Źródło
Pacjenci z CLL leczeni w 1. linii, z uIGHV	52,3%		Putowski 2017 (patrz Tab. 25)
	■	■	
Pacjenci z CLL leczeni w 1. Linii, z uIGHV bez del17p i/lub TP53	93%		Rotbain 2020
	■	■	

■. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem dla ibrutynibu, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, lek ten będzie mógł być zastosowany u chorych nie kwalifikujących się do leczenia schematem FCR. ■

■

■

■

■

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

■

■

■

■

■

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

### 3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Szczegółowe dane dotyczące ibrutinibu przedstawiono poniżej.

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ibrutinibu.

Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) (ChPL Imbruvica).

Tab. 29. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Imbruvica®, kapsułki twarde, 140 mg oraz tabletki powlekane 140 mg, 280 mg, 420 mg i 560 mg. Produkt Imbruvica® jest dostępny w następujących opakowaniach: <u>140 mg</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 90 kaps., 05909991195137, Rpz, nrEU: EU/1/14/945/001;</li> <li>• 120 kaps., 05909991195144, Rpz, nrEU: EU/1/14/945/002;</li> <li>• 10 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/14/945/003;</li> <li>• 30 tabl., 05413868117011, Rpz, nrEU: EU/1/14/945/008;</li> </ul> <u>280 mg</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/14/945/004;</li> <li>• 30 tabl., 05413868117028, Rpz, nrEU: EU/1/14/945/010;</li> </ul> <u>420 mg</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 28 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/14/945/011;</li> <li>• 30 tabl., 05413868117035, Rpz, nrEU: EU/1/14/945/005;</li> </ul> <u>560 mg</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 28 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/14/945/012;</li> <li>• 30 tabl., 05413868117042, Rpz, nrEU: EU/1/14/945/006.</li> </ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE27.
<b>Substancja czynna</b>	ibrutinib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę (szczegóły dotyczące schematu terapii skojarzonej, patrz ChPL Imbruvica). Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

	<p><b>Dostosowanie dawki</b></p> <p>Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutinib.</p> <p>Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.</p> <p>Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.</p> <p>Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Imbruvica w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia <math>\geq 3</math>., 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 produktem Imbruvica 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 ten produkt leczniczy.</p> <p>Zalecane modyfikacje dawki przedstawiono w Tab. 30.</p> <p><b>Pominięcie dawki</b></p> <p>W razie pominięcia przyjęcia dawki w odpowiednim czasie, należy przyjąć ją niezwłocznie tego samego dnia i kontynuować przyjmowanie następnego dnia, według dotychczasowego schematu. Nie należy przyjmować dodatkowych kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p>Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów - patrz ChPL Imbruvica.</p>
<p><b>Sposób podawania</b></p>	<p>Produkt leczniczy Imbruvica należy podawać doustnie raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego Imbruvica razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami.</p>
<p><b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b></p>	<p>Ibrutinib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutinib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. <i>B-cell antigen receptor</i>) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. <i>DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma</i>), chłoniaka grudkowego i 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 ibrutinib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.</p>

Tab. 30. Modyfikacje dawki produktu leczniczego Imbruvica w przypadku wystąpienia toksyczności.

Wystąpienia toksyczności	CLL modyfikacja dawki po ustąpieniu
Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę
Drugie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
Trzecie	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
Czwarte	odstawić produkt Imbruvica

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 31. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/14/945/001-2, EU/1/14/945/005-012.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL). Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL). Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia 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. Produkt leczniczy Imbruvica w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.
Status leku sierociego	status leku sierociego we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z komórek B (Imbruvica Orphan)
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

### 3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imbruvica.

### 3.1.3 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania produktu leczniczego Imbruvica są ograniczone. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki w badaniu fazy 1, w którym pacjenci otrzymywali do 12,5 mg/kg mc./dobę (1400 mg/dobę). W odrębnym badaniu, u jednego zdrowego osobnika otrzymującego dawkę 1680 mg, wystąpiło odwracalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych stopnia 4 [aminotransferaza alaninowa (ALAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)]. Nie ma specyficznego antidotum na produkt Imbruvica. Pacjentów, którzy przyjęli dawkę większą niż zalecana, należy dokładnie obserwować i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1 552 pacjentów przyjmujących produkt Imbruvica, w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i siedmiu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni na CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.



Tab. 32. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi†.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc*#	14	8
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	20	1
		Zakażenie skóry*	15	3
	Często	Posocznica*#	4	3
		Zakażenie dróg moczowych	9	2
		Zapalenie zatok*	10	1
	Niezbyt często	Zakażenia Cryptococcus*	<1	0
		Zakażenia Pneumocystis*#	1	<1
		Zakażenia Aspergillus*	<1	<1
		Reaktywacja wirusa WZW B^#	1	<1
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem*	6	1
		Rak podstawnokomórkowy	4	<1
		Rak kolczystokomórkowy	2	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia*	38	29
		Małopłytkowość*	32	9
		Limfocytoza*	19	14
	Często	Neutropenia z gorączką	4	4
		Leukocytoza	5	4
	Rzadko	Leukostaza	<1	<1
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc*,#,,^	2	<1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperurykemia	10	1
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza^^	1	1
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy	12	<1
		Ból głowy	19	1
	Często	Neuropatia obwodowa*,^^	8	<1
	Niezbyt często	Incydent naczyniowo-mózgowy^^,#	<1	<1
Przemijający napad niedokrwienny^^		<1	<1	
	Rzadko	Udar niedokrwienny^^,#	<1	<1
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	7	0
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca^^,*	2	1
		Migotanie przedsionków	7	4
		Tachyarytmia komorowa*,^^,#	1	<1
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok*#	32	1
		Siniaczenie*	25	1
		Nadciśnienie*	18	8
	Często	Krwawienie z nosa	8	<1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥3 (%)
		Wybroczyny	6	0
	Niezbyt często	Krwiak podtwardówkowy#	0	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	42	3
		Wymioty	14	1
		Zapalenie jamy ustnej*	14	1
		Nudności	28	1
		Zaparcia	16	<1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Niewydolność wątroby*, <sup>^^</sup> , #	<1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*	35	3
	Często	Pokrzywka <sup>^^</sup>	1	<1
		Rumień <sup>^^</sup>	2	0
		Łamliwość paznokci <sup>^^</sup>	3	0
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy <sup>^^</sup>	<1	<1
		Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej*, <sup>^^</sup>	<1	<1
		Dermatozy neutrofilowe*, <sup>^^</sup>	<1	<1
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona <sup>^^</sup>	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	20	2
		Skurcze mięśniowe	14	<1
		Ból mięśniowo-szkieletowy*	37	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	22	1
		Obrzęk obwodowy	18	1
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	11	<1

częstości zaokrąglono do najbliższej liczby całkowitej; \*obejmuje wiele terminów działań niepożądanych; #w tym przypadki śmiertelne; ^zastosowano termin niższego rzędu (Lower level term - LLT); ^^raporty spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Z 1552 pacjentów leczonych produktem leczniczym Imbruvica z powodu nowotworów B-komórkowych, 6% pacjentów przerwało leczenie, głównie z powodu działań niepożądanych. Obejmowały one zapalenie płuc, migotanie przedsionków, trombocytopenię, krwotok, neutropenię, wysypkę i ból stawów. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 8% pacjentów.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Z 1552 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, 52% pacjentów miało co najmniej 65 lat. Zapalenie płuc stopnia 3. lub wyższego (12% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 5% pacjentów w wieku poniżej 65 lat) i trombocytopenia (12%

pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 6% pacjentów w wieku poniżej 65 lat) występowały częściej u osób w podeszłym wieku leczonych produktem Imbruvica.

### Bezpieczeństwo długoterminowe

Przeanalizowano długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa z 5 lat od 1178 pacjentów (wcześniej nieleczeni z CLL / SLL n = 162 i z nawrotową/lekooporną CLL/SLL n = 646 i nawrotowym/lekoopornym MCL n = 370), leczonych produktem Imbruvica. Mediana czasu trwania leczenia CLL / SLL wynosiła 51 miesięcy (zakres od 0,2 do 98 miesięcy), przy czym 70% i 52% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Mediana czasu trwania leczenia MCL wynosiła 11 miesięcy (zakres od 0 do 87 miesięcy), przy czym 31% i 17% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Ogólny znany profil bezpieczeństwa pacjentów narażonych na produkt Imbruvica pozostał stały, z wyjątkiem rosnącej częstości występowania nadciśnienia, bez żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Częstość występowania nadciśnienia stopnia 3. lub wyższego wynosiła 4% (rok 0-1), 6% (rok 1-2), 8% (rok 2-3), 9% (rok 3-4) i 9% (rok 4-5). Częstość występowania w okresie 5 lat wynosiła 11%.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Leczenie ibrutinibem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową).

Ibrutinib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach programu lekowego B.92. „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

### 3.2.1 Warunki refundacji dla ibrutinibu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla ibrutinibu finansowanego w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutinib w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Tab. 33. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	bezpłatny
Poziom odpłatności	0,00 PLN
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1166.0)

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

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

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz stanem

sprawności według WHO 0-2 lub u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stanem sprawności według WHO 0-2, spełniających jedno z poniższych kryteriów: nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20; przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia); toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20, w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib w programie lekowym B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (Obwieszczenie MZ).

**Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutynibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

**W związku z powyższym ibrutynib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

Zestawienie wnioskowanej ceny leku Imbruvica® przedstawiono w Tab. 35.

[REDAKCE]						
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]

[REDAKCE]

[Redacted]

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

[Redacted]

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Ibrutinib (Imbruvica®) był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w następujących wskazaniach:

- oporna lub nawrotowa białaczka limfocytowa u dorosłych chorych w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:
  - nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego;
  - oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia* (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego;
- przewlekła białaczka limfocytowa u chorych, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.

Ibrutinib (Imbruvica®) był również oceniany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach:

- przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera;
- przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p, pod warunkiem zastosowania terapii wyłącznie u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (w tym ibrutinibu) przedstawiono w poniższej tabeli.



Tab. 37. Stanowiska AOTMIiT dla terapii stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2020 z dnia 9 października 2020 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 72/2020 z dnia 9 października 2020 r.</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 112 tabl., kod EAN: 8054083013916,</li> <li>• Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 14 tabl., kod EAN: 8054083013701,</li> <li>• Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 7 tabl., kod EAN: 8054083013695,</li> <li>• Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN: 8054083013688,</li> <li>• Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 50 mg, 7 tabl., kod EAN: 8054083013718,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zastosowanie w pierwszej linii leczenia wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem stwarza szansę na całkowite wyleczenie PBL bez leków cytostatycznych i ich działań niepożądanych. Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2, skutecznym w PBL.</p> <p>We wnioskowanym programie terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem ma być zastosowana u dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL oraz obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny pomiędzy 30 mL/min i 6) w stanie sprawności WHO = 1.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 112 tabl., kod EAN:8054083013916,</li> <li>• Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 14 tabl., kod EAN:8054083013701,</li> <li>• Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 7 tabl., kod EAN:8054083013695,</li> <li>• Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN:8054083013688,</li> <li>• Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 50 mg, 7 tabl., kod EAN:8054083013718,</li> </ul> <p>w skojarzeniu z obinutuzumabem w programie lekowym: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD-10 C91.1) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Analizę kliniczną oparto o badanie randomizowane (CLL14), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN + OBI) względem terapii chlorambucylem skojarzonej z OBI (CLB + OBI) u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Populacja określona we wnioskowanym programie lekowym jest węższa od wskazania rejestracyjnego, które nie zawiera ograniczeń do stanu sprawności WHO, liczby punktów wg skali CIRS czy poziomowi klirensu kreatyniny.</p> <p><u>Uwaga Rady</u></p> <p>Należy rozważyć finansowanie terapii w podgrupie chorych z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53</p>	<p>limfocytową uprzednio nieleczonych, z obecnością chorób współistniejących. Wnioskowany program dotyczy pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi &gt;30 ml/min i 6 w stanie sprawności WHO = 1. [...].</p> <p>W wymienionym badaniu [...].</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowana terapia jest efektywna kosztowo. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, iż [...].</p> <p>W modelu przyjęto 30 letni horyzont czasowy, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano 5- letni horyzont czasowy. Uwzględniony krótszy 5-letni horyzont czasowy w celu minimalizacji niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poza okres obserwacji przyjęty w badaniu CLL-14 ([...]). Przyjęcie krótszego niż dożywotni horyzontu czasowego analizy może doprowadzić do zniekształcenia uzyskiwanych wyników poprzez nieuwzględnienie wszystkich kosztów oraz efektów zdrowotnych związanych ze stosowanymi interwencjami. [...].</p> <p>Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej odnoszącej się do wnioskowanej technologii.</p> <p>Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, obinutuzumab (dodany do wenetoklaksu) miałby być finansowany w ramach odrębnego programu lekowego B.79 („Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1)“).</p> <p>Nie jest pewne czy takie rozwiązanie jest możliwe do zrealizowania.</p> <p>Wyżej wspomniany produkt Gazyvaro (obinutuzumab), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z chlorambucylem u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>opartego na pełnej dawce fludarabiny. Powyższe wskazanie nie obejmuje zastosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z wenetoklaksem. Należy więc wskazać, że obinutuzumab byłby stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi.</p> <p>Mając na względzie powyższe Prezes Agencji podobnie jak Rada Przejrzystości uważa finansowanie wnioskowanej terapii za niezasadne. Prezes Agencji przychylił się do sugestii Rady, że należałoby zbadać możliwość zastosowania i ewentualnego finansowania ocenianej terapii w podgrupie chorych z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53, wymaga to jednak przeprowadzenia oceny.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 44/2017 z dnia 13 lipca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg/ml, 3 fiołki 5 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990764402,</li> <li>• 20 mg/ml, 1 fiołka 50 ml+2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990842124</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, wyłącznie pod warunkiem włączenia go jako opcji terapeutycznej w obecnie finansowanym programie.</p> <p>Rada uznaje, że leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej powinno odbywać się w ramach jednego programu lekowego z dostępnymi wszystkimi możliwymi opcjami terapeutycznymi, co oznacza konieczność połączenia wnioskowanego programu z istniejącym i finansowanym ze środków publicznych programem B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 3 fiołki 5 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990764402;</li> <li>• Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 1 fioł. 50 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990842124,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest zasadne.</p> <p>Prezes Agencji dostrzega ewentualną możliwość finansowania</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”. Rada ocenia zaproponowany instrument podziału ryzyka jako niewystarczający, [...].</p>	<p>ocenianej technologii, przy jej uwzględnieniu w wielolekowym programie, ale wyłącznie w zawężonej populacji, obejmującej pacjentów z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny lub po nieskuteczności terapii obinutuzumabem.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2015 z dnia 6 lipca 2015 roku</b> <b>Rekomendacja nr 60/2015 z dnia 6 lipca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiole. a 40 ml, kod EAN 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”. <u>Uzasadnienie:</u> Wniosek dotyczy zdefiniowanego i znanego problemu zdrowotnego o znacznej heterogenności objawów oraz przebiegu klinicznego u poszczególnych chorych. Zidentyfikowano tylko jedno średniej jakości randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia - porównujące obinutuzumab skojarzony z chlorambucylem z rytuksymabem skojarzonym z chlorambucylem oraz chlorambucylem w monoterapii. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie bez progresji choroby. Wykazano w tym zakresie istotną statystycznie przewagę G-Clb. Wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących obinutuzumab z chlorambucylem mediana PFS jest blisko 2 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą rytuksymab z chlorambucylem oraz 3 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą chlorambucyl w monoterapii. Rada Przejrzystości uważa, że mimo efektywności</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiole. a 40 ml w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe i ograniczenia analiz wnioskodawcy, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją obinutuzumabu w ocenianym wskazaniu. Dowody naukowe w postaci 1 badania klinicznego o umiarkowanej wiarygodności dowodzą wyższości terapii w porównaniu do leczenia chlorambucylem, ale nie udowadniają, że obinutuzumab dodany do chlorambucylu zamiast rytuksymabu wpływa na przeżycie całkowite pacjentów. Nie udowodniono także różnic w ocenie jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami mierzonej do momentu wystąpienia progresji choroby. Na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego wpływa również istotnie statystyczna wyższa częstość występowania zdarzeń niepożądanych trzeciego i czwartego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia. Analizy wnioskodawcy ze względu na dobór technologii alternatywnych przedstawionych do porównania nie przedstawiają całego spektrum terapii dostępnych we</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>kosztowej wnioskowanej technologii, co wykazano w toku analizy ekonomicznej, proponowany schemat terapeutyczny wymaga dalszych badań klinicznych, a na obecnym etapie wyniki badań nie uzasadniają wzrostu kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w leczeniu CLL z punktu widzenia korzyści klinicznych dla chorych. Rada nie akceptuje również proponowanego RSS.</p> <p>Rada zwraca także uwagę na konieczność uzupełnień w zaproponowanym programie lekowym, dotyczy to schematu dawkowania leków w programie, z całkowitym pominięciem w rozpatrywanym wniosku podawania i dawkowania chlorambucylu. Zdaniem Rady celowe byłoby też wykonywanie badań w kierunku HIV przy kwalifikacji chorych. Dyskusji należy także poddać konieczność przeprowadzenia u chorych włączanych do programu podstawowych badań molekularnych mających znaczenie prognostyczne. Kryteria monitorowania programu wymagają uszczegółowienia, gdyż nie wykraczają przy obecnych zapisach poza ogólniki, na podstawie których trudno będzie ocenić efektywność kliniczną wnioskowanej technologii.</p> <p>W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.</p>	<p>wnioskowanym wskazaniu. Należy podkreślić, że technologie wybrane przez wnioskodawcę nie stanowią jedynej praktyki klinicznej w Polsce, na co wskazują stanowiska ekspertów otrzymane przez Agencję, a także opinia Narodowego Funduszu Zdrowia. Inne technologie refundowane w ramach polskiego systemu ochrony zdrowia nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę we wszystkich przedstawionych analizach. Wobec powyższego oszacowania dokonane w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej nie prezentują całości potencjalnych konsekwencji zdrowotnych, ekonomicznych i finansowych dla systemu ochrony zdrowia. Analiza wpływu na budżet ze względu na prognozę populacji docelowej może prezentować niedoszacowane konsekwencje finansowe.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 118/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Levact (bendamustinum hydrochloridum) (kod EAN 5909990802210 / kod EAN 5909990802234) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii w oddzielnej grupie limitowej. Rada uznaje [...] za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	<p><u>Rekomendacje:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Technologii Medycznych</b>  <b>Rekomendacja nr 119/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii</b></p>	<p>Korzyść kliniczna za stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiącą standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka - korzystny. Na podstawie dostępnych danych uznano, że finansowanie bendamustyny w ocenianym wskazaniu jest efektywne kosztowo i lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu płatnika publicznego. Konieczność bardziej [...] wynika z przewidywanego przejęcia przez lek przeważającej części rynku.</p>	<p>publicznego produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej.</p> <p>Korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania bendamustyny u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zostały wystarczająco wiarygodnie udokumentowane. Wyniki terapii bendamustyną we wnioskowanym wskazaniu, w porównaniu do terapii chlorambucylem, który stanowi standard leczenia u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny, wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz wyższą ogólną odpowiedź na leczenie.</p> <p>Wyniki przeprowadzonych analiz ekonomicznych wskazują, że stosowanie bendamustyny we wnioskowanym wskazaniu jest efektywne kosztowo. Na podstawie zgromadzonych danych należy uznać za słuszne, aby bendamustyna w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) została objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej, pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu płatnika publicznego.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. Rekomendacja nr 90/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r.</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u>          Odnosząc się do zlecenia oceny świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych 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</p>	<p><u>Rekomendacja:</u>          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 nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”.</p> <p>Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>nowotworów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu przewlekłej białaczki limfoblastycznej wiąże się ze znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Rytuksymab jest zalecany w wielu wytycznych i rekomendacjach klinicznych jako składnik terapii I oraz II linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych i z tego powodu powinien być podawany jedynie pod nadzorem specjalistów w placówkach, gdzie dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Jednak jest lekiem o udowodnionej skuteczności i dlatego powinien być finansowany w leczeniu I i II linii przewlekłej białaczki limfocytowej</p>	<p>sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”, tj. pozostawienie rytuksymabu w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</p> <p>Rytuksymab jest produktem leczniczym o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz udowodnionej skuteczności w I i II linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</p> <p>Rekomendacje i wytyczne międzynarodowe zalecają rytuksymab w większości schematów terapeutycznych w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z nawrotem choroby lub opornych na leczenie.</p> <p>Zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w leczeniu pierwszej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową stanowi opcję terapeutyczną, która w porównaniu do terapii fludarabiną z cyklofosfamidem istotnie wpływa na poprawę skuteczności terapii (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu przeżycia całkowitego pacjentów oraz wzrost prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i całkowitej remisji choroby).</p> <p>W leczeniu drugiej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, która w porównaniu do</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		terapii fludarabiną z cyklofosfamidem również istotnie wpływa na poprawę skuteczności terapii przeciwnowotworowej (m.in. wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wzrost prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie).

PBL-przewlekła białaczka limfocytowa; [...] dane zaczernione.



### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla ibrutynibu w leczeniu I linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 04.12.2020 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 38. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutynibu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) u dorosłych chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii	Ibrutinib (Imbruvica®) w monoterapii <b>jest rekomendowany</b> jako opcja I linii leczenia chorych z CLL u dorosłych chorych pod warunkiem udostępnienia ibrutynibu po obniżonej cenie.
SMC 2016	przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) u dorosłych chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii	Ibrutinib (Imbruvica®) <b>został zaakceptowany</b> do stosowania w leczeniu I linii CLL.
SMC 2017	przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) u dorosłych chorych nieleczonych wcześniej (bez delecji 17p lub mutacji TP53)	Ibrutinib (Imbruvica®) <b>nie jest rekomendowany</b> u chorych z wcześniej nieleczoną CLL bez delecji 17p lub mutacji TP53 z uwagi na niezłożenie odpowiedniej dokumentacji.
AWMSG 2016a	wcześniej nieleczona przewlekła	AWMSG <b>nie zatwierdził</b> ibrutynibu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2016b	białaczka limfocytowa  przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) u dorosłych chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii	do stosowania u chorych z wcześniej nieleczoną CLL ze względu na nieprzedłożenie odpowiedniej dokumentacji.  Rekomendacja AWMSG została zastąpiona wytycznymi NICE Z 2017 r. (rekomendacja NICE 2017; patrz wyżej).
NCPE 2015  NCPE 2016	przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii  wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych	Ibrutinib (Imbruvica®) <b>nie jest rekomendowany</b> przy wnioskowanej cenie z uwagi na niewykazaną kosztową efektywność.  Z uwagi na niezłożenie dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny terapia ibrutinibem dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną CLL jest uznawana za nieefektywną kosztowo.
HAS 2015  HAS 2017	przewlekła białaczka limfocytowa u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53  wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa u chorych niekwalifikujących się do podania pełnodawkowej terapii opartej na fludarabinie	HAS <b>rekomenduje</b> umieszczenie na liście leków refundowanych leku ibrutinib (Imbruvica®) w I linii u chorych z CLL, z delecją 17p lub mutacją TP53.  HAS <b>rekomenduje</b> umieszczenie na liście leków refundowanych leku ibrutinib (Imbruvica®) u chorych z CLL niekwalifikujących się do podania pełnodawkowej terapii opartej na fludarabinie. Utrzymanie pozytywnej opinii o refundacji w 2020 r. (HAS 2020).
ZN 2017	przewlekła białaczka limfocytowa u starszych, niezdolnych chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53, u których stosowanie anty-CD20 jest przeciwwskazane lub ma więcej wad niż korzyści dla chorego	Zorginstituut Nederland <b>zaleca</b> włączenie ibrutinibu (Imbruvica®) do pakietu ubezpieczeniowego tylko w podgrupie chorych.
G-BA 2015 G-BA 2016a  G-BA 2016b	wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii  wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych	Ibrutinib <b>został zatwierdzony</b> w analizowanych wskazaniach.
IQWiG 2016a IQWiG 2016b IQWiG 2019	wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa u chorych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwalifikujących się do podania FCR,</li> <li>• kwalifikujących się do</li> </ul>	IQWiG uznało, że nie dowiedziono dodatkowej korzyści dla ibrutinibu w porównaniu z komparatorami na podstawie dostępnych danych lub ze względu na brak odpowiedniej dokumentacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	chemioimmunoterapii, ale nie do FCR, <ul style="list-style-type: none"> <li>niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii, bez delecji 17p lub mutacji TP53</li> </ul> wcześniej nieleczona białaczka limfocytowa u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii	
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2016	przewlekła białaczka limfocytowa u chorych z delecją 17p	PBAC <b>nie rekomenduje</b> refundacji inbrutynibu (Imbruvica®), w I linii CLL u chorych z delecją 17p.
PBAC 2017 PBAC 2018	przewlekła białaczka limfocytowa u chorych niekwalifikujących się do leczenia chemioimmunoterapią opartą na fludasrabinie	PBAC <b>nie rekomenduje</b> umieszczenia ibrutynibu (Imbruvica®) na liście leków refundowanych w I linii leczenia CLL ze względu m. in. na niepewną opłacalność.
PBAC 2019	przewlekła białaczka limfocytowa u chorych z delecją 17 p	PBAC <b>rekomenduje</b> umieszczenie ibrutynibu (Imbruvica®), na liście leków refundowanych w I linii CLL u chorych z delecją 17p.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2016	wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa u chorych niekwalifikujących się do terapii opartej na fludarabinie	CADTH <b>rekomenduje</b> refundację ibrutynib (Imbruvica®).
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) we wskazaniu C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) - są następujące produkty:

- bendamustyna,
- bleomycyna,
- chlorambucyl,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- cytarabina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- fludarabina,
- idarubicyna,
- ifosfamid,
- karboplatyna,
- kladrybina,
- merkaptopuryna,
- metotreksat,
- pegaspargaza,
- rytuksymab,
- tioguanina,
- winkrystyna.

Dodatkowo w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w leczeniu CLL finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- ibrutynib (B.92. Ibrutynib w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową),
- obinutuzumab (B.79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem),

- wenetoklaks (B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem).

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz stanem sprawności według WHO 0-2 lub u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r.ż.) bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stanem sprawności według WHO 0-2, spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia)
- toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20 (Obwieszczenie MZ).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.

## 4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz stanem sprawności według WHO 0-2 lub u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stanem sprawności według WHO 0-2, spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia)
- toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20 (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane wskazanie obejmuje: dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

#### Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu I linii CLL

##### *Chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53*

U chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 wytyczne praktyki klinicznej poza **ibrutynibem** zalecają:

- idelalyzib (głównie w połączeniu z rytuksumabem),

- akalabrutynib±obinutuzumab,
- wenetoklaks±obinutuzumab.

Należy zaznaczyć, że według polskich wytycznych (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2016) idelalizyb może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia. Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) idelalizyb nie refundowany w Polsce w leczeniu I linii CLL, a więc **nie stanowi komparatora dla ibrutinibu w analizowanym wskazaniu.**

Pozostałe innowacyjne terapie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej u chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową z delecją 17p lub mutacją TP53, tj. akalabrutynib i wenetoklaks w monoterapii lub w połączeniu z obinutuzumabem, również nie są finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (Obwieszczenie MZ) i **nie stanowią komparatora dla ibrutinibu w analizowanym wskazaniu.**

W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR (ibrutinib, idelalizyb) polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2016) wymieniają również:

- alemtuzumab w połączeniu z kortykosteroidami,
- rytuksymab w połączeniu z dużymi dawkami kortykosteroidów (metyloprednizolon),
- schematy FCR/CCR,
- przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem,
- chlorambucyl.

W przypadku alemtuzumabu, status finansowania tej terapii jest nietypowy. Po wycofaniu rejestracji produktu leczniczego MabCampath®/Campath® przez podmiot odpowiedzialny (ze względów komercyjnych), lek ten może być sprowadzony darmowo, do zastosowania w CLL *off label*, w ramach programu *Campath Distribution Program* (██████████). Z uwagi na stosowanie alemtuzumabu w Polsce poza wskazaniami rejestracyjnymi **uznano że połączenie alemtuzumabu z kortykosteroidami nie będzie stanowić komparatora dla ibrutinibu w analizowanym wskazaniu.**

W leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wytyczne praktyki klinicznej wymienia trzy przeciwciała anti-CD20: rytuksymab, obinutuzumab i ofatumumab. Ofatumumab nie znajduje się na liście leków refundowanych (Obwieszczenie MZ), dlatego **połączenia chlorambucylu z ofatumumabem nie uwzględniono jako komparatora dla ibrutinibu.**

#### *Chorzy bez delecji 17p lub mutacji TP53*

U chorych z CLL bez delecji 17p lub mutacji TP53 w dobrym stanie zdrowia/bez chorób współistniejących wytyczne praktyki klinicznej zalecają m. in. schematy FCR i CCR, a u chorych w złym stanie zdrowia/z chorobami współistniejącymi poza **ibrutinibem** zalecane jest stosowanie:

- chlorambucylu w połączeniu z przeciwciałami anti-CD20,
- chlorambucylu,
- bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem.

Zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną (BR) można również rozważyć w szczególnych przypadkach, tj. u chorych w wieku >65 lat lub/i z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2016) lub **u chorych, u których FCR jest przeciwwskazany ze względu na choroby współistniejące**, np. zaburzenia czynności nerek, bardziej zaawansowany wiek, problemy związane z pojemnością szpiku kostnego lub preferencje pacjenta (BSH 2018).

#### *Chorzy bez mutacji IGHV*

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) wskazują na gorsze rokowanie w przypadku chorych z niezmutowanym stanem genów IGVH, co jest uznawane za negatywny czynnik prognostyczny (PTOK 2020). W większości opracowań nie wskazywano dla tej grupy odmiennego leczenia I linii. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020) u chorych bez mutacji IGHV należy rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych (antagoniści BCL2 i inhibitory BCR). Z kolei wg wytycznych ESMO z 2020 r. u chorych bez mutacji IGHV i bez mutacji TP53 lub delecji 17p w dobrym stanie zdrowia (*fit*) zalecany jest **ibrutynib** lub połączenie wenetoklaksu i obinutuzumabu, a u chorych w złym stanie zdrowia (*unfit*) - wenetoklaks + obinutuzumab, ibrutynib, akalabrutynib lub chlorambucyl + obinutuzumab.

Spośród wymienionych opcji terapeutycznych w Polsce finansowany ze środków publicznych jest jedynie chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (Obwieszczenie MZ). Akalabrutynib nie znajduje się na liście leków refundowanych w Polsce, a wenetoklaks jest finansowany ze środków publicznych w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem w leczeniu opornej lub nawrotowej białaczki limfocytowej (Obwieszczenie MZ).

[Redacted content]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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



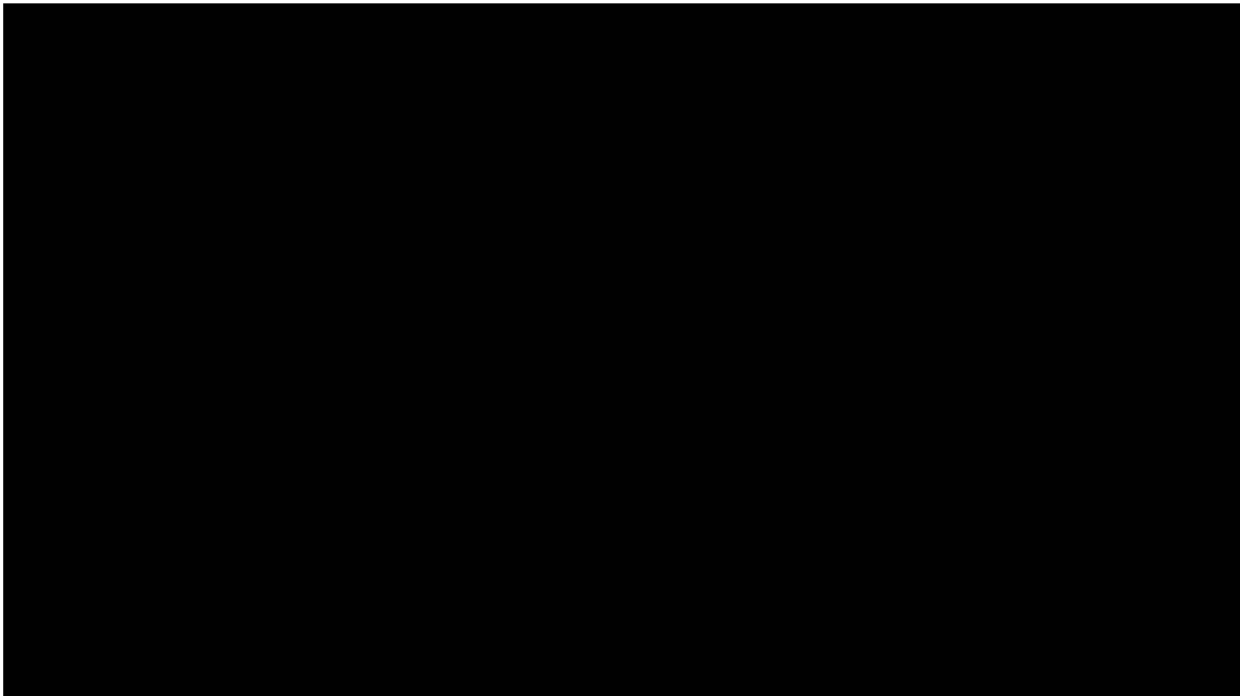
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



Bendamustyna, rytuksymab i chlorambucyl finansowane są ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

Obinutuzumab jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego B.79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1) u dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny, **a więc w populacji zbliżonej do populacji wnioskowanej** (chorzy niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR). Zgodnie z zapisami programu lekowego obinutuzumab stosowany jest w skojarzeniu z chlorambucylem (Obwieszczenie MZ).

**W związku z powyższym, bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR) i chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) stanowią komparatory dla ibrutynibu w analizowanej populacji.**

W ramach przeglądu systematycznego (patrz: Analiza kliniczna) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ibrutynib (IBR) z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI). Na podstawie odnalezionych badań klinicznych dla

ibrutinibu w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową jako komparatory pośrednie zidentyfikowano bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR) oraz chlorambucyl (CHB). Porównanie pośrednie ze schematem CHB+OBI było możliwe poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11). Ze względu na obecność badania bezpośrednio porównującego ibrutinib z chlorambucylem (badanie *head-to-head*), przyjęto że chlorambucyl będzie stanowić komparator dodatkowy dla ibrutinibu w analizowanym wskazaniu.

### Podsumowanie

Podsumowując, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] jako komparatory dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych wybrano:

- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR) - komparator główny,
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) - komparator główny,
- chlorambucyl w monoterapii (CHB) - komparator dodatkowy.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono charakterystyki wybranych komparatorów.

## 4.2 Charakterystyka bendamustyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bendamustyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu preparatu Bendamustine Accord® (ChPL Bendamustine Accor)<sup>3</sup>.

Tab. 44. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - bendamustyna.

<p><b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</b></p>	<p>Bendamustine Accord®, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji. Produkt Bendamustine Accord® jest dostępny w opakowaniach zawierających:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 fiolek, po 25 mg bendamustyny chlorowodorku (w postaci bendamustyny chlorowodorku jednowodnego), EAN: 05909991198145;</li> <li>• 5 fiolek, po 100 mg bendamustyny chlorowodorku (w postaci bendamustyny chlorowodorku jednowodnego), EAN: 05909991198183.</li> </ul> <p>Dostępne są również opakowania zawierające 1 fiolek po 100 mg, 10 fiolek po 10 mg oraz 20 fiolek po 25 mg nierefundowane w Polsce.</p>
---	--

<sup>3</sup> Wg komunikatu DGL za styczeń-marzec 2019 r. produkt Bendamustine Accord był najczęściej sprzedawanym preparatem zawierającym substancję czynną bendamustyna.

<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące. Kod ATC: L01A A09.
<b>Substancja czynna</b>	bendamustyna
<b>Wskazanie dotyczące przewlekłej limfocytowej białaczki</b>	Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.
<b>Dawkowanie</b>	Chlorowodorek bendamustyny w dawce 100 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1 i 2 cyklu; co 4 tygodnie do 6 razy.
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA. W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, chlorowodorek bendamustyny charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną, a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem.

#### 4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bendamustyny.

Tab. 45. Status rejestracyjny bendamustyny.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 5 listopada 2014 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu - w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Szpiczak mnogi (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

	rozpoznanie uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.
<b>Status leku sierociego</b>	bd
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

bd - brak danych

#### 4.2.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Okres karmienia piersią.
- Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).
- Żółtaczka.
- Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/ $\mu$ l i/lub liczby płytek krwi poniżej 75 000/ $\mu$ l).
- Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.
- Szczepienie przeciw żółtej febrze.

#### 4.2.1.3 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka bendamustyny wynosiła 280 mg/m<sup>2</sup>. Kardiologiczne objawy niepożądane stopnia 2. wg CTC z odpowiadającymi zmianami niedokrwieniami w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30-minutowym wlewie w dniach 1. i 2., co trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m<sup>2</sup>. Toksyczność ograniczającą dawkę stanowiła trombocytopenia stopnia 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

##### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Swoiste antidotum nie istnieje. Skutecznymi środkami zaradczymi ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być: przeszczepienie szpiku kostnego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (masa płytkowa, koncentrat krwinek czerwonych) lub podanie hematopoetycznych czynników wzrostu.

Chlorowodorek bendamustyny i jego metabolity są usuwane z organizmu dializą jedynie w ograniczonym stopniu.

#### 4.2.1.4 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje



nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

**Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych związanych z chlorowodorkiem bendamustyny.

Tab. 46. Działania niepożądane u pacjentów leczonych bendamustyną.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często*	Często*	Niezbyt często*	Rzadko*	Bardzo rzadko*	Częstość nieznana*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia NOK**, zakażenia oportunistyczne (w tym wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)	-	zapalenia płuc wywołane <i>Pneumocystis jiroveci</i>	posocznica	pierwotne atypowe zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	zespół rozpadu guza	zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa	-	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia NOK**, trombocytopenia	krwotok, niedokrwistość, neutropenia	pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego	hemoliza	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	reakcje nadwrażliwości NOK**	-	reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna	wstrząs anafilaktyczny	-
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bezsennaść, zawroty głowy	-	senność, bezgłos	zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne,	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często*	Często*	Niezbyt często*	Rzadko*	Bardzo rzadko*	Częstość nieznana*
					ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca	-	zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	wysiłek do osierdzia, zawał serca, niewydolność serca	-	tachykardia	migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	-	niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze	-	ostra niewydolność krążenia	zapalenie żył	-
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	zaburzenia czynności płuc	-	-	włóknienie płuc	zapalenie płuc, krwotok do pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	-	-	krwotoczne zapalenie przetyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	łysienie, zaburzenia skórne NOK**, pokrzywka	-	rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość	-	zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi i (DRESS)
Zaburzenia układu	-	zanik miesiączki	-	-	bezplodność	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często*	Często*	Niezbyt często*	Rzadko*	Bardzo rzadko*	Częstość nieznana*
rozrodczego i piersi						
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	-	-	-	niewydolność nerek
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						niewydolność wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka	ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt	-	-	niewydolność wielonarządowa	-
Badania diagnostyczne	niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	zwiększenie aktywności AspAT/AlaT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia	-	-	-	-

\*bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych); \*\*NOK - nieopisane w innej kategorii.

### Opis wybranych działań niepożądanych

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym, zespołu lizy guza oraz anafilaksji.

U pacjentów, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.

## 4.3 Charakterystyka rytuksymabu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rytuksymabu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) dla produktu MabThera® (ChPL MabThera).

Tab. 47. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - rytuksymab.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</b>	MabThera®, 100 mg/500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Produkt MabThera® dostępny jest w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 fiole. 10 ml, kod EAN: 05909990418817;</li> <li>• 1 fiole. po 50 ml, kod EAN: 05909990418824.</li> </ul> Dostępne są również opakowania zawierające roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 1 fiole. 11,7 ml i 1 fiole. 13,4 ml, nierefudnowane w Polsce.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02.
<b>Substancja czynna</b>	rytuksymab
<b>Wskazanie dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej</b>	Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z CLL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.
<b>Dawkowanie</b>	Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. <u>Premedykacja i leki profilaktyczne</u> Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy). U pacjentów z CLL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z CLL, u których liczba limfocytów wynosi $> 25 \times 10^9 / L$ powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu MabThera, aby zmniejszyć szybkość rozwoju i nasilenie ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania cytokin.

	<p><b>Dawkowanie - przewlekła białaczka limfocytowa</b></p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.</p>
<b>Droga podania</b>	Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w &gt; 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarnicznych (NHL) z komórek B.</p> <p>Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoxyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoxyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>

#### 4.3.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny rytuksymabu.

Tab. 48. Status rejestracyjny rytuksymabu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008 r.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/98/067/001-2.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:</p> <p><u>Chłoniaki nieziarniczne (NHL)</u></p>

	<p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.</p> <p>Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku <math>\geq 6</math> miesięcy do <math>&lt; 18</math> lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. <i>Burkitt lymphoma</i>, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. <i>mature B-cell acute leukaemia</i>, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. <i>Burkitt-like lymphoma</i>, BLL).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z CLL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).</p> <p>Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń</p>
--	---

	(Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA). Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od $\geq 2$ do $< 18$ lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA. <u>Pęcherzyca zwykła</u> Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
<b>Status leku sierocego</b>	status leku sierocego we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z komórek B (MabThera Orphan)
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	bd

bd - brak danych

#### 4.3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynne, ciężkie zakażenia.
- Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

#### 4.3.1.3 Przedawkowanie

Ograniczone dane dotyczące stosowania wyższych niż zatwierdzone dawek produktu MabThera do stosowania dożylnego pochodzą z badań klinicznych. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką produktu MabThera jest 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania produktu MabThera. Trzy przypadki nie były zgłaszane jako zdarzenie niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

#### 4.3.1.4 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono opis zdarzeń niepożądanych doświadczanych przez dorosłych chorych z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. *Post-marketing surveillance*). U tych pacjentów w leczeniu stosowano



produkt MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z CLL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza),
- infekcje,
- zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową (PML).

#### **Tabelaryczna lista działań niepożądanych**

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w poniższej tabeli. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości kolejność wymienionych działań niepożądanych podana jest zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

Tab. 49. Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.

MedDRA Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B*		poważne infekcje wirusowe, zakażenia wywołane <i>Pneumocystis</i> <i>jirovecii</i>	PML	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +niedokrwistość plastyczna, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy	późna neutropenia
Zaburzenia układu	działania niepożądane	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza, zespół uwolnienia	związana z wlewem ostra odwracalna

MedDRA Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
immunologicznego	związane z wlewem, obrzęk naczyniowo- ruchowy				cytokin**, choroba posurowicza,	małopłytkowość**
Zaburzenia metabolizmu odżywiania		Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, beszenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego***	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów***
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia***	
Zaburzenia ucha i błędniaka		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu***
Zaburzenia serca		+zawał serca**, ^, arytmia, +migotanie przedsionków,	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy,	ciężkie zaburzenia serca**, ^	niewydolność serca**, ^	

MedDRA Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		tachykardia, +zaburzenia serca	+częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia			
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli**, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmoczony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmiaższowa choroba płuc^^	niewydolność oddechowa**	nacieki płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit^^	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, +tysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, +choroby			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym,	

MedDRA Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		skóry			zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella) <sup>^^</sup>	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe tkanki łącznej		wzmoczone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek <sup>**</sup>	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, +zmęczenie, +dreszcze, +niewydolność wielonarządowa <sup>**</sup>	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczna	obniżony poziom IgG					

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane (≥ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach:

<sup>^</sup>w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem CLL;

\*\*Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko;

\*\*\*objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem MabThera;

^obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem;

^^ w tym przypadki zakończone zgonem.

## **Opis wybranych działań niepożądanych**

### *Zakażenia*

Produkt MabThera powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70-80% pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów.

W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym produkt MabThera. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4% pacjentów leczonych produktem MabThera w monoterapii. Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia produktem MabThera odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe, reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)) oraz wirus zapalenia wątroby typu C. W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U chorych opornych na leczenie lub z nawrotem CLL częstość zakażeń stopnia 3. i 4. wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2% w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0% w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu produktu MabThera obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

### *Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego*

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2%, niedokrwistość u 1,1%, a małopłytkowość u 1,7% pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5% wobec 2%, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10% wobec 4%, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1%, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88% wobec CHOP 79%, R-FC 23% wobec FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%, R-FC 30% wobec FC 19% u wcześniej nieleczonych chorych z CLL), pancytopenia (R-FC 3% wobec FC 1% u wcześniej nieleczonych chorych z CLL) były zwykle raportowane częściej niż

w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących produkt MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. W badaniach u chorych na CLL wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25% pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofilów utrzymująca się na poziomie poniżej  $1 \times 10^9/L$  między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub neutropenia pojawiająca się z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofilów poniżej  $1 \times 10^9/L$  później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu MabThera plus FC. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu MabThera. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83% wobec FC 71%). W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem CLL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11% pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9% pacjentów w grupie FC.

#### *Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego*

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano u 18,8% pacjentów, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami były spadek ciśnienia i nadciśnienie. Odnotowano przypadki arytmii stopnia 3. i 4. (w tym częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) oraz dławicy piersiowej, występujących podczas wlewu. Podczas leczenia podtrzymującego, częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych stopnia 3. i 4. była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi produktem MabThera i grupą kontrolną. Zdarzenia ze strony serca zaliczane do poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym migotanie przedsionków, zawał serca, niewydolność lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3% pacjentów leczonych produktem MabThera, w porównaniu z <1% w grupie kontrolnej. W badaniach oceniających stosowanie produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania arytmii stopnia 3. i 4., głównie arytmii nadkomorowych takich jak częstoskurcz oraz trzepotanie/migotanie przedsionków, była wyższa w grupie otrzymującej R-CHOP (14 pacjentów, 6,9%) niż w grupie CHOP (3 pacjentów, 1,5%). Wszystkie przypadki arytmii wystąpiły w kontekście wlewu produktu MabThera lub były związane z predysponującymi stanami, takimi jak gorączka, zakażenie i ostry zawał serca lub istniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami R-CHOP i CHOP dotyczących częstości występowania innych zdarzeń sercowych stopnia 3. i 4., w tym niewydolności serca, chorób mięśnia sercowego oraz objawów choroby wieńcowej. W badaniach w pierwszej linii terapii CLL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 3% FC) jak i w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4% R-FC, 4% FC).



### Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

### Zaburzenia układu nerwowego

W okresie terapii (faza leczenia indukcyjnego, podczas której podawano R-CHOP przez nie więcej niż 8 cykli), u czterech pacjentów (2%) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe dotyczące naczyń mózgowych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstości występowania innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla porównania, u trzech pacjentów (1,5%) z grupy CHOP wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, pojawiające się w każdym z przypadków w okresie obserwacji. W badaniach w pierwszej linii terapii CLL, całkowita częstość występowania zaburzeń układu nerwowego 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 4% FC) jak i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (3% R-FC, 3% FC).

Odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *PRES-posterior reversible encephalopathy syndrome*) / zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *RPLS-reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe i zmiany stanów świadomości, związane lub niezwiązane z nadciśnieniem tętniczym. Diagnoza PRES/RPLS wymaga potwierdzenia za pomocą neuroobrazowania. Odnotowane przypadki wystąpiły u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka PRES/RPLS, w tym ukrytymi chorobami, nadciśnieniem tętniczym, leczeniem immunosupresyjnym i (lub) chemioterapią.

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

## 4.4 Charakterystyka chlorambucylu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące chlorambucylu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu Leukeran (ChPL Leukeran).

Tab. 50. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - chlorambucyl.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</b>	Leukeran®, tabletki powlekane, 2 mg, 25 tabl., kod EAN: 05909990345618.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01AA02.
<b>Substancja czynna</b>	chlorambucyl
<b>Wskazanie dotyczące</b>	Leukeran wskazany jest do leczenia przewlekłej białaczki

<b>przewlekłej limfocytowej białaczki</b>	limfatycznej.
<b>Dawkowanie</b>	<p>PODCZAS USTALANIA SZCZEGÓŁOWEGO SCHEMATU LECZENIA NALEŻY KORZYSTAĆ Z ODPOWIEDNIEJ LITERATURY FACHOWEJ.</p> <p>LEUKERAN JEST AKTYWNIIE DZIAŁAJĄCYM ŚRODKIEM CYTOTOKSYCZNYM I POWINIEN BYĆ STOSOWANY WYŁĄCZNIE POD NADZOREM LEKARZA DOŚWIADCZONEGO W PODAWANIU TEGO RODZAJU LEKÓW.</p> <p><b>Przewlekła białaczka limfatyczna</b></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Leukeran rozpoczyna się zazwyczaj u pacjentów z wyraźnymi objawami chorobowymi lub z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (lecz nie w przypadku niewydolności szpiku), mającymi swoje odzwierciedlenie w badaniu morfologicznym krwi obwodowej.</p> <p>Początkowo Leukeran podaje się w dawce 0,15 mg/kg m.c./dobę do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10000/<math>\mu</math>l. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,1 mg/kg m.c./dobę.</p> <p>Zazwyczaj po 2 latach leczenia u niektórych pacjentów liczba leukocytów osiąga prawidłowe wartości, uprzednio powiększone węzły chłonne oraz śledziona stają się niewyczuwalne w badaniu palpacyjnym, a odsetek limfocytów w szpiku kostnym zmniejsza się poniżej 20%.</p> <p>Pacjenci z potwierdzoną niewydolnością szpiku kostnego powinni być najpierw leczeni prednizolonem, a podawanie produktu leczniczego Leukeran można rozpocząć dopiero po przywróceniu czynności szpiku kostnego.</p> <p>Porównanie skuteczności okresowego leczenia dużymi dawkami produktu leczniczego Leukeran z codziennym podawaniem leku nie wykazało znaczących różnic w odpowiedzi terapeutycznej lub częstości działań niepożądanych pomiędzy dwoma grupami leczenia.</p>
<b>Droga podania</b>	Leukeran podaje się doustnie i należy go przyjmować codziennie na pusty żołądek (co najmniej godzinę przed posiłkami lub trzy godziny po posiłkach).
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego; działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Oprócz zaburzenia replikacji DNA chlorambucyl indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytosolowego p53 i następnie aktywację promotora apoptozy (Bax).

#### 4.4.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny chlorambucylu.

Tab. 51. Status rejestracyjny chlorambucylu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.03.1977 r. Daty przedłużenia pozwolenia: 06.07.1994r., 13.03.2000r.,
---	--

	28.04.200r. oraz 05.03.2008r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leukeran wskazany jest do leczenia następujących chorób: <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej),</li> <li>• niektórych postaci nieziarniczych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma),</li> <li>• przewlekłej białaczki limfatycznej,</li> <li>• makroglobulinemii Waldenströma.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	bd
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	bd

bd - brak danych

#### 4.4.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 4.4.1.3 Przedawkowanie

##### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Głównym objawem obserwowanym po niezamierzonym przedawkowaniu chlorambucylu jest przemijająca pancytopenia. Mogą również wystąpić objawy toksycznego wpływu na układ nerwowy od ogólnego pobudzenia i nieźborności ruchowej do wielokrotnych napadów padaczkowych typu *grand mal*.

##### Postępowanie

Ponieważ nie znamy antidotum, należy ściśle monitorować obraz krwi i stosować leczenie objawowe, w tym w razie konieczności również przetoczenie krwi.

#### 4.4.1.4 Działania niepożądane

Brak nowoczesnej dokumentacji, mogącej służyć za podstawę określenia częstości działań niepożądanych. Ich częstość może różnić się w zależności od wielkości podawanej dawki oraz jednoczesnego stosowania innych leków.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (brak możliwości oszacowania częstotliwości na podstawie dostępnych danych).

Tab. 52. Działania niepożądane dla chlorambucylu.

Układ	Częstość	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	ostre, wtórne nowotwory hematologiczne (zwłaszcza białaczka i zespół mielodysplastyczny), szczególnie po długotrwałym leczeniu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia, mielosupresja <sup>1</sup>
	Często	niedokrwistość
	Bardzo rzadko	nieodwracalna niewydolność szpiku

Układ	Częstość	Działania niepożądane
		kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	nadwrażliwość, np. pokrzywka i obrzęk naczyń ruchowy po zastosowaniu pierwszej lub kolejnych dawek; (Patrz: Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	drgawki u dzieci z zespołem nerczycowym
	Rzadko	ogniskowe i (lub) uogólnione drgawki <sup>2</sup> u dzieci i dorosłych otrzymujących dobowe lecznicze dawki lub leczonych tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek chlorambucylu
	Bardzo rzadko	zaburzenia motoryczne, włączając drżenia, mimowolne drgania mięśni i mioklonie niebędące napadami padaczkowymi; neuropatia obwodowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	śródmiąższowe włóknienie płuc <sup>3</sup> ; śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności i wymioty, biegunka i owrzodzenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	hepatotoksyczność; żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	wysypka
	Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksycznorozpływna naskórka <sup>4</sup> (Patrz: Zaburzenia układu immunologicznego)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	jałowe zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	brak miesiączki, azoospermia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	gorączka

1. Jakkolwiek mielosupresja występuje często, zwykle jest odwracalna, gdy chlorambucyl jest odstawiony wystarczająco wcześnie. 2. Pacjenci z napadami padaczkowymi w wywiadzie są szczególnie narażeni. 3. Ciężkie śródmiąższowe włóknienie płuc opisywano niekiedy u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną w trakcie długotrwałego leczenia chlorambucylem. Włóknienie płuc może być odwracalne po odstawieniu chlorambucylu. 4. Opisywano progresję wysypki skórnej do stanów poważniejszych, włączając zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozpływną naskórka.

## 4.5 Charakterystyka obinutuzumabu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące obinutuzumabu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu Gazyvaro (ChPL Gazyvaro).

Tab. 53. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - obinutuzumab

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</b>	Gazyvaro®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 000 mg, 1 fiol. 40 ml, kod EAN: 05902768001105. Jedna fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg obinutuzumabu, co odpowiada stężeniu 25 mg/ml przed rozcieńczeniem.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC15.
<b>Substancja czynna</b>	obinutuzumab
<b>Wskazanie dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej</b>	Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji.</p> <p><u>Profilaktyka i premedykacja - zespół rozpadu guza (ZRG)</u></p> <p>U pacjentów z dużą masą guza i(lub) z dużą liczbą krążących limfocytów (<math>&gt; 25 \times 10^9 /l</math>) i(lub) z zaburzeniami czynności nerek (<math>CrCl &lt; 70 \text{ ml/min}</math>) występuje ryzyko ZRG i powinni oni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i podawania leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu leku Gazyvaro, zgodnie z obowiązującymi standardami. Pacjenci powinni otrzymywać profilaktykę przed każdym kolejnym wlewem, jeśli zostanie to uznane za właściwe.</p> <p><u>Profilaktyka i premedykacja - reakcje związane z wlewem</u></p> <p>Premedykacja stosowana w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem została szczegółowo opisana w Tabeli 1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Gazyvaro). Premedykacja kortykosteroidami jest zalecana u pacjentów z FL i obowiązkowa u pacjentów z CLL w pierwszym cyklu. Premedykacja w kolejnych wlewach i inna powinna być podawana zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w ChPL (ChPL Gazyvaro).</p> <p>Podczas dożylnego podawania produktu leczniczego Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako reakcja związana z wlewem. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu.</p> <p><u>Dawka</u></p> <p>Zalecane dawki produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem zalecane dla pacjentów z CLL przedstawiono w Tab. 54.</p>

	<p><b>Cykl 1</b></p> <p>Zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem, podaje się w 1. i 2. dniu (lub kontynuacja dnia 1.), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwa worki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania zawartości pierwszego worka nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, zawartość drugiego worka można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, zawartość drugiego worka z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p><b>Cykl 2-6</b></p> <p>Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem podawana w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p><u><b>Czas trwania leczenia</b></u></p> <p>Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Produkt leczniczy Gazyvaro jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie.</p> <p>Szczegółowe instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego Gazyvaro przed podaniem i prędkości wlewu przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygeny przez błonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. <i>Natural killer</i>, NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi.</p> <p>W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową i pośredniczy w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody dependent cellular cytotoxicity</i>, ADCC) oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody dependent cellular phagocytosis</i>, ADPC) poprzez rekrutację immunologicznych komórek efektorowych FcγRIII+. Ponadto, <i>in vivo</i> obinutuzumab jest mediatorem niewielkiego stopnia cytotoksyczności zależnej</p>

	<p>od dopełniacza (ang. <i>Complement dependent cytotoxicity</i>, CDC). W porównaniu do przeciwciał typu I, obinutuzumab - przeciwciała typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. Obinutuzumab, jako przeciwciała modyfikowane metodami glikoinżynieryjnymi, charakteryzuje się podwyższoną ADCC i ADCP, w porównaniu do przeciwciał niemodyfikowanych metodami glikoinżynieryjnymi, w równoważnych dawkach. W modelach zwierzęcych obinutuzumab przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się i zwiększa skuteczność działania przeciwnowotworowego.</p>
--	--

Tab. 54. Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 28-dniowych cykli leczenia u pacjentów z CLL.

Cykl	Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Gazyvaro
Cykl 1	Dzień 1	100 mg
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1)	900 mg
	Dzień 8	1 000 mg
	Dzień 15	1 000 mg
Cykle 2-6	Dzień 1	1 000 mg

#### 4.5.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny obinutuzumabu.

Tab. 55. Status rejestracyjny obinutuzumabu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2014 r.          Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2019 r.          Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/14/937/001.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u>          Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</p> <p><u>Chłoniak grudkowy</u>          Gazyvaro podawany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym/          Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest</p>

	wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.
<b>Status leku sierocego</b>	status leku sierocego we wskazaniu: przewlektła białaczka limfocytowa z komórek B (Gazyvaro Orphan)
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

#### 4.5.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 4.5.1.3 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem ludzi nie stwierdzono przedawkowania leku. W badaniach klinicznych stosowano produkt leczniczy Gazyvaro w dawkach od 50 mg do 2000 mg na wlew. Wydaje się, że częstość występowania i nasilenie zgłaszanych w badaniach działań niepożądanych nie ma związku z dawką.

U pacjentów, u których doszło do przedawkowania należy natychmiast przerwać lub zmniejszyć wlew, a pacjentów należy ściśle monitorować. Należy wziąć pod uwagę konieczność stałego monitorowania liczby krwinek i zwiększone ryzyko zakażenia w przypadku pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

#### 4.5.1.4 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w niniejszym punkcie zostały zidentyfikowane w fazie leczenia indukcyjnego, podtrzymującego i w fazie obserwacji (*follow-up*) u pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (ang. *indolent Non-Hodgkin lymphoma*; iNHL), w tym u pacjentów z FL oraz podczas leczenia i fazy obserwacji (*follow-up*) u pacjentów z CLL w trzech głównych badaniach klinicznych:

- BO21004/CLL11 (N=781): pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL,
- BO21223/GALLIUM (N=1390): pacjenci z wcześniej nieleczonym iNHL (u 86% występował FL),
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): pacjenci z iNHL (wśród nich 81% pacjentów z FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab wystąpiła progresja choroby.

W Tab. 56 zestawiono działania niepożądane, które wystąpiły w głównych badaniach klinicznych (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN), z większą częstością (różnica  $\geq 2\%$ ) niż w odpowiedniej grupie porównawczej w przynajmniej jednym badaniu głównym.



Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tab. 56 (wszystkie stopnie i stopień 3-5) przedstawiają największą częstość występowania danego działania niepożądanego, zgłaszaną w którymkolwiek z tych trzech badań.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

#### Wykaz działań niepożądanych w tabeli

Tab. 56. Zestawienie działań niepożądanych, które występowały z większą częstością (różnica o  $\geq 2\%$  w porównaniu z grupą porównawczą) u pacjentów# przyjmujących produkt Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią\*

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)	Stopnie 3-5** Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, półpasiec, zapalenie jamy nosowej i gardła	
Często	Opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, grypa	Zakażenia układu moczowego, zapalenie płuc, zakażenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, półpasiec
Niezbyt często		Zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, opryszczka jamy ustnej
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i niespecyficzne (w tym torbiele i polipy)</b>		
Często	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Bardzo często	Neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia	Neutropenia, małopłytkowość
Często	Gorączka neutropeniczna	Niedokrwistość, leukopenia, gorączka neutropeniczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Często	Zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, hipokaliemia	Zespół rozpadu guza, hipokaliemia
Niezbyt często		Zwiększone stężenie kwasu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)	Stopnie 3-5** Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)
		moczowego we krwi
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Bardzo często	Bezsenna	
Często	Depresja, lęk	
Niezbyt często		Bezsenna, depresja, lęk
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Bardzo często	Ból głowy	
Niezbyt często		Ból głowy
<b>Zaburzenia serca</b>		
Często	Migotanie przedsionków	Migotanie przedsionków
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Bardzo często	Kaszel	
Często	Niedrożność nosa, katar, ból jamy ustnej i gardła	
Niezbyt często		Kaszel, ból jamy ustnej i gardła
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>		
Bardzo często	Biegunka, zaparcia	
Często	Niestrawność, guzki krwawnicze	Biegunka
Niezbyt często		Zaparcia, guzki krwawnicze
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Bardzo często	Łysienie, świąd	
Często	Wyprysk	
Niezbyt często		Świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Bardzo często	Ból stawów, ból pleców, ból kończyn	
Często	Ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości	
Niezbyt często		Ból stawów, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Często	Bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu	
Niezbyt często		Dyzuria, nietrzymanie moczu
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)	Stopnie 3-5** Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)
Bardzo często	Gorączka, astenia, zmęczenie	
Często	Ból w klatce piersiowej	Gorączka, astenia, zmęczenie
Niezbyt często		Ból w klatce piersiowej
<b>Badania diagnostyczne</b>		
Często	Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych, zwiększenie masy ciała	Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych
<b>Uszkodzenia, zatrucia, powikłania po zabiegach</b>		
Bardzo często	Reakcje związane z wlewem	Reakcje związane z wlewem

# z większą częstością (różnica między grupami terapeutycznymi  $\geq 2\%$ ). Zgłoszono wyłącznie największą częstość obserwowaną w badaniach (na podstawie badań BO21004/wcześnie nieleczona CLL, BO21223/wcześnie nieleczony, zaawansowany iNHL i GAO4753g/iNHL oporny na rytuksymab); \* Chemioterapia: Chlorambucyl w CLL; bendamustyna, CHOP, CVP w iNHL, w tym w FL; \*\*Nie zaobserwowano działań niepożądanych stopnia 5 z różnicą  $\geq 2\%$  pomiędzy grupami badania

## 5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA 2018):

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- odpowiedź na leczenie.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- hematologiczne zdarzenia niepożądane,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane,
- zgony.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **5.1 Rodzaj i jakość dowodów**

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

## 6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania ibrutynibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 57. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).
Interwencja (I)	ibrutynib
Komparator ©	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna + rytuksymab (BR),</li> <li>• chlorambucyl + obinutuzumab (CHB+OBI),</li> <li>• chlorambucyl (CHB)</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• hematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• niehematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zgony.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header text]		
[Redacted header text]	[Redacted header text]	[Redacted header text]
[Redacted text block]		
[Redacted text block]	[Redacted text block]	[Redacted text block]



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

[REDACTED]		[REDACTED]
------------	--	------------

## 7.3 Refundowane technologie medyczne

Tab. 58 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Katalog B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>								
Ibrutinibum	Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg	90 szt.	05909991195137	23328,00	24494,40	24494,40	bezpłatny	0
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 40 ml	05902768001105	11502,00	12077,10	12077,10	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 10 mg	14 szt.	08054083013688	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	0
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	112 szt.	08054083013916	23587,20	24766,56	24766,56	bezpłatny	0
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	14 szt.	08054083013701	2948,40	3095,82	3095,82	bezpłatny	0
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	7 szt.	08054083013695	1474,20	1547,91	1547,91	bezpłatny	0
	Venclyxto, tabl. powl., 50 mg	7 szt.	08054083013718	737,10	773,96	773,96	bezpłatny	0
<b>Katalog C. Leki dostępne w ramach chemioterapii</b>								
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	2484,00	2608,20	1701,00	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	621,00	652,05	425,25	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1620,00	1701,00	1701,00	bezpłatny	0
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	486,00	510,30	425,25	bezpłatny	0
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991242022	1620,00	1701,00	1701,00	bezpłatny	0
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991242039	405,00	425,25	425,25	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	864,00	907,20	907,20	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	173,88	182,57	182,57	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990345618	205,25	215,51	215,51	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990713417	493,34	518,01	518,01	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	05909990314614	83,16	87,32	87,32	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	05909990154715	11,03	11,58	8,85	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515	41,77	43,86	43,86	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990752515	128,50	134,93	134,93	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	05909991183325	1555,20	1632,96	1632,96	bezpłatny	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990236213	739,47	776,44	776,44	bezpłatny	0
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990236114	396,28	416,09	416,09	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	26,46	27,78	27,78	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	bezpłatny	0
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	297,68	bezpłatny	0
	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	297,68	297,68	bezpłatny	0
Pegaspargasum	Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. proszku	00642621070989	7203,06	7563,21	7563,21	bezpłatny	0
Rituximabum	Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05996537003155	1151,41	1208,98	1208,98	bezpłatny	0
	Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05996537002158	2878,52	3022,45	3022,45	bezpłatny	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	2444,04	2566,24	1208,98	bezpłatny	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	6111,72	6417,31	3022,45	bezpłatny	0
	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	1035,72	1087,51	1087,51	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	2589,30	2718,77	2718,77	bezpłatny	0
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	05909990185214	596,38	626,20	626,20	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0

## Spis rysunków

Rys. 1. Schemat rozpoznania różnicowego przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie immunofenotypu komórek nowotworowych (██████████).	14
Rys. 2. Markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej (██████████).	18
Rys. 3. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na białaczkę limfocytową w Polsce (KRN).	28
Rys. 4. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na białaczkę limfocytową w Polsce (KRN).	28
Rys. 5. Wiek chorych w momencie diagnozy CLL (na podstawie NCI SEER).	30
Rys. 6. Procent nowych zgonów z powodu CLL w zależności od wieku (na podstawie NCIE SEER).	31
Rys. 7. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 na podstawie danych NFZ (AWA Imbruvica 2019) oraz w latach 2019-2023 (dane ekstrapolowane).	32
Rys. 8. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zachorowań w latach 2018-2023 w Polsce.	34
Rys. 9. Liczba zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zgonów w latach 2018-2023 w Polsce.	34
Rys. 10. Trendy zachorowalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 19980-2010 w wybranych grupach wiekowych.	36
Rys. 11. Trendy umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.	37
Rys. 12. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) dotyczące leczenia nawrotowej/opornej CLL (PTOK 2020).	45
Rys. 13. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) dotyczące leczenia pierwszej linii CLL (PTOK 2020).	53
Rys. 14. Algorytm I linii leczenia CLL wg wytycznych PTHiT i PALG-CLL z 2016 r. (PTHiT i PALG-CLL 2016).	55
Rys. 15. Algorytm I linii leczenia chorych z objawową CLL (ESMO 2020).	56

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	7
Tab. 2. Klasyfikacja ICD-10 białaczki limfatycznej ( ██████████ ). ....	11
Tab. 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL ( ██████████ ). ....	15
Tab. 4. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta ( ██████████ ). ....	16
Tab. 5. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia ( ██████████ ). ....	16
Tab. 6. Hierarchia Döhnera ( ██████████ ). ....	19
Tab. 7. Markery prognostyczne zalecane przez PTHiT i PALG-CLL w ramach badań klinicznych i w codziennej praktyce klinicznej ( ██████████ ). ....	21
Tab. 8 Markery prognostyczne zalecane przez iwCLL ( ██████████ ). ....	22
Tab. 9. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzane u chorych z rozpoznaniem CLL ( ██████████ ). ....	23
Tab. 10. Czynniki wysokiego ryzyka przewlekłej białaczki limfocytowej, częstość ich występowania i mediana czasu przeżycia chorych (Raport Biała Księga 2017). ....	26
Tab. 11. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD - 10: C91.1 według danych NFZ (AWA Imbruvica 2019). ....	31
Tab. 12. Liczba zachorowań i liczba zgonów na białaczki limfatyczne w populacji dorosłych chorych (wiek ≥15 lat) w latach 1999-2017 w Polsce (KRN). ....	33
Tab. 13. Obciążenie CLL w Polsce w 2019 r. - DALY, YLD, YLL (liczba/współczynnik na 100 000 osób) (IHME 2019). ....	39
Tab. 14. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PTOK 2020). ....	40
Tab. 15. Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS (PTHiT i PALG-CLL 2016)...	42
Tab. 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	48
Tab. 17. Wybrane schematy stosowane w leczeniu CLL (PTOK 2020). ....	53
Tab. 18. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (NCCN 2021). ....	57
Tab. 19. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w latach 2012-2015 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata. ....	60
Tab. 20. Oszacowania odsetka chorych w wieku 15+ z białaczką limfatyczną (ICD-10: C91) w kolejnych latach w oparciu o dane KRN za okres 1999-2018. ....	60
Tab. 21. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach. ....	61
██████████ ██████████	62
Tab. 23. Odsetek chorych z delecją 17p z badań Alliance oraz CLL8. ....	63

Tab. 24. Oszacowanie liczebności chorych na CLL ze wskazaniami do leczenia 1. linii, z podziałem względem obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53.....	63
Tab. 25. Odsetek pacjentów z uIGHV w polskich kohortach nieleczonych pacjentów z CLL - przegląd badań.....	64
Tab. 26. Oszacowanie liczebności chorych na CLL ze wskazaniami do leczenia 1. linii, z podziałem względem obecności uIGHV. ....	65
.....	66
.....	67
Tab. 29. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	68
Tab. 30. Modyfikacje dawki produktu leczniczego Imbruvica w przypadku wystąpienia toksyczności. ....	70
Tab. 31. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	70
Tab. 32. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi. ....	72
Tab. 33. Wnioskowany sposób finansowania. ....	74
.....	75
.....	77
.....	78
Tab. 37. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. ....	80
Tab. 38. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutynibu w analizowanym wskazaniu.....	88
.....	96
.....	96
.....	98
.....	98
.....	99
Tab. 44. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - bendamustyna.....	101
Tab. 45. Status rejestracyjny bendamustyny. ....	102
Tab. 46. Działania niepożądane u pacjentów leczonych bendamustyną. ....	105
Tab. 47. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - rytuksymab. ....	108
Tab. 48. Status rejestracyjny rytuksymabu. ....	109
Tab. 49. Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekła	



białaczką limfocytową leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.....	113
Tab. 50. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - chlorambucyl. ....	120
Tab. 51. Status rejestracyjny chlorambucylu. ....	121
Tab. 52. Działania niepożądane dla chlorambucylu.....	122
Tab. 53. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - obinutuzumab .....	124
Tab. 54. Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 28-dniowych cykli leczenia u pacjentów z CLL. ....	126
Tab. 55. Status rejestracyjny obinutuzumabu. ....	126
Tab. 56. Zestawienie działań niepożądanych, które występowały z większą częstością (różnica o $\geq 2\%$ w porównaniu z grupą porównawczą) u pacjentów# przyjmujących produkt Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią* .....	128
Tab. 57. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	133
Tab. 58 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) (Obwieszczenie MZ).....	138

## Bibliografia

- Alliance** Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379(26):2517-2528.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AWA Imbruvica 2019** Analiza weryfikacyjna. dla produktu Imbruvica (ibrutinib). 2019. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/017/AWA/17\\_a\\_wa\\_ot.4331.2.2019\\_imbruvica\\_cll\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_a_wa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf) [dostęp: 07.12.2020 r.]
- AWA Imbruvica CLL 2016** Analiza weryfikacyjna. dla produktu Imbruvica (ibrutinib). 2016. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/056/AWA/056\\_AWA\\_OT\\_4351\\_2\\_Imbruvica\\_CLL\\_2016.04.01.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf) [dostęp: 19.03.2021 r.]
- AWMSG 2016a** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Ibrutinib (Imbruvica®). <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/ibrutinib-imbruvica/> [dostęp: 03.12.2020 r.]
- AWMSG 2016b** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Ibrutinib (Imbruvica®). <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/ibrutinib-imbruvica2/> [dostęp: 03.12.2020 r.]
- Butrym 2012** Butrym A, Majewski M, Dzietczenia J, Kuliczkowski K, Mazur G. High expression of hematopoietic cell specific Lyn substrate-1 (HS1) predicts poor survival of B-cell chronic lymphocytic leukemia patients. *Leuk Res.* 2012 Jul;36(7):876-80.
- Butrym 2013** Butrym A, Majewski M, Dzietczenia J, Kuliczkowski K, Mazur G. High CD74 expression correlates with ZAP70 expression in B cell chronic lymphocytic leukemia patients. *Med Oncol.* 2013;30(2):560.
- Butrym 2016** Butrym A, Gebura K, Iwaszko M, Kuliczkowski K, Bogunia-Kubik K, Mazur G. Dual role of the CXCL12 polymorphism in patients with chronic lymphocytic leukemia. *HLA.* 2016 Jun;87(6):432-8.
- BSH 2018** Schuh A. H., Parry-Jones N., Appleby N., et al., Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline, *Br J Haematol*, 2018, 182(3), 344-359.
- CADTH 2016** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ibrutinib (Imbruvica®). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ibrutinib\\_imbruvica\\_cll-sll\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_cll-sll_fn_rec.pdf) [dostęp: 03.12.2020 r.]
- ChPL Bendamustine Accord** Bendamustine Accord®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32942> [dostęp: 04.12.2020 r.]
- ChPL Gazyvaro** Gazyvaro®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 22.01.2021 r.]
- ChPL Imbruvica** Imbruvica®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp:

	27.11.2020 r.]
<b>ChPL Leukeran</b>	Leukeran®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19481">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19481</a> [dostęp: 27.11.2020 r.]
<b>ChPL MabThera</b>	MabThera®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 04.12.2020 r.]
<b>ChPL Medrol</b>	Medrol®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4230">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4230</a> [dostęp: 10.12.2020 r.]
<b>CLL8</b>	Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A. M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grünhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P. L., Caligaris-Cappio F., Seymour J. F., Berrebi A., Jäger U., Cazin B., Trneny M., Westermann A., Wendtner C. M., Eichhorst B. F., Staib P., Bühler A., Winkler D., Zenz T., Böttcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Döhner H., Stilgenbauer S., on behalf of an international group of investigators and the German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group, Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet</i> , 2010, 376, 1164-74.
<b>Cuneo 2009</b>	Cuneo A, Cavazzini F, Ciccone M. Molecular cytogenetic lesions in chronic lymphocytic leukemia. <i>Hematology Meeting Reports</i> . 2009;3(3):86-90.
<b>D'Arena 2013</b>	D'Arena G, Guariglia R, La Rocca F, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. <i>Clinical &amp; developmental immunology</i> . 2013;2013:730131.
<b>Długosz-Danecka 2018</b>	Długosz-Danecka M, Jurczak W, Łątka-Cabała E, Morawska M, Gawroński K, Wiśniewska A, Dudziński M, Wąsik-Szczepanek E, Chmielowska E, Łabędź A, Wdowiak K, Hus I. Efficacy and safety of the obinutuzumab-chlorambucil combination in the frontline treatment of elderly CLL patients with comorbidities - Polish Adult Leukemia Group (PALG) real-life analysis. <i>Pol Arch InternMed</i> . 2018 Aug 31;128(7-8):421-426.
<b>Döhner 200</b>	Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2000;343:1910-6.
<b>ESMO 2020</b>	Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C. U., Kater A. P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , 2020. <a href="https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia">https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia</a> [dostęp: 01.12.2020 r.]
<b>FDA 2018</b>	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <a href="https://www.fda.gov/media/71195/download">https://www.fda.gov/media/71195/download</a> [dostęp 30.11.2020 r.]
<b>G-BA 2015</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss. Ibrutinib (Imbruvica®). <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/2229/">https://www.g-ba.de/beschluesse/2229/</a> [dostęp: 03.12.2020 r.]
<b>G-BA 2016a</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss. Ibrutinib (Imbruvica®). <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/2652/">https://www.g-ba.de/beschluesse/2652/</a> [dostęp: 03.12.2020 r.]
<b>G-BA 2016b</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss. Ibrutinib (Imbruvica®). <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/2797/">https://www.g-ba.de/beschluesse/2797/</a> [dostęp: 03.12.2020 r.]
<b>Gaidano 2012</b>	Gaidano G., Foa R., Della-Favera R., Molecular pathogenesis of chronic

- lymphocytic leukemia, *The Journal of Clinical Investigators*, 2012, 122, 10, 3432-3438.
- Gazyvaro Orphan** Orphanet. Gazyvaro (obinutuzumab). [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=PL&Expert=317257](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=317257) [dostęp: 25.01.2021 r.]
- GLOBOCAN 2018** World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. Leukemia. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf> [dostęp: 09.12.2020 r.]
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé (HAS). Ibrutinib (Imbruvica®). [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk) [dostęp: 03.12.2020 r.]
- HAS 2017** Haute Autorité de Santé (HAS). Ibrutinib (Imbruvica®). [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2746213/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2746213/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk) [dostęp: 03.12.2020 r.]
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Ibrutinib (Imbruvica®). [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3168611/fr/imbruvica](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168611/fr/imbruvica) [dostęp: 03.12.2020 r.]
- Hodgson 2011** Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*. 2011;96(5):752-761.
- IHME 2019** Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). <http://www.healthdata.org/gbd> [dostęp: 07.12.2020 r.]
- Imbruvica Orphan** Orphanet. Imbruvica (ibrutinib). [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=368004](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=368004) [dostęp: 06.12.2020 r.]
- IQWiG 2016a** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A16-39] Ibrutinib (new therapeutic indication) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-39-ibrutinib-new-therapeutic-indication-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7493.html> [dostęp: 03.12.2020 r.]  
Uzupełnienie: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A16-72] Ibrutinib (chronic lymphocytic leukaemia) - Addendum to Commission A16-39. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-72-ibrutinib-chronic-lymphocytic-leukaemia-addendum-to-commission-a16-39.7710.html> [dostęp: 03.12.2020 r.]
- IQWiG 2016b** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A16-04] Ibrutinib - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-04-ibrutinib-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7200.html> [dostęp: 03.12.2020 r.]
- IQWiG 2019** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A19-77] Ibrutinib (new therapeutic indication, chronic lymphocytic leukaemia) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-77-ibrutinib-new-therapeutic-indication-chronic-lymphocytic-leukaemia-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.12579.html> [dostęp: 03.12.2020 r.]
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 07.12.2020 r.]
- LeBlond 2018** Leblond V, Aktan M, Ferra Coll C. M, et al. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb GREEN

- study, *Haematologic.*, 2018 Nov;103(11):1889-1898.
- Lech-Marańda 2012** Lech-Maranda E, Grzybowska-Izidorczyk O, Wyka K, Mlynarski W, Borowiec M, Antosik K, Cebula-Obrzut B, Makuch-Lasica H, Nowak G, Klimkiewicz-Wojciechowska G, Wawrzyniak E, Bilinski P, Robak T, Warzocha K. Serum tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 levels as markers to predict outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia in different risk groups defined by the IGHV mutation status. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012 Dec;60(6):477-86.
- Lech-Marańda 2013** Lech-Maranda E, Mlynarski W, Grzybowska-Izidorczyk O, Borowiec M, Pastorczak A, Cebula-Obrzut B, Klimkiewicz-Wojciechowska G, Wcislo M, Majewski M, Kotkowska A, Robak T, Warzocha K. Polymorphisms of TNF and IL-10 genes and clinical outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013 Mar;52(3):287-96.
- Liso 2009** Liso V, Rizzi R. The impact of diagnosis on the therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Meeting Reports*. 2009;3(3):93-96.
- MabThera Oprhan** Orphanet. MabThera (rytuksymab). [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=51854](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=51854) [dostęp: 06.12.2020 r.]
- NCCN 2021** National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2021 - March 11, 2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf) [dostęp: 16.03.2021 r.]
- NCI 2021** National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. [https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#\\_610](https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#_610) [dostęp: 16.03.2021 r.]
- NCI SEER** National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> [dostęp: 08.12.2020 r.]
- NCPE 2015** National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Ibrutinib (Imbruvica®) for CLL. <http://www.ncpe.ie/news/ibrutinib-imbruvica/> [dostęp: 03.12.2020 r.]
- NCPE 2016** National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Ibrutinib (Imbruvica®) for previously untreated CLL. <http://www.ncpe.ie/drugs/ibrutinib-imbruvica-for-previously-untreated-cll/> [dostęp: 03.12.2020 r.]
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Technology appraisal guidance [TA429]. Published date: 25 January 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429> [dostęp: 03.12.2020 r.]
- NICE 2020** National Institute of Health and Care Excellence (NICE). First-line treatment for chronic lymphocytic leukaemia. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/leukaemia#path=view%3A/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/lymphoid-leukaemia.xml&content=view-node%3Anodes-first-line-treatment-for-chronic-lymphocytic-leukaemia> [dostęp: 09.02.2020 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow->

		spożywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r [dostęp: 16.03.2021 r.]
<b>Orphanet CLL</b>		Orphanet. Przewlekła białaczka limfocytrana B-komórkowa (B-CLL). <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&amp;Expert=67038">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&amp;Expert=67038</a> [dostęp: 08.12.2020 r.]
<b>PBAC 2016</b>		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutinib (Imbruvica®). <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/ibrutinib-psd-march-2016.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/ibrutinib-psd-march-2016.pdf</a> [dostęp: 03.12.2020 r.]
<b>PBAC 2017</b>		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutinib (Imbruvica®). <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ibrutinib-cll-sll-psd-november-2017.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ibrutinib-cll-sll-psd-november-2017.pdf</a> [dostęp: 03.12.2020 r.]
<b>PBAC 2018</b>		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutinib (Imbruvica®). <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ibrutinib-psd-march-2018.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ibrutinib-psd-march-2018.pdf</a> [dostęp: 03.12.2020 r.]
<b>PBAC 2019</b>		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutinib (Imbruvica®). <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/ibrutinib-psd-november-2019.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/ibrutinib-psd-november-2019.pdf</a> [dostęp: 03.12.2020 r.]
<b>Perkins 2020</b>		Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. <i>Cancer</i> . 2002;94(7):2033-2039.
<b>PTHiT i PALG-CLL 2016</b>		Robak T., Hus I., et al., Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL, <i>Acta Haematologica Polonica</i> , 2016, 47, 169-183.
<b>PTOK 2020</b>		Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_2.5.Przewle_kla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_2.5.Przewle_kla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf</a> [dostęp: 27.11.2020 r.]
<b>Putowski 2017</b>		Putowski M, Podgórnjak M, Piróg M, Knap J, Zaleska J, Purkot J, Zawisłak J, Zakrzewska E, Karczmarczyk A, Własiuk P, Subocz E, Giannopoulos K. Prognostic impact of NOTCH1, MYD88, and SF3B1 mutations in Polish patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Pol Arch Intern Med</i> . 2017 Apr 28;127(4):238-244.
<b>Raport Księga 2017</b>	<b>Biała</b>	Jaškowiak K., Golicki D., Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Warszawa, 2017. <a href="https://hematoonkologia.pl/upload/Raport-Biala-Ksiega-PBL.pdf">https://hematoonkologia.pl/upload/Raport-Biala-Ksiega-PBL.pdf</a> [dostęp: 08.12.2020 r.]
<b>Rotbain 2020</b>		Rotbain E.C, Frederiksen H, Hjalgrim H, et al. IGHV mutational status and outcome for patients with chronic lymphocytic leukemia upon treatment: a Danish nationwide population-based study, <i>Haematologica</i> 2020, Volume 105(6):1621-1629.
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>		Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym

wskazaniu.

- Sant 2010** Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-3734.
- Shanafelt 2007** Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *British journal of haematology*. 2007;139(2):255-264.
- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium (SMC). Ibrutinib (Imbruvica®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-ctl-fullsubmission-115116/> [dostęp: 03.12.2020 r]
- SMC 2017** Scottish Medicines Consortium (SMC). Ibrutinib (Imbruvica®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-nonsubmission-128917/> [dostęp: 03.12.2020 r]
- Stephens 2005** Stephens JM, Gramegna P, Laskin B, Botteman MF, Pashos CL. Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review. *American journal of therapeutics*. 2005;12(5):460-466.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Van Dyke 2016** Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. *British Journal of Haematology*, 2016, 173, 105-113
- Wadhwa 2006** Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in oncology*. 2006;33(2):240-249.
- Warzocha 2009** Warzocha K., Przewlekła białaczka limfocytowa, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2009, 5, 2, 37-46.
- Wołowiec 2013** Wołowiec D., Korycka-Wołowiec A., Przewlekła białaczka limfocytowa slow-go – kim są chorzy i jak ich leczyć? *Hematologia* 2013; 4, 2: 85-96. <https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/33861/34391> [dostęp: 08.12.2020 r.]
- WHO DALY** World Health Organization. Disability-adjusted life years (DALYs). <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/indicator/158> [dostęp: 07.12.2020 r.]
- Zaleska 2016** Zaleska J, Skorka K, Zajac M, Karczmarczyk A, Karp M, Tomczak W, Hus M, Wlasiuk P, Giannopoulos K. Specific cytotoxic T-cell immune responses against autoantigens recognized by chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Haematol*. 2016 Aug;174(4):582-90.
- Zent 2012** Zent CS. Improving quality of life in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(7):1247-1248.
- Zenz 2010** Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(29):4473-4479.
- ZN 2017** Zorginstituut Nederland (ZN). Ibrutinib (Imbruvica®). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/06/08/pakketadvies-ibrutinib-imbruvica-bij-de-eerstelijnsbehandeling-chronische->

lymfatische-leukemie-cll-bij-patienten-die-geen-del17p-of-tp53-mutatie-hebben [dostęp: 03.12.2020 r.]