

Ibrutynib (Imbruvica[®]) w leczeniu
dorostych chorych z przewlekłą
białaczką limfocytową, którzy
otrzymali co najmniej jedną
wcześniejszą terapię

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
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
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Klasyfikacja	10
2.1.2 Etiologia i patogenezę	11
2.1.3 Rozpoznawanie	12
2.1.3.1 Ocena stopnia zaawansowania CLL (rokowania)	15
2.1.3.2 Diagnostyka molekularna i cytogenetyczna	16
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	28
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	38
2.1.6.1 Leczenie pierwszej linii	40
2.1.6.2 Leczenie choroby odpornej i nawrotowej	43
2.1.6.3 Leczenie wspomagające	46
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	46
2.2 Wybór populacji docelowej	56
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	60
3 Interwencja	64
3.1 Charakterystyka interwencji	64
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	66
3.1.2 Przeciwwskazania	66
3.1.3 Przedawkowanie	67
3.1.4 Działania niepożądane	67
3.2 Status refundacyjny w Polsce	70
3.2.1 Warunki refundacji dla ibrutinibu	70
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	72
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	75
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	89
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	91
4 Komparatory	93
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	93

4.2	Charakterystyka wenetoklaksu	95
4.2.1	Status rejestracyjny komparatora	97
4.2.2	Przeciwwskazania	98
4.2.3	Przedawkowanie	98
4.2.4	Działania niepożądane	98
4.3	Charakterystyka rytuksymabu	100
4.3.1	Status rejestracyjny komparatora	102
4.3.2	Przeciwwskazania	103
4.3.3	Przedawkowanie	103
4.3.4	Działania niepożądane	104
5	Efekty zdrowotne	114
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	115
6	Podsumowanie	116
7	Aneks	118
	■ [Redacted]	118
	■ [Redacted]	121
7.3	Refundowane technologie medyczne	124
	Spis rysunków	135
	Spis tabel	136
	Bibliografia	138

Wykaz skrótów i akronimów

allo-HSCT	przeszczenie 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>
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
BCR	receptor limfocyту 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	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonalości 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 CLL 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 - 82 lat (NCI SEER). W Polsce według danych KRN, przy założeniu, że CLL stanowi 70% wszystkich białaczek limfoidalnych, w 2019 r. odnotowano 1 416 zachorowań i 941 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. oraz Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych z 2021 r. w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej zalecają stosowanie ibrutinibu zarówno u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, jak również u chorych bez wspomnianych zmian genetycznych.

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:

- a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań: jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu, jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny, aktywne, ciężkie zakażenia, stan silnie obniżonej odporności, nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów, aktywne zapalenie wątroby typu B,

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),

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

Wnioskowane wskazanie obejmuje dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na możliwość stosowania wielu opcji terapeutycznych w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej w szczególności w zależności od obecności lub braku zmian genetycznych (delecja 17p/mutacja TP53). Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz aktualnie refundowane produkty lecznicze oraz wskazania do ich stosowania, jako komparator dla ibrutynibu w analizowanej populacji chorych wybrano wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania ibrutynibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

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 przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię
Interwencja (I)	ibrutynib w monoterapii
Komparator (C)	wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),• odpowiedź na leczenie. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne,• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Kryterium	Charakterystyka
	klinicznej.

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 przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

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 (HTA, ang. *health technology assessment*);
- 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
C91.1	Przewlekła białaczka limfocytowa

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. 2.1.4) (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).

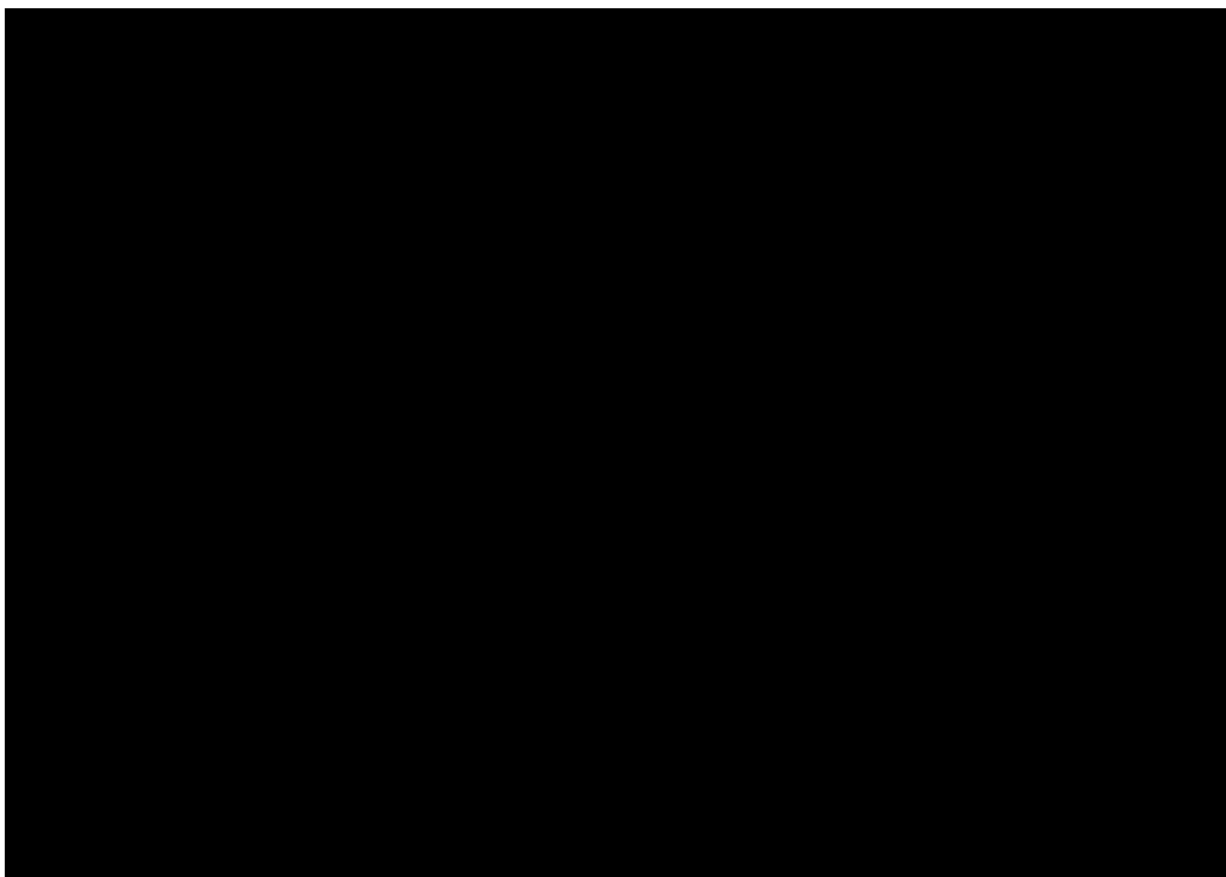
W diagnostyce CLL bierze się pod uwagę wyniki morfologii krwi obwodowej, biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku, immunofenotypowe krwi lub szpiku oraz badań cytogenetycznych i molekularnych. Głównym kryterium rozpoznania CLL jest obecność stwierdzenie limfocytozy w krwi obwodowej. W celu postawienia 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 chłoniaka z małych limfocytów (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/ μ 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 ≥ 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 [^]	> 10
B	30	Zajęcie ≥ 3 obszarów limfatycznych [^]	> 8
C	10	Niedokrwistość (Hb < 10 g/dl) lub małopłytkowość (PLT < 100 000/ μ l)	> 6,5

Hb - hemoglobina; [^]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/ μ 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 Rai'a 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).

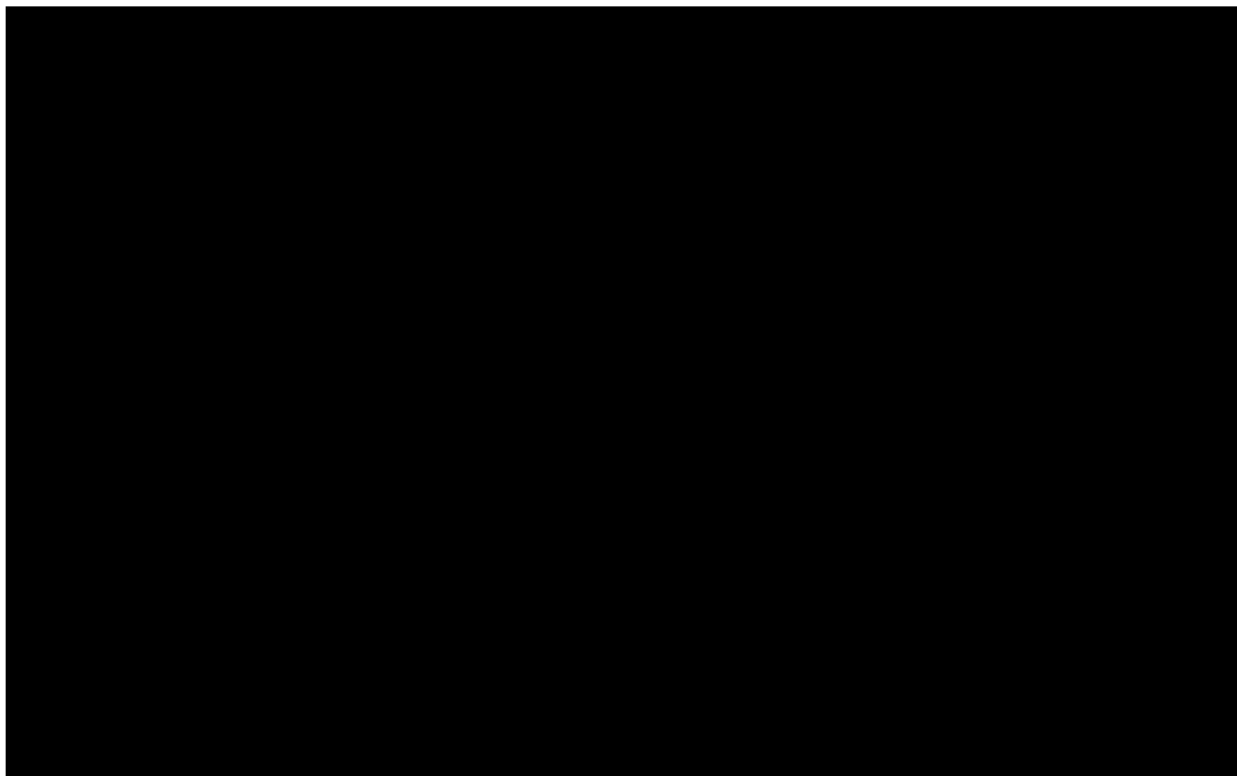
W związku z oceną wielu narzędzi służących do oceny parametrów prognostycznych wśród chorych z CLL proponuje się wykorzystywanie prognostycznej klasyfikacji CLL-IPI (ang. *international prognostic index*), która uwzględnia stadium zaawansowania choroby, wiek, obecność mutacji IGHV, poziom surowiczej 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. 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 karyotypowanie 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 ≥ 2 tyg. (bez współistniejącego zakażenia)		Powiększenie śledziony	25-55%
	Wzmoczona potliwość zwłaszcza w nocy utrzymująca się ≥ 2 tyg. (bez współistniejącego zakażenia)		Powiększenie wątroby	15-25%
Znaczne osłabienie (≥ 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 [^]			

[^]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 cytostatycznym 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 cytotoksyczności [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 ([REDACTED]).

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 (β_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 oraz całkowitym przeżyciem. 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 prowadzi do jej wyleczenia. Chorobowość i śmiertelność z powodu CLL nie wynikają

jedynie z samej choroby, ale również jej powikłań, przede wszystkim zakażeń, powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów. Częstość występowania nowotworów narządowych u chorych na CLL jest około 2-krotnie większa niż w ogólnej populacji i cechuje je bardziej agresywny przebieg (PTOK 2020).

Do najczęściej występujących nowotworów należą: rak skóry, płuca, jelita grubego, nerki i gruczołu krokowego. Ich leczenie jest takie samo jak w przypadku guzów pierwotnych. Nie ma określonych zasad prowadzenia badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia wtórnych nowotworów u chorych na CLL, ale ważna jest świadomość zarówno hematologów/onkologów, jak i lekarzy pierwszego kontaktu oraz samych pacjentów w zakresie czynników ryzyka i wagi odpowiedniej profilaktyki (PTOK 2020).

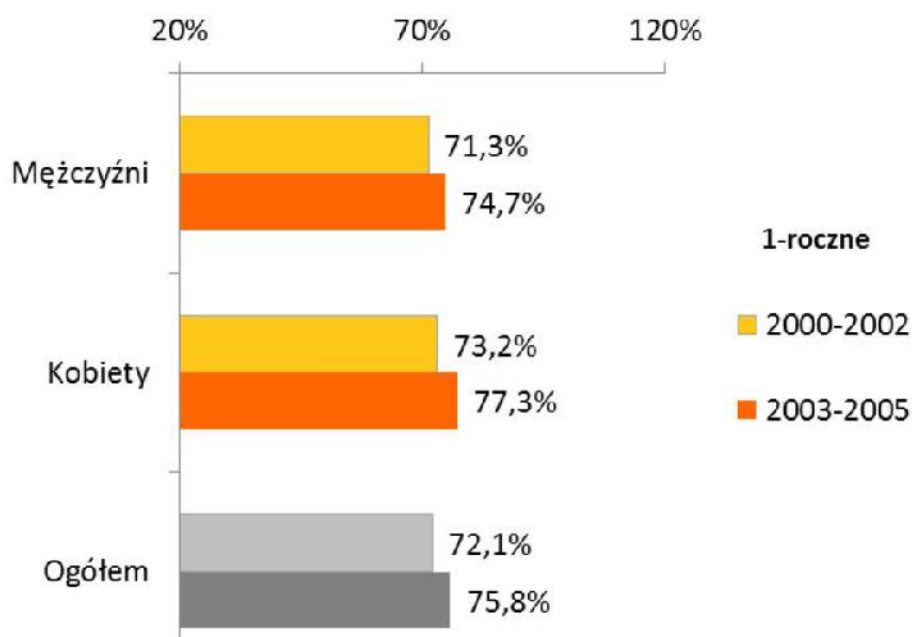
Według danych amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) 5-letnie przeżycie względne¹, tj. odsetek pacjentów prawdopodobnie przeżyją skutki nowotworu, od momentu rozpoznania CLL wynosi 81,6% (na podstawie danych z 2010-2016) (NCI SEER).

Na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dostępne są dane dotyczące przeżycia chorych z białaczkami limfatycznymi (ICD-10: C.91) bez wyszczególnienia/zawężenia do przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C.91.1) dlatego poniżej przedstawiono dane dla białaczki limfatycznej.

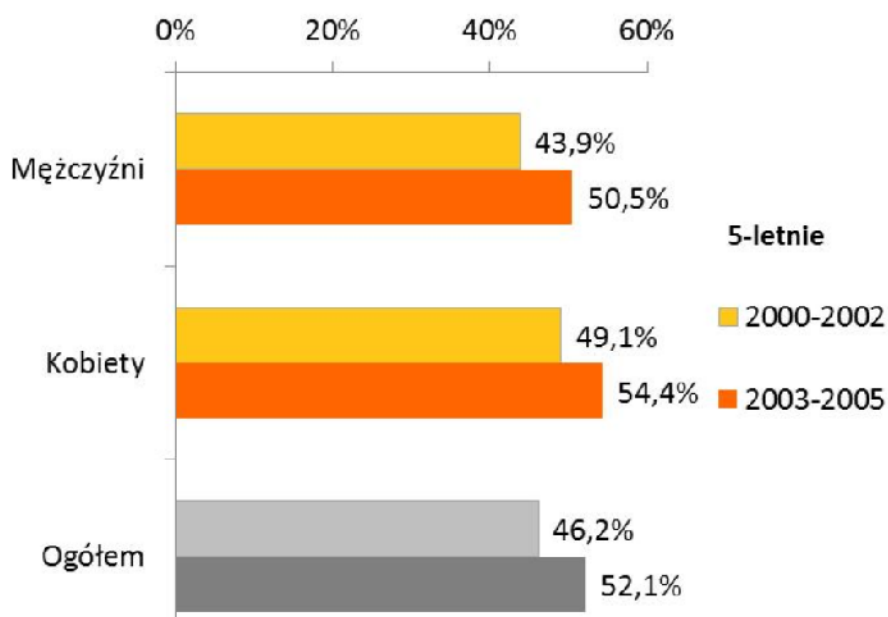
Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano białaczkę limfatyczną w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 71,4% u mężczyzn i 73,2% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 74,7%, wśród kobiet 77,3% (patrz Rys. 3). Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z białaczką limfatyczną w ciągu pierwszej dekady XXI znacząco poprawiły się: u mężczyzn z 43,9% do 50,5%, natomiast u kobiet z 49,1% do 54,4% (patrz Rys. 4) (KRN).

¹ wyklucza ryzyko śmierci z ich przyczyn nowotworu; statystyki przeżycia opierają się na dużych grupach ludzi i nie można ich używać do dokładnego przewidywania w przypadku pojedynczego chorego.

Rys. 3. Wskaźniki 1-rocznych 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 2020 r., chorobowość białaczki na świecie oszacowano na 336 669 osób, w tym 75 870 osób w Europie (GLOBOCAN 2020). Przy założeniu, że CLL stanowi ok. 25% wszystkich białaczek (KRN), chorobowość CLL na świecie można oszacować na ok. 83 tys. osób.

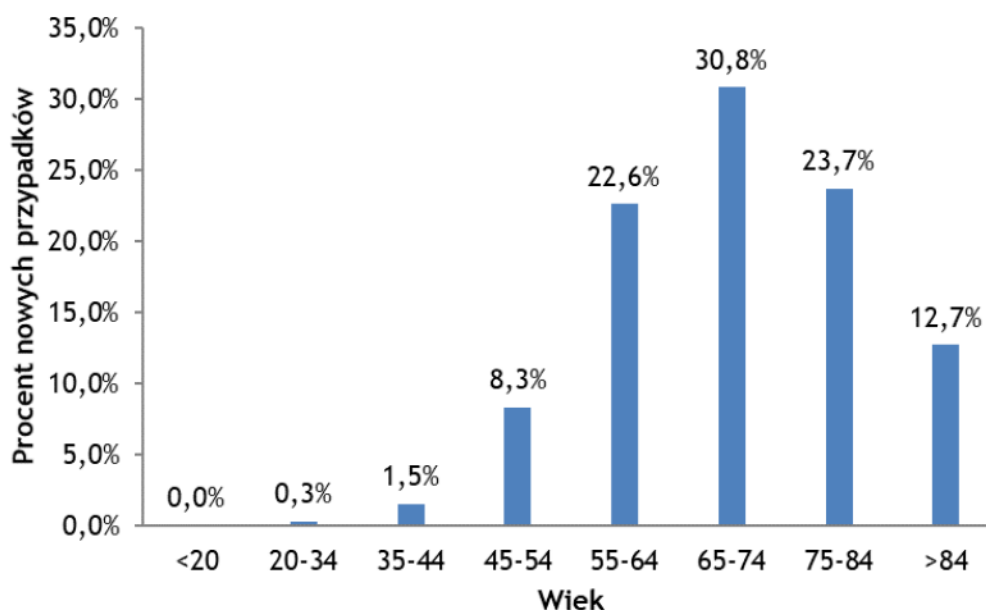
W porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, białaczka zajmuje 14. miejsce pod względem liczby zachorowań (474 519 nowych przypadków) oraz 11. miejsce pod względem liczby zgonów (311 954 zgonów) (GLOBOCAN 2020).

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 (Szczeklik 2019).

Według danych z amerykańskiego rejestru SEER, zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w 2021 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 21 250 nowych przypadków, co stanowi 1,1% 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).

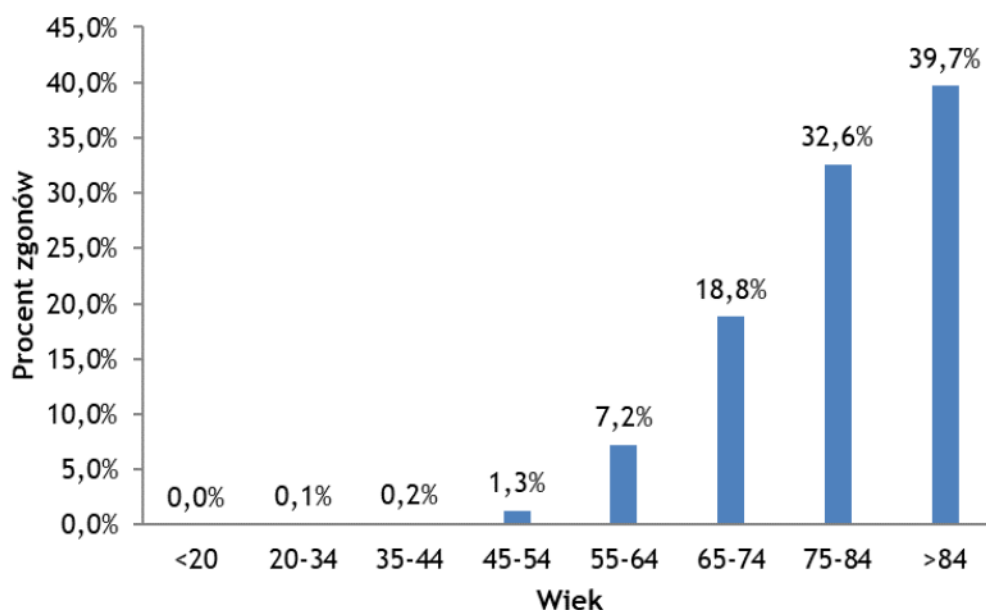
Na podstawie danych SEER z lat 2014-2018 roczny współczynnik zapadalności wynosił 4,9 na 100 000. Przewlekła białaczka limfocytowa występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, w szczególności u mężczyzn rasy białej (NCI SEER). Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety (Szczeklik 2019) - roczny współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi 3,5/100 000, wśród mężczyzn 6,7/100 000, 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 2021 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 4 320 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 2015-2019. Wskaźniki śmiertelności z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej są wyższe u osób starszych - odsetek zgonów z powodu CLL jest najwyższy w grupie wiekowej 84+ (patrz poniższy wykres). Mediana wieku chorych z CLL w momencie zgonu wynosi 82 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 (0,7/100 000) (NCI SEER).

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



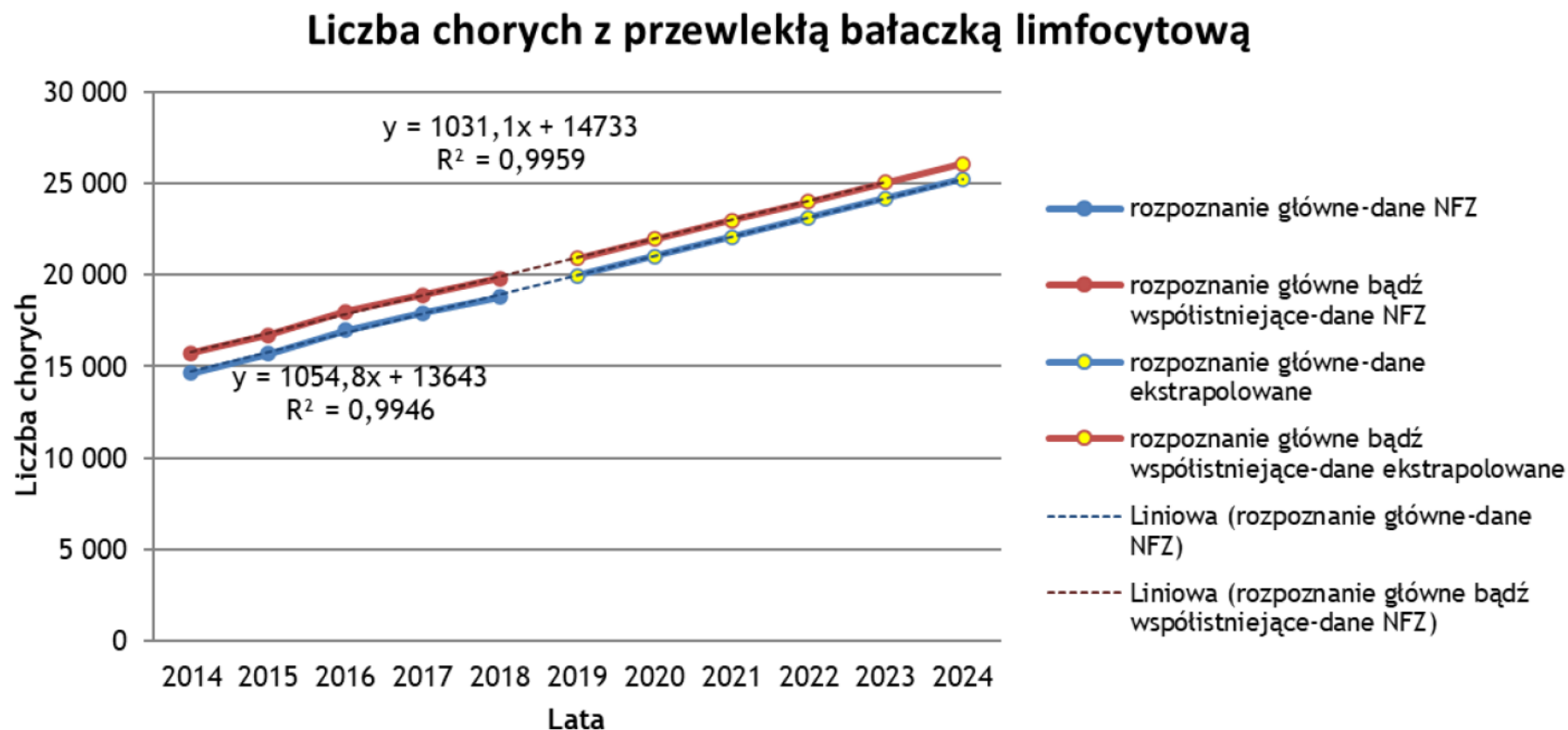
Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce liczebność chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z rozpoznaniem głównym w 2018 r. wyniosła 18 788, a z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym - 19 798. (AWA Imbruvica CLL 2019). Dane NFZ dotyczące liczebności populacji z przewlekłą białaczką 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 CLL 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 2019-2024. Zgodnie z opinią analityków AOTMiT w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica z 2019 r. (AWA Imbruvica CLL 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 CLL 2019) oraz w latach 2019-2024 (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. 1,18% i 0,83% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2019 r. wyniosła odpowiednio 2 023 i ok. 1 416 nowych zachorowań. Zapadalność na CLL u kobiet wyniosła ok. 608 nowych przypadków, a u mężczyzn - ok. 809 nowych przypadków, co stanowiło odpowiednio ok. 0,71% i 0,94% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory (KRN).

W 2019 r. śmiertelność z powodu białaczki limfatycznej i przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów wyniosła odpowiednio 1 344 i ok. 941 zgonów, co stanowiło odpowiednio 1,34% i 0,94% zgonów z powodu wszystkich nowotworów. Śmiertelność na CLL wśród kobiet wyniosła ok. 424 zgony, a wśród mężczyzn - ok. 517 zgonów, co stanowiło odpowiednio ok. 0,92% i 0,95% zgonów z powodu wszystkich nowotworów (KRN).

Tab. 12. Liczba zachorowań i liczba zgonów na białaczki limfatyczne w latach 1999-2019 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

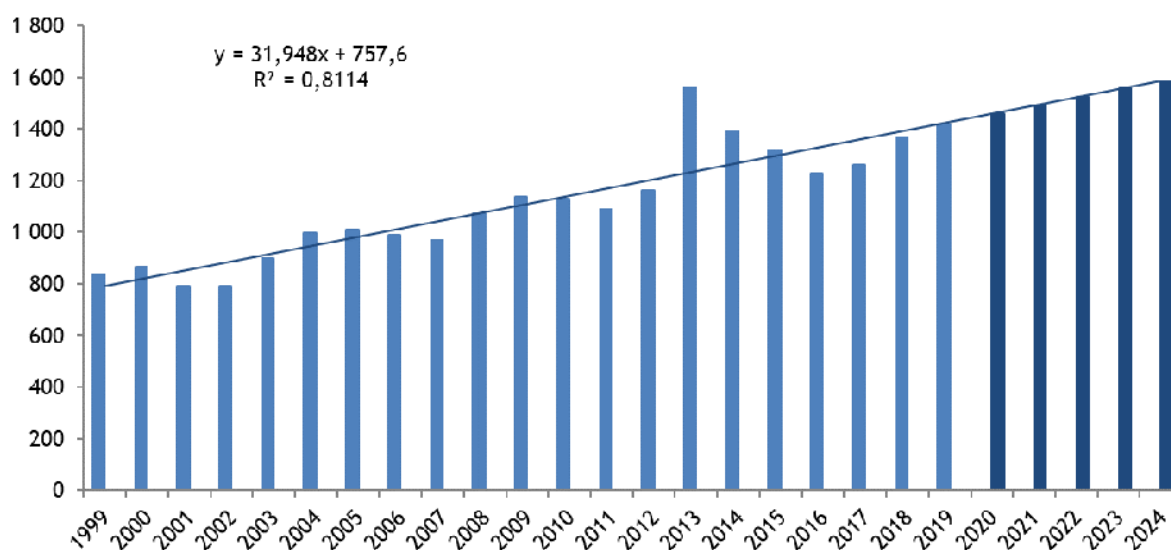
Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
2017	1 801	1 261	1 284	899
2018	1 953	1 367	1 430	1001
2019	2 023	1 416	1 344	941

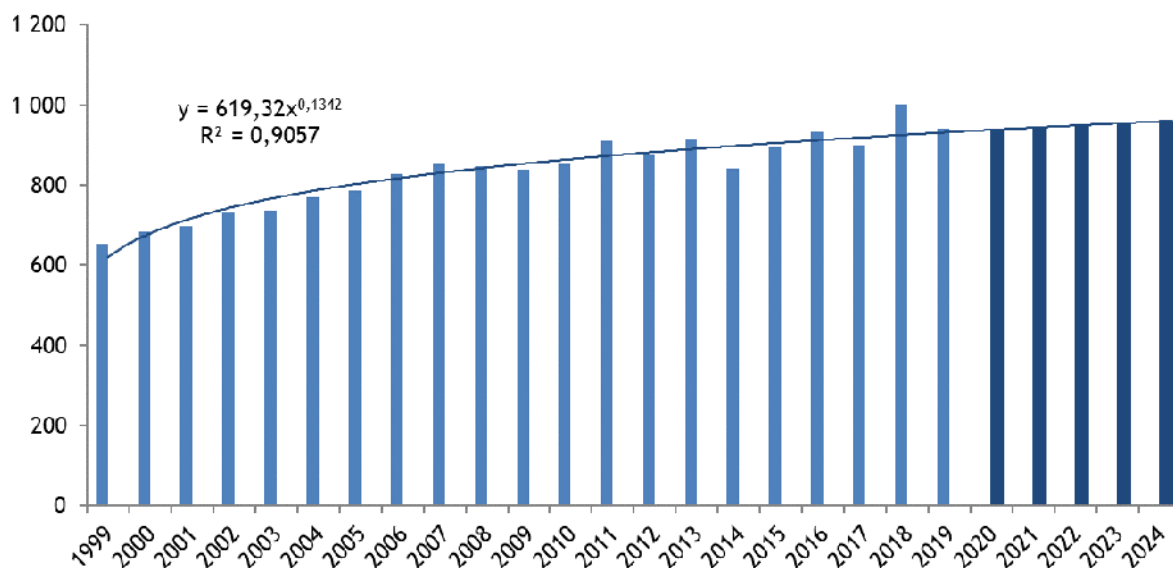
*oszacowano przy założeniu, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 70% wszystkich białaczek limfocytowych (KRN).

Dane dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2019 ekstrapolowano za pomocą trendu potęgowego na lata 2020-2024.

Rys. 8. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczby zachorowań w latach 2020-2024 w Polsce.



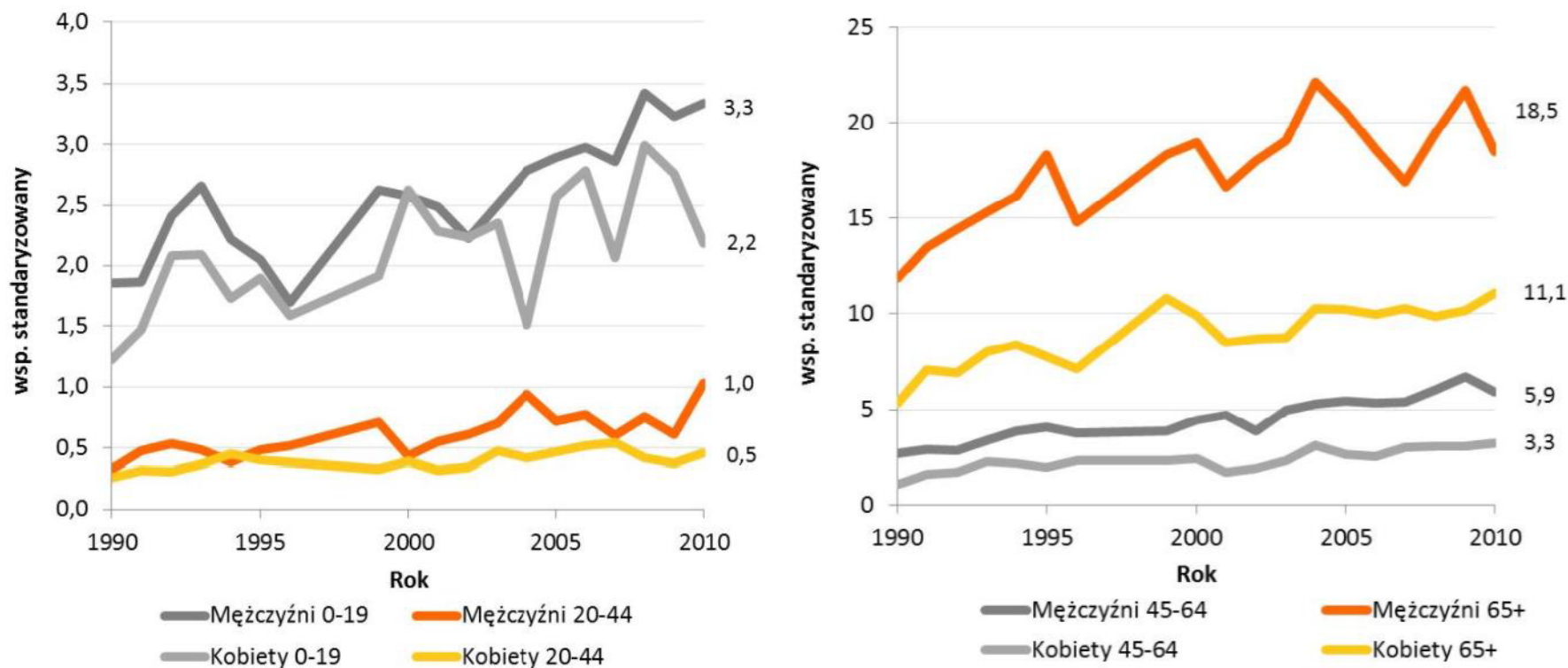
Rys. 9. Liczba zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zgonów w latach 2018-2023 w Polsce.



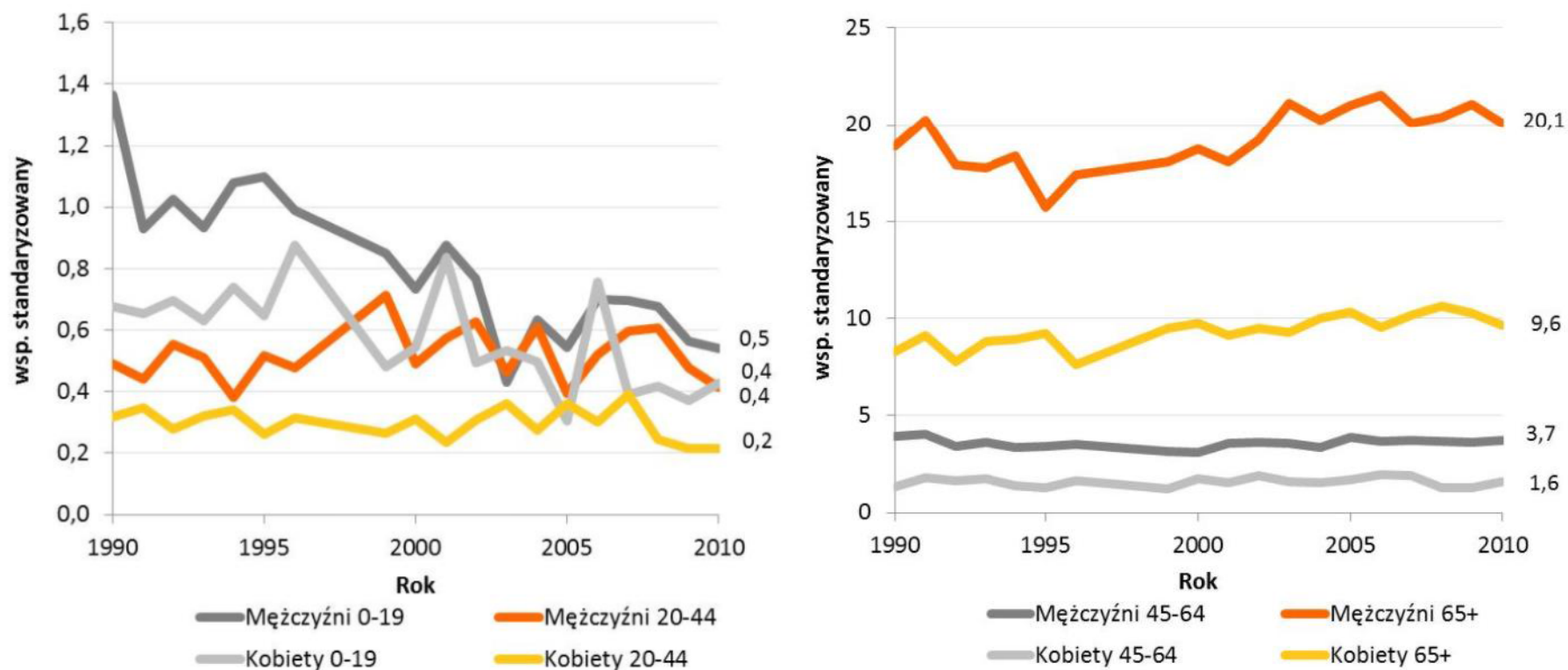
Zachorowalność na białaczkę limfatyczną wzrasta od początku lat 90. u obu płci. Zachorowalność u dzieci (0-19) w ostatnim dwudziestolecu wzrastała u obu płci. Wśród młodych dorosłych współczynniki zachorowalności wykazywały rosnącą tendencję u mężczyzn i plateau u kobiet. Wśród osób w średnim wieku (45-64 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 2019 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)²;
- znaczne (≥ 6 cm poniżej łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziona;
- znaczne (≥ 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 ≥ 1 z objawów systemowych:
 - niezamierzone zmniejszenie masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu poprzedzających 6 miesięcy;
 - znaczne osłabienie (wskaźnik wydolności ≥ 2 wg ECOG);
 - gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$ niespowodowana infekcją i trwająca ≥ 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

² *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
Grupa A - kryteria określające masę guza				
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 śledziony	Wątroba w normie, śledziona <13 cm	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zmiana w zakresie od -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$
Objawy systemowe	Nieobecne	≥ 1	≥ 1	≥ 1
Limfocytoza we krwi obwodowej	w normie	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zmiana w zakresie od -49% do +49%	Zwiększenie o $\geq 50\%$
Grupa B - kryteria określające wydolność szpiku				
Liczba płytek krwi	≥ 100 G/l	≥ 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	≥ 11 g/dl (bez transfuzji ani erytropoetyny)	≥ 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 ≥ 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 ≥ 1 kryterium grupy A lub grupy B; PR (ang. *partial remission*) - remisja częściowa: wymagana poprawa ≥ 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 2021).

Tab. 15. Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS (PTHIT i PALG-CLL 2021).

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 delekcji 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 ibrutynib, wykazując jego istotnie większą skuteczność w odniesieniu do ORR, CR, PFS, OS w porównaniu z chlorambucylem. Na podstawie wyników tego badania ibrutynib 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 limfocyta 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: **ibrutynib** 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. Ibrutynib 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 metyldprednizolonem, duże dawki kortykosteroidów (metyldprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem (PTOK 2020).

2.1.6.2 Leczenie choroby odpornej i nawrotowej

W drugiej i kolejnych liniach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wybór leczenia (opcji terapeutycznych) zależy od czasu trwania remisji, typu wcześniejszego leczenia, obecności del17p/mutacji TP53, stanu ogólnego, chorób współistniejących, preferencji pacjenta i dostępności leków (PTHiT i PALG-CLL 2021).

Zgodnie z zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych, optymalna metodą leczenia chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową są nowe terapie celowane, tj. inhibitory BCR i BCL2 (PTHiT i PALG-CLL 2021).

Leczenie pierwszego rzutu można powtórzyć, jeśli nie doszło do nawrotu choroby przez trzy lata po zakończeniu uprzedniego leczenia. Bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem jest preferowanym schematem immunochemioterapii, także u pacjentów leczonych wcześniej schematem FCR lub CCR. Powtórzenie schematu FCR nie jest zalecane ze względu na zwiększoną toksyczność i ryzyko wtórnych nowotworów układu krwiotwórczego. Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem jest dopuszczony do leczenia wyłącznie pierwszej linii CLL, stąd nie jest możliwe powtórzenie terapii (PTHiT i PALG-CLL 2021).

W przypadku objawowego nawrotu w ciągu trzech lat od poprzedniej terapii, należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia. Zgodnie z wytycznymi ESMO należy zastosować jedną z dwóch poniższych opcji terapeutycznych (PTHiT i PALG-CLL 2021):

- wenetoklaks + rytuksymab (24 miesiące),
- ibrutinib (terapia ciągła).

Alternatywą może być zastosowanie idelalazybu w połączeniu z rytuksymabem jako terapii ciągłej. Immunochemioterapia może być stosowany u pacjentów bez mutacji del17p/TP53, jeśli nie są dostępne żadne inne opcje leczenia (PTHiT i PALG-CLL 2021).

U pacjentów z mutacją del17p lub TP53, niezależnie od czasu trwania odpowiedzi po leczeniu pierwszego rzutu, należy stosować nowe terapie celowane:

- inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), tj. ibrutinib, akalabrutynib;
- wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem lub w monoterapii;
- idelalazyb z rytuksymabem.

U pacjentów wcześniej leczonych można zastosować również zastosować schematy zawierające alemtuzumab. Jednak obecna dostępność tego leku ogranicza się do przypadków, w których lek finansowany jest przez producenta we wskazaniu pozarejestacyjnym (PTHiT i PALG-CLL 2021).

Podsumowując, dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu CLL, należy rozważyć zastosowanie inhibitorów BCR i BCL2 (w połączeniu z rytuksymabem lub w monoterapii), jeśli jest to możliwe. U pacjentów bez zwiększonych czynników ryzyka (genetycznego lub klinicznego), można zastosować immunochemioterapię (najczęściej schematy BR lub rytuksymab w połączeniu z chlorambucylem) lub rytuksymab w połączeniu z wysokimi

dawkami glikokortykosteroidów (metyloprednizolon, deksametazon). Ze względu na ograniczoną skuteczność istniejących schematów terapeutycznych, pacjenci z oporną CLL powinni zostać kwalifikowani do badań klinicznych nowych leków (PTHiT i PALG-CLL 2021).

U pacjentów ze szczególnie złym rokowaniem, opornością na immunochemioterapię i/lub terapii celowane, należy rozważyć allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (PTHiT i PALG-CLL 2021).

Schemat leczenia nawrotowej/opornej CLL przedstawiono na Rys. 12.

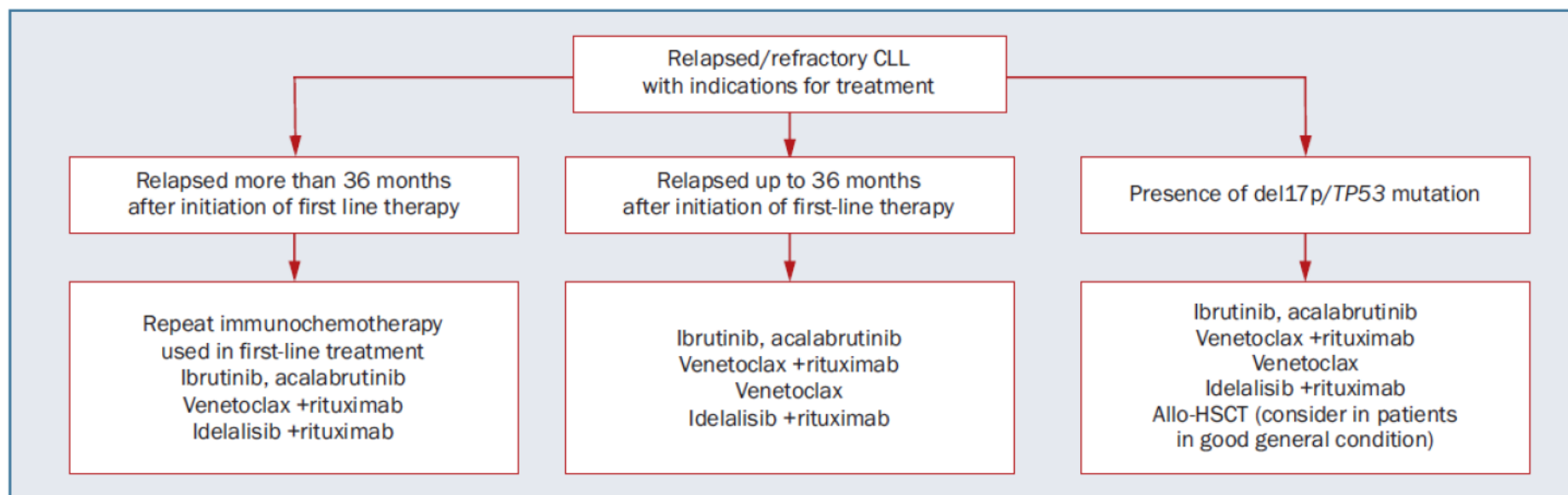
Przeszczep komórek macierzystych

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, PTHiT i PALG-CLL 2021).

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).

Rys. 12. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych z 2021 r. dotyczące leczenia nawrotowej/opornej CLL (PTHIT i PALG-CLL 2021).



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. 2.1.4);
- b) leczenie cytopenii autoimmunologicznych;
- c) profilaktykę zespołu rozpadu nowotworu - zwłaszcza w przypadku dużej leukocytozy, hiperurykემii, 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 Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych z 2021 r. (PTHiT i PALG-CLL 2021),
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020),
- wytyczne zagraniczne:
 - *European Society for Medical Oncology* z 2020 r. (ESMO 2020),
 - *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 r. (NCCN 2022),
 - *National Cancer Institute* z 2020 r. (NCI 2021),
 - *British Society for Hematology* z 2018 r. (BSH 2018).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają zalecenia dotyczące leczenia odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej przy uwzględnieniu różnych kryteriów doboru terapii, m.in: obecność lub brak obecności delecji 17p lub mutacji genu *TP53*, wiek lub obecność chorób współistniejących.

Wytyczne praktyki klinicznej wśród możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej wymieniają przed wszystkim: **ibrutynib**, akalabrutynib, wenetoklaks w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem

rytuksymab, idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem oraz bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem, bez wskazania na jedną terapię preferowaną.

Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTHiT i PALG-CLL 2021) wskazują, że u chorych z CLL bez delecji 17p lub mutacji TP53 może być zastosowana immunochemioterapia, wyłącznie, jeśli nie są dostępne inne, nowe opcje leczenia.

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
Wytyczne polskie	
<p>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHiT i PALG-CLL 2021)</p>	<p>Wybór metody leczenia powinien być w dużej mierze uzależniony od oceny delecji 17p/mutacji TP53, której obecność koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn oraz stanu mutacji genów dla części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGVH), które korelują z gorszą (krótszą) odpowiedzią na immunochemioterapię.</p> <p>Leczenie choroby odpornej/nawrotowej</p> <p>W przypadku objawowego nawrotu w ciągu 3 lat po terapii ograniczonej w czasie należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od typu leczenia.</p> <p><u>Mutacja TP53/delecja 17p</u></p> <p>Bez względu na czas trwania odpowiedzi po leczeniu pierwszego rzutu, należy zastosować nową terapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (ibrutynib, akalabrutynib), • skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab, • wenetoklaks w monoterapii, • skojarzenie idelalizyb + rytuksymab. <p>Allo-HSCT jest zalecany u pacjentów z opornością na immunochemioterapię, z dobrą odpowiedzią na nowe terapie celowane lub pacjentów z opornością na immunochemioterapię i nowe terapie celowane lub transformacją do zespołu Richtera, klonalnie związaną z CLL po uzyskaniu remisji po leczeniu farmakologicznym.</p> <p><u>Brak mutacji TP53/delecji 17p</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi ESMO należy zastosować jedną z poniższych opcji leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab (przez 24 miesiące) • inhibitory BCR (ibrutynib, akalabrutynib jako leczenie ciągłe). <p>Alternatywą jest zastosowanie skojarzenia idelalizyb + rytuksymab (leczenie ciągłe). Immunochemioterapia może być zastosowana u chorych z brakiem del17p/mutacji TP53, wyłącznie, jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia.</p> <p>Wytyczne PTHiT i PALG-CLL 2021 zostały szczegółowo opisane w rozdz. 2.1.6.2.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)</p>	<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>Leczenie choroby nawrotowej/opornej</p> <p>U chorych ze wznową przewlekłej białaczki limfocytowej wybór schematu</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>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.</p> <p>Mutacja TP53 / delecja 17p:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (ibrutinib, idelalizyb + rytuksymab) - zależenie od czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, • wenetoklaks (chorzy na CLL z del17p/mutTP53, u których leczenie inhibitorem BCR jest nieodpowiednie lub się nie powiodło) <p>W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDMP + rytuksymab, • alemtuzumab, • badania kliniczne. <p>Allo-HSCT u osób z grupy wysokiego ryzyka (obecność delecji 17p/mutacji TP53 i/lub złożonego kariotypu) jest zalecany po niepowodzeniu 2. linii terapii i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorem BCR lub lekiem w badaniu klinicznym. Należy również go stosować u chorych z opornością lub progresją po leczeniu inhibitorami BCR, którzy otrzymali leczenie w postaci antagonisty BCL2, niezależnie od tego, czy uzyskano obiektywną odpowiedź).</p> <p>Brak mutacji TP53/delecji 17p:</p> <p>a. gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie wynosi > 24-36 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR, • schematy z lekami niestosowanymi wcześniej (np. BR), • HDMP + rytuksymab, • wenetoklaks (chorzy bez del17p/mutTP53 po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR), • badania kliniczne, • allo-HSCT (u pacjentów z grupy standardowego ryzyka, tj. brak delecji 17p/mutacji TP53, złożonego kariotypu, delecji 11q) procedura ta jest zalecana przy braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inhibitorami BCR), <p>b. gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie nie wynosi > 24-36 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie schematu stosowanego w poprzedniej linii leczenia, np. FCR/CCR (ew. w zmniejszonych dawkach), • BR, • inhibitory BCR, • HDMP + rytuksymab, • badania kliniczne.
Wytuczne zagraniczne	
<p><i>European Society for Medical Oncology (ESMO 2020)</i></p>	<p>Leczenie choroby nawrotowej/opornej:</p> <p>Mutacja TP53 lub delecja 17p:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutinib lub akalabrutynib, • wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowaniu wcześniej ibrutinibu - preferowana terapia), • wenetoklaks (po zastosowaniu wcześniej chemioimmunoterapii i BCRi), • idelalizyb + rytuksymab, • rozważenie zastosowania allo-HSCT u pacjentów w grupie fit.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Wczesny nawrót (<36 miesięcy):</u> ibrutinib lub akalabrutynib, wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowanym wcześniej ibrutinibie, preferowana terapia), wenetoklaks (po zastosowaniu wcześniej chemioimmunoterapii i BCRi), idelalizyb + rytuksymab.</p> <p><u>Późny nawrót (>36 miesięcy):</u> powtórzenie terapii pierwszej linii lub zmiana na ibrutinib lub akalabrutynib, wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowanym wcześniej ibrutinibie, preferowana terapia), idelalizyb + rytuksymab, chemioimmunoterapia (nie zaleca się powtarzania FCR).</p>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021)	<p>Zalecenia w odniesieniu do terapii pierwszej linii, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN, wersja 2.2022) dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, przedstawiono w Tab. 18.</p> <p>W wytycznych NCCN dotyczących leczenia opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej jako terapię preferowane wskazano: akalabrutynib, ibrutinib, wenetoklaks + rytuksymab i zanubrutynib, zarówno u chorych z i bez delecji 17p/mutacji TP53.</p>
National Cancer Institute (NCI 2021)	<p>Schematybrane pod uwagę w terapii pierwszego rzutu mogą być stosowane później w sposób sekwencyjny.</p> <p>Leczenie choroby nawrotowej/opornej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutinib z rytuksymabem lub obinutuzumabem lub bez, • wenetoklaks z rytuksymabem lub obinutuzumabem lub bez nich, • akalabrutynib z rytuksymabem lub obinutuzumabem lub bez nich, • BR (bendamustyna + rytuksymab). • FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab).
British Society for Haematology (BSH 2018)	<p>Leczenie choroby nawrotowej/opornej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Idelalizyb z rytuksymabem lub ibrutinib w monoterapii stanowią terapię alternatywną u pacjentów z CLL opornych na chemioimmunoterapię, w przypadku nawrotu choroby po zastosowaniu chemioimmunoterapii lub dla których powtórne leczenie chemioimmunoterapią jest nieodpowiednie. 2. Nie jest zalecane dodawanie bendamustyny do inhibitorów BCRi. 3. Wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem stanowi opcję terapeutyczną u chorych nieleczonych BCRi. 4. Można rozważyć ponowne leczenie chemioimmunoterapią jako opcja terapeutyczna u pacjentów <i>fit</i> z nawrotem po dłuższej remisji. 5. Wenetoklaks stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których nie powiodła się terapia BCRi.

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

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

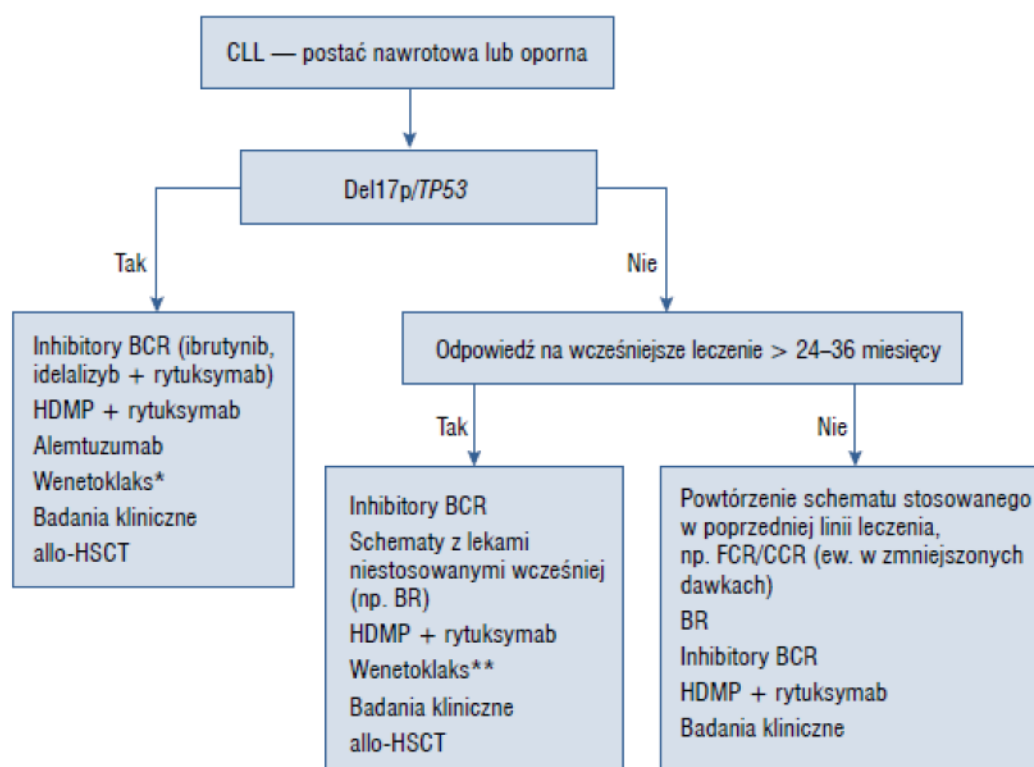
Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi
Chlorambucyl	0,1 mg/kg mc. 0,4-0,8 mg/mc. 10 mg/m ² 40 mg/m ²	p.o.	Leczenie ciągłe 1. i 15. 1.-7. 1.	Cykle 28 dni Cykle 28 dni Cykle 28 dni
FCR				Cykle 28 dni
F	25/40 mg/m ²	i.v./p.o.	1.-3.	
C	250 mg/m ²	i.v., p.o.	1.-3.	
R	375 mg/m ² (cykl 1.)	i.v.	1.	

Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi
	500 mg/m ² (cykle 2.-6.)		1.	
CCR CL C R	0,12 mg/kg mc. 650 mg/m ² 375 mg/m ² (cykl 1.) 500 mg/m ² (cykle 2.-6.)	p.o. p.o. i.v.		Cykle 28 dni
BR B R	90 mg/m ^{2*} (70 mg/m ^{2**}) 375 mg/m ² (cykl 1.) 500 mg/m ² (cykle 2.-6.)	i.v. i.v.	1.-2. 1. 1.	Cykle 28 dni
Alemtuzumab	30 mg	i.v.	3x w tygodniu	Do 12 tygodni
Alemtuzumab + MP	30 mg 1 g/m ²	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 ² (cykl 1.) 500 mg/m ² (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 ² 300 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
Ibrutinib	420 mg/d.	p.o.	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności
Idelalizib + rytuksymab	2 × 150 mg 375 mg/m ² (1. dawka) 500 mg/m ² (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 ² 375 mg/m ² 500 mg/m ²	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				Cykle 21 dni

Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi
Rytuksymab	375 mg/m ²	i.v.	Dzień 1.	
Cyklofosfamid	750-1000 mg/m ²	i.v.	Dzień 2.	
Deksametazon	12 mg	p.o.	Dni 1.-7.	
Wenetoklaks	400 mg	p.o.	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności
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 ² 500 mg/m ²	i.v. i.v.	Cykl 1., dzień 1. Cykle 2.-6., dzień 1.	

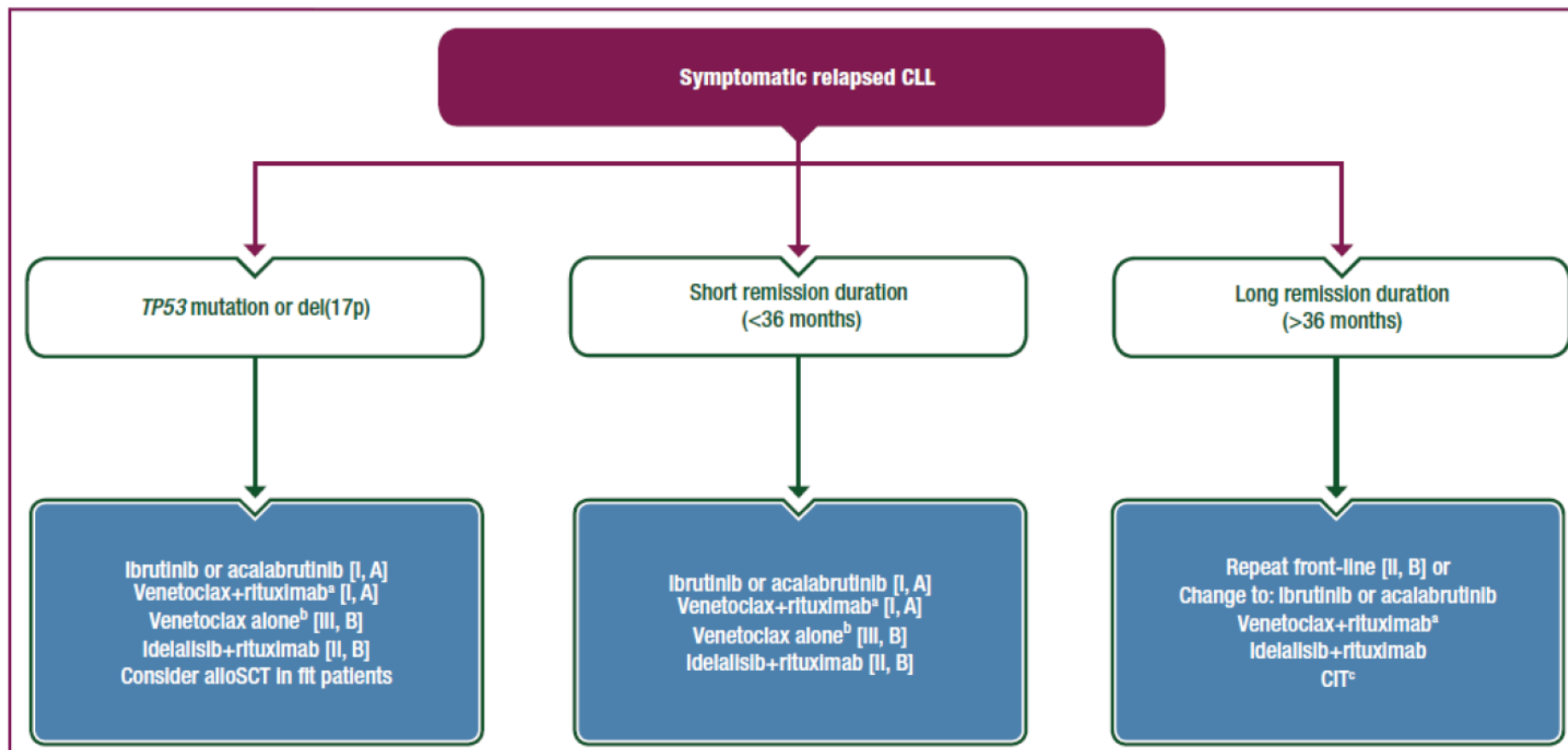
*Pierwsza linia leczenia; **kolejna linia leczenia; F-fludarabina; FC-fludarabina, cyklofosfamid; C-kladrybina; P-prednizon; CC-kladrybina, cyklofosfamid; CMC-kladrybina, mitoksantron; Cy-cyklofosfamid, cyklofosfamid; A-alemtuzumab; B-bendamustyna; FCR-fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; BR-bendamustyna,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

Rys. 13. 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 limfocytu B (BCR, B-cell receptor) jest nieodpowiednie lub się nie powiodło; **chorzy bez delecji 17p/mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR.

Rys. 14. Algorytm leczenia nawrotowej postaci CLL (ESMO 2020).



alloSCT - allogeniczny przeszczep komórek macierzystych; CIT - chemioimmunoterapia; a - terapia preferowana po terapii ibrutynibem; b- po chemioimmunoterapii lub terapii inhibitorem BCR; c- nie jest zalecane powtórzenie schematu FCR.

Tab. 18. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (NCCN 2022).

Populacja	Preferowane schematy	Inne zalecane schematy
CLL bez delecji 17p/mutacji TP53		
chorzy w wieku ≥65 lat <u>lub</u> chorzy w wieku <65 lat z chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny CrCl < 70 ml/min)	<ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib, • ibrutinib, • wenetoklaks + rytuksymab, • zanubrutinib 	chlorambucyl + rytuksymab, duwelisyb, idelalizyb ± rytuksymab, lenalidomid ± rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab, wenetoklaks, bendamustyna + rytuksymab, HDMP + rytuksymab, rytuksymab
chorzy w wieku <65 lat bez chorób współistniejących	<ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib, • ibrutinib, • wenetoklaks + rytuksymab, • zanubrutinib 	bendamustyna + rytuksymab, duwelisyb, FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), idelalizyb ± rytuksymab, lenalidomid ± rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab, HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab, alemtuzumab ± rytuksymab, bendamustyna, rytuksymab + ibrutinib, FC (fludarabina, cyklofosfamid) + ofatumumab
CLL z delecją 17p/mutacją TP53		
--	<ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib, • ibrutinib, • wenetoklaks + rytuksymab, • wenetoklaks, 	alemtuzumab ± rytuksymab, duwelisyb, HDMP + rytuksymab, idelalizyb ± rytuksymab,

Populacja	Preferowane schematy	Inne zalecane schematy
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="696 236 896 263">• zanubrutinib	lenalidomid ± rytuksymab, ofatumumab

HDMP-wysokie dawki metyloprednizolonu.

2.2 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem i zapisami programu lekowego B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1)” (patrz rozdz. 7.1) populację docelową stanowią chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), którzy spełniają łącznie poniższe kryteria (niezależnie od obecności delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53):

- 1) wskazania do leczenia CLL według IWCLL;
- 2) co najmniej jedna linia wcześniejszego leczenia CLL;
- 3) stan sprawności według WHO 0 - 2;
- 4) wiek powyżej 18 r.ż.

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:

- a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań:
 - jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,
 - jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,
 - aktywne, ciężkie zakażenia,
 - stan silnie obniżonej odporności,
 - nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,
 - aktywne zapalenie wątroby typu B

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)

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

W związku z powyższym, wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie aktualnych zapisów programu lekowego B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1)” z wnioskowanymi zapisami programu i rozszerzeniem wskazań.

Tab. 19. Porównanie aktualnych zapisów programu lekowego B.92. z wnioskowanymi zapisami programu.

Aktualny program lekowy B.92	Wnioskowany program lekowy B.92
<p><u>Część I. Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53)</u> Chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53; 2) stan sprawności według WHO 0 - 2; 3) wiek powyżej 18 r.ż. <p><u>Część II. Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (chorzy bez delecji 17p lub mutacji TP53)</u> Chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają łącznie poniższe kryteria (1-3):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53; 2) stan sprawności według WHO 0 - 2; 3) wiek powyżej 18 r.ż.; <p>oraz jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20 b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań: <ul style="list-style-type: none"> -jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu, -jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny, -aktywne, ciężkie zakażenia, -stan silnie obniżonej odporności, -nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów, 	<p><u>Część I. Ibrutynib w leczeniu chorych na oporną/nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową</u></p> <div data-bbox="1464 400 2045 469" style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> brak podziału na chorych z i bez del17p/muTP53 </div> <p>Chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), którzy spełniają łącznie poniższe kryteria (niezależnie od obecności delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wskazania do leczenia CLL według IWCLL; 2) co najmniej jedna linia wcześniejszego leczenia CLL; 3) stan sprawności według WHO 0 - 2; 4) wiek powyżej 18 r.ż. <div data-bbox="1382 944 2007 1075" style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> brak ograniczenia w zależności od przeciwwskazań do stosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20 </div>

Aktualny program lekowy B.92	Wnioskowany program lekowy B.92
<p>-aktywne zapalenie wątroby typu B. u chorych z wczesnym nawrotem PBL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia)</p> <p>c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.</p>	<p>← brak ograniczenia w zależności czasu trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii immunochemioterapii</p>

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutinibu we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 przedstawione w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016, 2019 i 2021 roku (AWA Imbruvica CLL 2016, AWA Imbruvica CLL 2019, AWA Imbruvica CLL 2021). Dane w Analizach Weryfikacyjnych dotyczyły lat 2012-2020 (w przypadku powtarzających się danych przyjęto wartości z najbardziej aktualnej AWA). Zgodnie z informacjami zawartymi w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2019 roku (AWA Ibrutinib 2019) w prognozie uwzględniono coroczny wzrost liczby pacjentów z założeniem potęgowego trendu wzrostu. Dane NFZ, jak i ich projekcje na kolejne lata przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2020 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata.

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Uwagi
2012	12 656	Dane NFZ
2013	13 581	
2014	15 740	
2015	16 707	
2016	17 985	
2017	18 866	
2018	19 764	
2019	20 772	
2020	19 966	
2021	21 135	
2022	21 624	
2023	22 080	
2024	22 509	

Biorąc pod uwagę informację zawartą w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2021 roku przyjęto, że powyższe dane dotyczą pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w wieku powyżej 18 r.ż. (AWA Imbruvica CLL 2021).

Liczebność populacji pacjentów z rozpoznaniem C91.1 ograniczono do pacjentów leczonych, tj. pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia, na podstawie danych przedstawionych w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Imbruvica CLL 2016) - patrz poniższa tabela.

Tab. 21. Oszacowania odsetka chorych z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w oparciu o dane z AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Imbruvica CLL 2016) za okres 2012-2015.

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Odsetek pacjentów leczonych
2012	12 656	3 251	25,7%
2013	13 581	3 258	24,0%
2014	15 742	3 382	21,5%
2015	16 704	3 342	20,0%

Przyjęto, że liczba pacjentów otrzymujących co najmniej jedną linię leczenia raportowana przez NFZ obejmuje wszystkich pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii CLL w Polsce, zarówno wcześniej nieleczonych (I linia terapii), jak i w ≥II linii terapii.

Liczbę pacjentów z CLL kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL w kolejnych latach oszacowano korygując liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (prognoza danych NFZ) zaprezentowane w Tab. 20 o średni odsetek pacjentów leczonych, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia (22,8%; Tab. 21). Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL (bez względu na linię leczenia) w kolejnych latach oszacowano na 5 033 i 5 130 chorych odpowiednio w 2023 i 2024 roku (Tab. 22).

Tab. 22. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach.

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Odsetek pacjentów leczonych	Liczebność populacji docelowej
2023	22 080	22,8%	5 033
2024	22 509	22,8%	5 130

Chorzy leczeni w ramach II linii leczenia

W celu oszacowania odsetka pacjentów leczonych w II linii wykorzystano dane z rejestru The Connect® CLL na podstawie badania obserwacyjnego Mato 2016 dotyczącego analizy schematów leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w Stanach Zjednoczonych. Podczas rejestracji do badania Mato 2016 pacjentów pogrupowano w zależności od linii leczenia. Z populacji całkowitej, 260 (17,4%) pacjentów było leczonych w ramach drugiej linii leczenia i taki odsetek przyjęto w oszacowaniach.

Tab. 23. Odsetek chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach II linii leczenia na podstawie badania Mato 2016.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z CLL leczonych w II linii	17,4%	Mato 2016

Chorzy bez del(17p) i/lub mutTP53

W kolejnym kroku roczną prognozowaną liczbę chorych z CLL leczonych w ramach II linii pomnożono przez odsetek pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, który oszacowano na podstawie danych literaturowych.

Odsetek chorych z delecją 17p wśród wszystkich pacjentów z CLL przyjęto na podstawie średniej z badania MURANO wynosi on 26,9% - patrz tabela poniżej.

Tab. 24. Odsetek chorych z delecją 17p z badania MURANO.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z del(17p)	26,9%	MURANO

Z uwagi na brak danych dotyczących odsetka pacjentów z del(17p) i/lub mutTP53 przyjęto mnożnik 1,2 będący ilorazem liczby chorych z del(17p) i/lub mutTP53 i liczby chorych z del(17p) oszacowanym na podstawie danych z badania MURANO przy założeniu, że około 87,5% chorych z delecją 17p ma również mutację TP53 zgodnie z charakterystyką chorych przedstawioną w badaniu Zenz 2010.

Wykorzystanie opisanego wyżej mnożnika pozwala oszacować odsetek pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53 na 67,7% chorych z CLL leczonych w II linii - patrz poniższa tabela.

Tab. 25. Oszacowanie odsetka chorych bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 na podstawie badania MURANO i badania Zenz 2010.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z del(17p)	26,9%	MURANO
Mnożnik odzwierciedlający proporcję liczby pacjentów z del(17p) i/lub TP53 do liczby pacjentów z del(17p)	1,20	Badanie MURANO i Zenz 2010
Odsetek chorych z del(17p) i/lub mutTP53	32,3%	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych bez del(17p)/mutTP53	67,7%	-

Nie ograniczono populacji docelowej w zakresie przeciwwskazań do stosowania schematu wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem oraz czasu do wystąpienia nawrotu lub oporności na leczenie po pierwszej linii leczenia ze względu na brak danych epidemiologicznych.

Prognozowaną na lata 2023-2024 liczebność docelowej populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Parametr	2023	2024
Liczba leczonych dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową	5 033	5 130
Odsetek chorych leczonych w II linii	17,4%	

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Parametr	2023	2024
Liczba dorosłych chorych z CLL leczonych II linią	876	893
Odsetek chorych bez del17p/mutTP53	67,7%	
Liczba dorosłych chorych z CLL leczonych II linią bez del17p/mutTP53	593	604

Prognozowaną liczebność chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia ibrutinibem w analizowanym wskazaniu (potencjał rynku) oszacowano na **593 chorych w I roku i 604 chorych w II roku analizy.**

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 (EMA, ang. *European Medicines Agency*) dla produktu Imbruvica® (Imbruvica ChPL).

Tab. 27. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	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">• 90 kaps., 05909991195137, Rpz, nr EU: EU/1/14/945/001;• 120 kaps., 05909991195144, Rpz, nr EU: EU/1/14/945/002;• 10 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/14/945/003;• 30 tabl., 05413868117011, Rpz, nr EU: EU/1/14/945/008; <u>280 mg</u> <ul style="list-style-type: none">• 10 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/14/945/004;• 30 tabl., 05413868117028, Rpz, nr EU: EU/1/14/945/010; <u>420 mg</u> <ul style="list-style-type: none">• 28 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/14/945/011;• 30 tabl., 05413868117035, Rpz, nr EU: EU/1/14/945/005; <u>560 mg</u> <ul style="list-style-type: none">• 28 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/14/945/012;• 30 tabl., 05413868117042, Rpz, nr EU: EU/1/14/945/006.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE27.
Substancja czynna	ibrutinib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię
Dawkowanie	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 Imbruvica ChPL). Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. <u>Dostosowanie dawki</u> Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutinib.

	<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 ≥ 3., 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. Zalecane modyfikacje dawki przedstawiono w Tab. 28.</p> <p><u>Pominięcie dawki</u></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 kapsulek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p>Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów - patrz Imbruvica ChPL.</p>
Sposób podawania	<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>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<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 <i>in vivo</i> oraz migrację komórek i adhezję substratu <i>in vitro</i>.</p>

Tab. 28. 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

Wystąpienia toksyczności	CLL modyfikacja dawki po ustąpieniu
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. 29. 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 (MCL, ang. <i>mantle cell lymphoma</i>). Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. 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. 30. 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	20	1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥3 (%)
		oddechowych Zakażenie skóry*	15	3
	Często	Posocznica*#	4	3
		Zakażenie dróg moczowych	9	2
		Zapalenie zatok*	10	1
Niezbyst 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 odżywiania	Bardzo często	Hiperurykemia	10	1
	Niezbyst często	Zespół rozpadu guza^^	1	1
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy	12	<1
		Ból głowy	19	1
	Często	Neuropatia obwodowa*,^^	8	<1
	Niezbyst 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	
	Wybroczyny	6	0	
Niezbyst często	Krwiak podtwardówkowy#	0	<1	
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	42	3
		Wymioty	14	1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥3 (%)
		Zapalenie jamy ustnej* Nudności Zaparcia	14 28 16	1 1 <1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Niewydolność wątroby*,^^, #	<1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*	35	3
	Często	Pokrzywka^^	1	<1
		Rumień^^	2	0
		Łamliwość paznokci^^	3	0
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy^^ Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej*,^^ Dermatozy neutrofilowe*,^^	<1 <1 <1	<1 <1 <1
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona^^	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

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

3.2.1 Warunki refundacji dla ibrutynibu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.92.) dla ibrutynibu finansowanego w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Tab. 31. 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]

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

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:

- a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań:

- jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,
- jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,
- aktywne, ciężkie zakażenia,
- stan silnie obniżonej odporności,
- nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,
- aktywne zapalenie wątroby typu B

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)

- c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20

w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib w programie lekowym B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (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 (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z ChPL.

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. 33.

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

[Redacted header text]

[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 text block]

[Redacted header text]

[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 text block]

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 anty-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,
- wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytową u dorosłych chorych niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji regionu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

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.

Ibrutinib uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w kwietniu 2019 r. w populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53: z wczesnym nawrotem choroby (do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia), po I. linii leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20, w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną lub z opornością na chemioimmunoterapię, niezależnie od linii leczenia.

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

Tab. 35. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku</p> <p>Rekomendacja nr 133/2021 z dnia 3 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), kapsułki twarde, 100 mg, 60 kaps., kod GTIN 05000456061698, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia RSS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Problem decyzyjny</p> <p>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest częstym nowotworem układu krwiotwórczego o bardzo zróżnicowanym rokowaniu i zróżnicowanej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20, w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną. Mediana przeżycia w zależności od kategorii Rai wynosi od 1,5 do 12 lat. W leczeniu stosowane są chemioterapia, głównie bendamustyną, a także inhibitor kinazy Brutona - ibrutinib, idealisib, obintuzumab i wenetoklaks. Akalabrutynib - jest inhibitorem kinazy Brutona, wnioskowanym do stosowania [...].</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 badań RCT u chorych na PBL wcześniej nieleczonych i 3 badania u chorych w drugiej i kolejnej liniach leczenia. Komparatory w tych badaniach były różne. Wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji (lub zgonu) choroby, w pierwszej linii leczenia, w</p>	<p><u>Rekomendacja</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w programie lekowym: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)” [...] na proponowanych warunkach.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w programie lekowym: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)” [...] w nowej grupie limitowej oraz wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem zaproponowania dodatkowego mechanizmu, który zabezpieczałby budżet płatnika poprzez ustalenie maksymalnego pułapu wydatków płatnika na wnioskowany produkt leczniczy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że ze względu na dostępność danych analiza skuteczności i bezpieczeństwa w I linii leczenia została przeprowadzona w populacji szerszej niż wnioskowana. [...] Jednocześnie w opornej/nawrotowej CLL populacja badania ELEVATE-RR nie obejmuje pełnej populacji chorych, która będzie się kwalifikowała do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego [...] Dnia 1 listopada 2021 roku, a więc po dacie złożenia wniosku, refundacją w I linii leczenia CLL (niezależnie od statusu delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53) został objęty schemat wenetoklaks +obintuzumab (WEN+OBI).</p> <p>Natomiast ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność danych z głównego badania klinicznego (ELEVATE-TN), na wynikach którego oparto model analizy ekonomicznej. Wnioskodawca uznał dane dotyczące przeżycia całkowitego z tego badania za niewystarczająco wiarygodne, a zamiast tego czas przeżycia całkowitego wyznaczył jako</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>porównaniu do grupy chlorambucyl + obinutuzumab, zarówno w populacji ogólnej, [...]. W drugiej linii leczenia wykazano równoważność terapii z ibrutinibem i wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <p>Dowody naukowe wskazują na wyższą skuteczność akalabrutynibu w porównaniu z komparatorami w pierwszej linii leczenia oraz równoważność w drugiej linii leczenia.</p>	<p>sumę czasów przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji, łącząc dane (<i>pooled analysis</i>) z badania ELEVATE-TN z danymi z badania ASCEND, które przeprowadzono w populacji niezgodnej z kryteriami włączenia dla CUA, tj. wśród pacjentów z oporną/nawrotową CLL.</p> <p>W modelu nie wykorzystano także danych z dłuższego okresu obserwacji w badaniu ELEVATE-TN (o medianie czasu obserwacji równej 47 miesięcy), które opublikowano już po dacie wykonania analizy. Dane te wykorzystano jedynie do walidacji przyjętych założeń.</p> <p>Jednym z ograniczeń przeprowadzonej analizy wpływu na budżet jest fakt, iż prognozowanie struktury rynkowej, zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym oparte zostało na opinii dwóch ekspertów klinicznych, co może wiązać się z niepewnością. Dodatkowo wnioskodawca nie uwzględnił przejęcia udziałów w rynku w I linii leczenia od schematu duże dawki metylprednizolonu+ rytuksymab (HDMP + R), który jest refundowany oraz rekomendowany przez polskie wytyczne kliniczne jako jedna z opcji I linii terapii dla pacjentów z PBL, [...] w przypadku braku dostępności do terapii celowanych.</p> <p>Wśród rekomendacji Agencji HTA jest negatywna rekomendacja IQWiG, negatywna rekomendacja dla I linii i pozytywna rekomendacja dla II linii PBAC i HAS, pozytywna rekomendacja CADTH, SMC i NICE.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku</p> <p>Rekomendacja nr 12/2021 z dnia 12 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013718, • Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, opartego o zużyte</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Taryfikacji	<p>10 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013688,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013695, • Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013701, • Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod EAN: 08054083013916, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości wnosi o połączenie ocenianego programu z innymi, dotyczącymi opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody naukowe</p> <p>W publikacji Cheng 2019 przedstawiono wyniki metaanalizy dla przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów bez delecji 17p. Wyniki porównań sugerują, że zarówno monoterapia ibrutinibem, jak i zastosowanie skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem mają duże prawdopodobieństwo bycia najbardziej efektywnym leczeniem w przypadku nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej zarówno dla oceny parametru PFS - SUCRA: 0,90, jak i OS - SUCRA: 0.85. [...]</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <p>[...]</p> <p>2. Dowody naukowe wskazują na skuteczność wenetoklaksu we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p>zasoby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, którą oparto na 3 badaniach wtórnych oraz 2 randomizowanych badaniach klinicznych. Podstawę dla porównania VEN+RTX z BEND+RTX stanowiło badanie MURANO. Wykazano w nim, że [...].</p> <p>W odniesieniu do porównania z IBR, przeprowadzono zestawienie jakościowe na podstawie wyników z badań RESONATE oraz MURANO. [...] Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że w badaniach MURANO oraz RESONATE nie były badaniami zaślepienymi, ponadto wyniki dotyczące progresji nie zostały w każdym punkcie odcięcia ocenione przez niezależny komitet radiologiczny, w badaniu MURANO wprost zaznaczono, że jedynie pierwsza analiza cząstkowa po dwóch latach została przeprowadzona przez zewnętrzny komitet, w badaniu RESONATE jest to niejasno określone, w publikacji przywołane są kryteria iwCLL 2008, w związku z czym istnieje niejednoznacznie określone ryzyko popełnienia błędu systematycznego.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują [...]. Ograniczeniem przedstawionych wyników jest liczebność populacji docelowej, która podstawie danych NFZ z 2013 roku była ekstrapolowana na lata 2022-2023. Powyższe sprawia, że uwzględnianie danych sprzed 9 lat wiąże się z niepewnością. Dodatkowym ograniczeniem wpływającym na niepewność przedstawionych oszacowań było zaczerpnięcie rozpowszechnienia stosowanych schematów w III i kolejnych liniach leczenia z pojedynczej prezentacji.</p> <p>W niniejszej ocenie wszystkie najnowsze wytyczne kliniczne</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>[...]</p> <p>4. Pięć z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych jest pozytywna, a jedna rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwość zastosowania wenetoklaksu u pacjentów z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali poddani już co najmniej jedną terapię. Podkreśla się również możliwość zastosowania terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.</p> <p>5. Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne, z wyłączeniem jednej z 2012 r. z okresu sprzed rejestracji wenetoklaksu, zgodnie zalecają stosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem w drugiej i kolejnej linii leczenia.</p>	<p>zgodnie zalecają stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w drugiej i kolejnej linii leczenia. Podobnie rekomendacje refundacyjne również pozytywnie odnoszą się do finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych. W jednej z rekomendacji refundacyjnych wskazano finansowanie wenetoklaksu za zasadne pod warunkiem poprawy opłacalność terapii.</p> <p>Mając na względzie powyższe, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie omawianej technologii, jednakże ze względu na niepewność dotyczącą wyższości terapii wenetoklaksem nad ibrutinibem, oszacowań analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet płatnika, uzasadnione jest pogłębienie lub zaproponowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, które w części pozwolą na zbliżenie kosztów do terapii ibrutinibem.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 104/2020 z dnia 11 maja 2020 roku</p> <p>Opinia nr 51/2020 z dnia 14 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zydelig (idelalizyb), tabl. powlekane 150 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD10: C91.1), pod warunkiem stosowania u chorych z mutacją TP53, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni ibrutinibem i wenetoklaksem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wniosek dotyczy osoby z PBL i mutacją TP53 leczonej dotychczas nieskutecznie wieloma liniami leczenia. Dostępne dane wskazują, że inhibitory kinazy 3-fosfatydyloinozytolu, do których zalicza się idelalizyb wykazują się skutecznością w leczeniu opornej na leczenie PBL oraz są rekomendowane w tej populacji pacjentów przez wytyczne kliniczne. Finansowanie produktu Zydelig we wnioskowanym wskazaniu można</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zydelig (idelalizyb) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Zydelig (idelalizyb) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) za zasadne.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 4/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku</p> <p>Opinia nr 3/2020 z dnia 8 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>zatem uznać za zasadne.</p> <p><u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane à 100 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dane naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii w przypadku pacjentów z PBL.</p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej również wymieniają możliwość stosowania wenetoklaksu w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem w przypadku opornej/nawrotowej postaci PBL.</p> <p>Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Venclyxto przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Znaczna część pacjentów reagowała na lek Venclyxto po tym jak inne sposoby leczenia nie sprawdziły się lub okazały się nieskuteczne. Działania niepożądane leku uznaje się za dopuszczalne.</p>	<p><u>Opinia:</u> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 163/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 162/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 161/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku</p>	<p><u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013688/112 tabl. Powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii</p>	<p><u>Opinia:</u> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks) we</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>2019 roku</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 160/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 158/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku</p> <p>Opinia nr 47/2019 z dnia 19 czerwca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>Opinia nr 46/2019 z dnia 19 czerwca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>Opinia nr 45/2019 z dnia 19 czerwca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>Opinia nr 44/2019 z dnia 19 czerwca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>skojarzonej z rytuksymabem u pacjentów bez delecji 17p/mutacji w genie TP53.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</p> <p>Wniosek dotyczy finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leki Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa u pacjentów bez delecji 17p/mutacji w genie TP53. Wskazanie to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnoszący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutinib, leukeran, • RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, ibrutinib. <p>Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.</p>	<p>wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p/mutacji w genie TP53.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku</p> <p>Rekomendacja nr 55/2019 z dnia 16 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688, • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695, • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701, 	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 pod warunkiem zaproponowania przez instrumentu dzielenia ryzyka, opartego o zużycie zasobów oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718, • Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”, u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest częstym nowotworem układu krwiotwórczego, o bardzo zróżnicowanym rokowaniu i zróżnicowanej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20, w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną. Mediana przeżycia w zależności od kategorii Rai wynosi od 1,5 do 12 lat.</p> <p>W drugiej linii leczenia stosowane są ibrutinib, idealisib i właśnie wenetoklaks, który jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. B-cell lymphoma 2).</p> <p>Badanie MURANO - niezakończona, wieloośrodkowa, częściowo zaślepiona randomizowana próba kliniczna, w której wykazano jedynie lepsze przeżycie wolne od progresji, przy braku istotności w tak ważnych wskaźnikach, jak przeżycie całkowite, czy jakość życia. W badaniu tym, inaczej niż w aktualnej polskiej praktyce klinicznej, wcześniejsze linie leczenia to głównie ibrutinib i idealisib.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych technologii, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej technologii.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku Rekomendacja nr 56/2019 z</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek 	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>dnia 16 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695, • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701, • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718, • Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916, <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych (wyżej wymienionych) w terapii skojarzonej z rytuksymabem w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1)” - program B.103, wyłącznie u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania [...] instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Terapia mogłaby być dostępna w ramach zmodyfikowanego, już finansowanego programu lekowego B.103. poprzez włączenie do jego zapisów możliwości terapii skojarzonej rytuksymabem. Zmodyfikowany program powinien zawierać kryteria włączenia pacjentów, monitorowania terapii oraz zakończenia terapii odpowiednie do zaproponowanych w programie: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”.</p>	<p>wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53 pod warunkiem zaproponowania przez instrumentu dzielenia ryzyka, opartego o wyniki zdrowotne oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej technologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych technologii, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej technologii.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Jednocześnie Rada zauważa, że w terapii mogą być również wykorzystane preparaty biopodobne rytuksymabu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak bezpośrednich porównań terapii wnioskowanej z komparatorem ogranicza jakość dostarczonych dowodów do porównań pośrednich, jednocześnie terapia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem została włączona do finansowania od stycznia 2019 r., podobnie finansowany jest rytuksymab (i leki będące jego odpowiednikami). Wobec powyższego terapia skojarzona Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem może być kolejną opcją terapeutyczną dla ściśle określonej populacji pacjentów.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku Rekomendacja nr 23/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”; w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia populacji obecnie leczonej w programie lekowym B. 92 „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” u pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z wczesnym nawrotem choroby (do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia), po I. linii leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20, w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną lub 	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ibrutinibu we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> • z opornością na chemioimmunoterapię, niezależnie od linii leczenia. <p>Wnioskowane wskazanie jest węższe w stosunku do wskazania zarejestrowanego, które, zgodnie z ChPL Imbruvica, obejmuje wszystkich chorych z CLL po co najmniej jednej linii leczenia.</p> <p>Pochodzą z jednego badania randomizowanego RESONATE i badania obserwacyjnego Osterborg 2016.</p> <p>Ibrutinib jest terapią przełomową i powszechnie akceptowaną w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej.</p>	
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 156/2017, 157/2017, 158/2017, 159/2017, 160/2017, 161/2017, 162/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja nr 89/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Venclyxto (wenetoklaks), w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutinibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowolająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, • Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, • Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg <p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za niezasadne.</p> <p>W ramach przedstawionych analiz wnioskodawca nie przedstawił żadnej pełnotekstowej publikacji odnoszącej się</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		do jedynego prospektywnego badania odnoszącego się do skuteczności wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Badanie jeszcze nie zostało ukończone, a przewidywana data opublikowania końcowych danych to grudzień 2018 r.
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 85/2017 i 86/2017, z dnia 18 grudnia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja nr 51/2017 z dnia 18 sierpnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu Zydelig (idelalazyb), tabl. powł., 100 mg, 60 tabl., EAN 5391507141194 oraz tabl. powł., 150 mg; 60 tabl.; EAN 5391507141200 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalazybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Białaczka limfocytowa u pacjentów z delecją 17p i/lub mutacja TP53 wiąże się z wybitnie niekorzystnym rokowaniem. W tej grupie chorych Zydelig w skojarzeniu z rytuksymabem, wydłużył PFS i OS oraz poprawił QALY, ale jedynie w porównaniu z monoterapią rytuksymabem.</p> <p>Zgodnie z komunikatem FDA, Zydelig, w populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacja TP53, charakteryzuje się częstymi działaniami niepożądanymi.</p> <p>Koszt terapii wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej czego nie koryguje zaproponowany instrument podziału ryzyka.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zydelig, idelalazyb, tabl. powł., 100 mg; 60 tabl.; • Zydelig, idelalazyb, tabl. powł., 150 mg; 60 tabl.; <p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalazybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania idelalazybu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, u których przynajmniej jedna linia leczenia zakończyła się niepowodzeniem.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 156/2019 z dnia 19 czerwca 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje zawężenie populacji w drugiej linii leczenia do chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53. Szczegółowa analiza dowodów naukowych przeprowadzona przez AOTMiT wskazuje, zdaniem</p>	<p>=</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Rady, na zasadność zweryfikowania wcześniejszego stanowiska i rekomendowania stosowania ibrutinibu w drugiej linii leczenia chorych na białaczkę limfocytową, bez proponowanych ograniczeń.</p> <p>Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Finansowanie leku wymagałoby ponownej analizy ekonomicznej w populacji z delecją 17p i/lub mutacją w genie YP53 oraz bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 i wprowadzenia bardziej efektywnego instrumentu dzielenia ryzyka, w porównaniu do propozycji wnioskodawcy.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 roku</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody na skuteczność leku w tym wskazaniu są bardzo niepewne, na co zwracają uwagę m.in. zagraniczne agencje HTA.</p> <p>Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, brak bezpośrednich porównań z terapiami stosowanymi w Polsce w leczeniu PBL oraz znacznie wyższe koszty w porównaniu z terapiami obecnie stosowanymi (przekraczające znacznie próg ustawowy dla ICUR) lek Imbruvica (ibrutinib) nie powinien na obecnym etapie jego rozwoju być finansowany ze środków publicznych.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Imbruvica (ibrutinib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137 z kategorią dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uznaje za niezasadne finansowanie ibrutinibu ze środków publicznych.</p> <p>Złożony wniosek dotyczy pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową niezależnie od ich genotypu. Zasadne byłoby rozważenie ograniczenia wnioskowanej populacji docelowej do pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 206/2015 z dnia 28</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadną dalszą</p>	<p>=</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
września 2015 roku	refundację w katalogu chemioterapii leku MabThera (rituximabum) we wskazaniach określonych kodami ICD-10, w tym C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa.	

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

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla ibrutinibu w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 23 lutego 2022 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. 36. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutinibu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną terapią	Ibrutinib (Imbruvica®) w monoterapii jest rekomendowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię.
SMC 2017 SMC 2016	oporna lub nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych, u których nie można zastosować leczenia opartego na fludarabinie przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną terapią	SMC rekomenduje stosowanie ibrutinibu w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych.
AWMSG 2016	przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną	Rekomendacja AWMSG została zastąpiona wytycznymi NICE Z 2017 r. (rekomendacja NICE 2017; patrz

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	terapią	wyżej).
NCPE 2015	przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną terapią	Ibrutinib (Imbruvica®) w monoterapii nie jest rekomendowany ze względu na brak opłacalności kosztowej. HSE zatwierdził refundację ibrutinibu po negocjacjach cenowych.
HAS 2015 HAS 2020	przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną terapią	HAS rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych leku ibrutinib (Imbruvica®) HAS rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych ibrutinibu (Imbruvica®) w postaci tabletek.
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA 2015 G-BA 2016	przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną terapią	Ibrutinib został zatwierdzony w analizowanym wskazaniu.
IQWiG 2016	oporna lub nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa	IQWiG uznało, że nie dowiedziono dodatkowej korzyści dla ibrutinibu w porównaniu z komparatorami na podstawie dostępnych danych.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2015 PBAC 2016 PBAC 2020	oporna lub nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa przewlekła białaczka limfocytowa u chorych z nawrotem lub opornością po co najmniej jednej wcześniejszej terapii, którzy nie kwalifikują się do leczenia/ ponownego leczenia analogiem puryn	PBAC nie rekomenduje refundacji ibrutinibu (Imbruvica®) m. in. ze względu na niepewną opłacalność. PBAC rekomenduje umieszczenie ibrutinibu (Imbruvica®) na liście leków refundowanych. PBAC rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych ibrutinibu (Imbruvica®) w postaci tabletek.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 20 kwietnia 2022 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:

- ibrutinib (B.92. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem),

- obinutuzumab (B.79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem),
- wenetoklaks (B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem).

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:

- a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań:
 - jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,
 - jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,
 - aktywne, ciężkie zakażenia,
 - stan silnie obniżonej odporności,
 - nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,
 - aktywne zapalenie wątroby typu B

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)

- c) 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 7.2.

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

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:

- a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań:
 - jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,
 - jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,
 - aktywne, ciężkie zakażenia,
 - stan silnie obniżonej odporności,
 - nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,
 - aktywne zapalenie wątroby typu B

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),

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

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z ChPL.

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (patrz rozdz. 2.1.7) w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej w pierwszej kolejności, poza **ibrutinibem**, zalecają:

- akalabrutynib,
- wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem,
- wenetoklaks w monoterapii,
- idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem.

Spśród wymienionych opcji terapeutycznych jedynie wenetoklaks, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu, jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wenetoklaks w monoterapii jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutinibem (Obwieszczenia MZ). Wskazanie refundacyjne dla wenetoklaksu w monoterapii nie pokrywa się więc z analizowanym wskazaniem. W związku z powyższym, akalabrutynib, wenetoklaks w monoterapii oraz idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem **nie stanowią komparatora dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych**.

Schemat stanowiący połączenie wenetoklaksu z rytuksymabem zgodnie z programem lekowym B. 103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1), może być stosowany u dorosłych chorych leczonych uprzednio co najmniej jedną linią terapii, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), a więc w populacji zbliżonej do wnioskowanej. **Mając powyższe na uwadze, wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem stanowi komparator dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych**.

U chorych z przewlekłą białaczką limfocytową dopuszcza się stosowanie również chemioimmunoterapii (np. bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem, rytuksymab w połączeniu z dużymi dawkami metyloprednizolonu). Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHIT i PALG-CLL 2021) oraz wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020) immunochemioterapia może być zastosowana wyłącznie, jeśli nie są dostępne inne, nowe opcje leczenia. Ponadto, najnowsze europejskie wytyczne praktyki klinicznej (ESMO 2020) nie uwzględniają stosowania schematu HDMP+R w leczeniu CLL. Schematy stanowiące połączenie chemioterapii z immunoterapią stanowią opcje terapeutyczne o niższej skuteczności niż nowoczesne terapie celowane. W badaniu klinicznym MUARNO (Kater 2020) wykazano wyższą skuteczność wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem w porównaniu

z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych, chemioimmunoterapia nie będzie zastępowana przez analizowaną interwencję, biorąc pod uwagę możliwość stosowania w warunkach polskich nowoczesnej i finansowanej ze środków publicznych terapii wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem. W związku z powyższym, **nie uwzględniono chemioimmunoterapii jako komparatora dla ibrutinibu w analizowanym wskazaniu.**

Podsumowując, biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, aktualnie refundowane produkty lecznicze oraz wskazania do ich stosowania, **jako komparator dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych wybrano wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem.**

W kolejnych rozdziałach przedstawiono charakterystykę wenetoklaksu i rytuksymabu.

4.2 Charakterystyka wenetoklaksu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wenetoklaksu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla produktu Venclyxto® (Venclyxto ChPL).

Tab. 37. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - wenetoklaks.

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</p>	<p>Venclyxto®, tabletki powlekane, 10 mg, 50 mg, 100 mg. Produkt Venclyxto® dostępny jest w następujących opakowaniach:</p> <p><u>10 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 tabl. powl., 08054083013732, Rpz, nr EU: EU/1/16/1138/001; • 14 tabl. powl., 08054083013688, Rpz, nr EU: EU/1/16/1138/002; <p><u>50 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 tabl. powl., 08054083013725, Rpz, nr EU: EU/1/16/1138/003; • 7 tabl. powl., 08054083013718, Rpz, nr EU: EU/1/16/1138/004; <p><u>100 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 tabl. powl., 08054083013695, Rpz, nr EU: EU/1/16/1138/005; • 14 tabl. powl., 08054083013701, Rpz, nr EU: EU/1/16/1138/006; • 112 tabl. powl., 08054083013916, Rpz, nr EU: EU/1/16/1138/007.
<p>Kod ATC i nazwa grupy</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>wenetoklaks</p>
<p>Wskazanie dotyczące odpornej/nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej</p>	<p>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.</p> <p>Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu CLL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub • u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia,

	jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.
Dawkowanie	<p>Leczenie wenetoklaksem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. U pacjentów leczonych wenetoklaksem może pojawić się zespół rozpadu guza (TLS, ang. <i>tumor lysis syndrome</i>). Aby zapobiegać i zmniejszać ryzyko wystąpienia TLS, należy postępować zgodnie z informacjami zawartymi w tym punkcie, w tym dotyczącymi oceny ryzyka, środków profilaktycznych, schematu miareczkowania dawki, monitorowania laboratoryjnego i interakcji z lekami.</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u></p> <p><u>Schemat miareczkowania dawki</u></p> <p>Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg, jak to pokazano w Tab. 38.</p> <p>5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki ma na celu stopniowe zmniejszanie masy guza (ang. <i>debulking</i>) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p><u>Dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem po zakończeniu miareczkowania dawki</u></p> <p>Zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę.</p> <p>Należy rozpocząć podawanie rytuksymabu, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania dawki i przyjmował wenetoklaks w zalecanej dawce dobowej 400 mg przez 7 dni.</p> <p>Wenetoklaks jest przyjmowany przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu.</p> <p>Na podstawie danych z badania klinicznego przedstawionych w ChPL po schemacie miareczkowania dawki przez 5 tygodni należy rozpocząć podawanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² w pierwszym cyklu oraz 500 mg/m² w cyklach drugim do szóstego. Każdy cykl trwał 28 dni.</p> <p>Szczegółowe dane dotyczące zapobiegania wystąpieniu zespołu rozpadu guza, modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia zespołu rozpadu guza i innych objawów toksyczności przedstawiono w ChPL (Venclyxto ChPL).</p>
Droga podania	<p>Produkt Venclyxto tabletki powlekane przeznaczony jest do podawania doustnego. Należy poinformować pacjentów, aby potykali tabletki w całości popijając wodą, codziennie o mniej więcej tej samej porze. Tabletki należy przyjmować podczas posiłku, aby uniknąć ryzyka braku skuteczności. Tabletek nie należy rozgryzać, kruszyć lub łamać przed połknięciem.</p> <p>W trakcie fazy miareczkowania dawki, wenetoklaks należy przyjmować rano, aby ułatwić wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych.</p> <p>Podczas leczenia wenetoklaksem należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilskich (gorzkich) i karamboli (oskoman polspolity) oraz ich przetworów.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. <i>B-cell lymphoma 2</i>). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL i AML, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (MOMP, ang. mitochondrial outer membrane permeabilization,), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w</p>

	komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.
--	---

Tab. 38. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.

Tydzień	Dawka dobową wenetoklaksu
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5.	400 mg

4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wenetoklaksu.

Tab. 39. Status rejestracyjny wenetoklaksu

Pozwolenie dopuszczenie obrotu	na do	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 września 2018 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/16/1138/001-7.
Zarejestrowane wskazania stosowania	do	Produkt Venclyxto w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu CLL: <ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub • u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Produkt Venclyxto w skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.
Status leku sierocego		status leku sierocego we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z komórek B (Venclyxto Orphan)
Warunki dopuszczenia do obrotu		okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

4.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

U pacjentów z CLL jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki.

U wszystkich pacjentów jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny.

4.2.3 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum dla wenetoklaksu. Pacjenci, u których doszło do przedawkowania powinni być dokładnie monitorowani i należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. W fazie miareczkowania dawki, należy przerwać leczenie i dokładnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe TLS (gorączka, dreszcze, nudności, wymioty, splątanie, duszność, drgawki, nieregularny rytm pracy serca, ciemny lub mętny mocz, nietypowe zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, ból i powiększenie obwodu brzucha) oraz inne działania toksyczne. Biorąc pod uwagę dużą objętość dystrybucji wenetoklaksu oraz duży stopień wiązania z białkami, nie należy oczekiwać, aby można było istotnie usunąć wenetoklaks z organizmu stosując dializę.

4.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Podsumowanie ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Venclyxto oparte jest na danych uzyskanych w badaniach klinicznych od 758 pacjentów z CLL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem lub w monoterapii. Analizą bezpieczeństwa stosowania objęto pacjentów z dwóch badań III fazy (CLL14 i MURANO), dwóch badań II fazy (M13-982 i M14-032) i jednego badania I fazy (M12-175). Badanie CLL14 było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 212 pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL i chorobami współistniejącymi otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem. MURANO było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 194 wcześniej leczonych pacjentów z CLL otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniach fazy II i I uczestniczyło 352 wcześniej leczonych pacjentów z CLL, w tym 212 pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p i 146 pacjentów, u których nie było skuteczne leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w badaniach leczenia skojarzonego z obinutuzumabem lub rytuksymabem były neutropenia, biegunka i zakażenie górnych dróg oddechowych.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem były zapalenie płuc, posocznica, gorączka neutropeniczna i TLS.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona 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 < 1000), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu Venclxyto w skojarzeniu z obinutuzumabem, rytuksymabem lub w monoterapii u pacjentów z CLL zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 40. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z CLL leczonych wenetoklaksem.

Układ/narząd	Częstość występowania	Wszystkie stopnie*	Stopień $\geq 3^*$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych	
	Często	posocznica, zakażenie dróg moczowych-	posocznica, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	neutropenia, niedokrwistość, limfopenia	neutropenia, niedokrwistość
	Często	gorączka neutropeniczna	gorączka neutropeniczna, limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	hiperkaliemia, hiperfosfatemia, hipokalcemia	
	Często	zespół rozpadu guza, hiperurykemia	zespół rozpadu guza, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, hipokalcemia, hiperurykemia
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, zaparcia	
	Często		biegunka, wymioty, nudności
	Niezbyt często		zaparcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	uczucie zmęczenia	
	Często		uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
	Niezbyt często		zwiększenie stężenia

Układ/narząd	Częstość występowania	Wszystkie stopnie*	Stopień $\geq 3^*$
			kreatyniny we krwi

*zgłoszona wyłącznie największa częstość występowania obserwowana w badaniach klinicznych (na podstawie badań CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 i M12-175).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem podczas rozpoczynania leczenia wenetoklaksem.

W otwartym randomizowanym badaniu III fazy (MURANO) odsetek występowania TLS wyniósł 3% (6/194) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem. Po włączeniu do badania 77/389 pacjentów w protokole wprowadzono poprawki uwzględniające aktualne postępowanie profilaktyczne i monitorowanie TLS opisane w części Dawkowanie (patrz punkt 4.2). We wszystkich przypadkach TLS wystąpił w fazie miareczkowania dawki wenetoklaksu i ustąpił w ciągu dwóch dni. Wszystkich sześciu pacjentów zakończyło fazę miareczkowania dawki i osiągnęło zalecaną dawkę dobową 400 mg wenetoklaksu. Klinicznego TLS nie zaobserwowano u pacjentów, u których zastosowano aktualny schemat miareczkowania dawki trwający 5 tygodni, profilaktykę TLS i monitorowanie pacjentów (patrz punkt 4.2). Odsetki nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia ≥ 3 będących cechami TLS to hiperkaliemia 1%, hiperfosfatemia 1% i hiperurykemia 1%.

Podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano TLS, w tym przypadki zgonów, po podaniu pojedynczej dawki wenetoklaksu wynoszącej 20 mg.

Neutropenia i zakażenia

Neutropenia stanowi zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem wenetoklaksem.

W badaniu MURANO neutropenia (wszystkie stopnie) była zgłaszana u 61% pacjentów w ramieniu wenetoklaks + rytuksymab. U 43% pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem nastąpiło czasowe przerwanie dawkowania, a 3% pacjentów zaprzestało leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii. Neutropenia stopnia 3. była zgłaszana u 32% pacjentów, a neutropenia stopnia 4. u 26% pacjentów. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia 3. lub 4. wynosiła 8 dni (zakres: 1 do 712 dni). W związku ze stosowaniem leczenia wenetoklaksem z rytuksymabem gorączka neutropeniczna była zgłaszana u 4% pacjentów, zakażenia stopnia ≥ 3 . u 18% i ciężkie zakażenia u 21% pacjentów.

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 dla produktu MabThera® (MabThera ChPL).

Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - rytuksymab.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	<p>MabThera®, 100 mg/500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>Produkt MabThera® dostępny jest w następujących opakowaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 fiol. 10 ml, 05909990418817, Rpz, nr EU: EU/1/98/067/001; • 1 fiol. po 50 ml, 05909990418824, Rpz, nr EU: EU/1/98/067/002. <p>Dostępne są również opakowania zawierające roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 120 mg, 1 fiol. 11,7 ml i 1 fiol. 13,4 ml, nierefundowane w Polsce.</p>
Kod ATC i nazwa grupy	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01X C02.</p>
Substancja czynna	<p>rytuksymab</p>
Wskazanie dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej	<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.*</p>
Dawkowanie	<p>Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p> <p><u>Premedykacja i leki profilaktyczne</u></p> <p>Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).</p> <p>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> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u></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^2 powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.</p>
Droga podania	<p>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.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<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 $> 95\%$ przypadków wszystkich chłoniaków niezłośliwych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na</p>

	<p>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 cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność 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>
--	--

*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.

4.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny rytuksymabu.

Tab. 42. Status rejestracyjny rytuksymabu.

Pozwolenie dopuszczenie obrotu	na do	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/98/067/001-4.
Zarejestrowane wskazania stosowania	do	<p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach: <u>Chłoniaki nieziarnicze (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 ≥ 6 miesięcy do < 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (DLBCL, ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>), chłoniakiem Burkitta (BL, ang. <i>Burkitt lymphoma</i>)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałymi komórkami B) (BAL, ang. <i>mature B-cell acute leukaemia</i>) lub</p>

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

bd - brak danych

4.3.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynne, ciężkie zakażenia.

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

4.3.3 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/m²). 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 ertyksymabu i zakończonej zgonem niewydolności oddechowej po dawce 2 g ertyksymabu.

4.3.4 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 wieloogniskową (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. 43. 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*		ciężkie infekcje wirusowe		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +pancytopenia, +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	Niezbýt 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, wzmożony 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) ^{^^}	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe tkanki łącznej		wzmoczone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek ^{**}	
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 ^{**}	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: *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

miesiące 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.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA ang. *U.S. Food and Drug Administration*) 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 (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 (DFS, ang. *disease-free survival*; 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,
- przeżycie całkowite,
- 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,
- 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 przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

Ibrutynib (Imbruvica®), zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”, 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:

- d) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- e) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań:
 - jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,
 - jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,
 - aktywne, ciężkie zakażenia,
 - stan silnie obniżonej odporności,
 - nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,
 - aktywne zapalenie wątroby typu B

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)

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

W związku z powyższym, wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutynibu w monoterapii w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na

leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL.

Szczegółowe porównanie aktualnych zapisów programu lekowego B.92. z wnioskowanymi zapisami programu przedstawiono w rozdz. 2.2.

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

Tab. 44. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię
Interwencja (I)	ibrutinib w monoterapii
Komparator ©	wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),• odpowiedź na leczenie. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne,• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Aneks

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header text]		
[Redacted cell 1]	[Redacted cell 2]	[Redacted cell 3]
[Redacted text block]		
[Redacted cell 1]	[Redacted cell 2]	[Redacted cell 3]

			 
--	--	--	--

7.3 Refundowane technologie medyczne

Tab. 46 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
Katalog B. Leki dostępne w ramach programu lekowego								
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	258,26	271,17	271,17	bezpłatny	0
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	112 szt.	08054083013916	20660,83	21693,87	21693,87	bezpłatny	0
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	14 szt.	08054083013701	2582,60	2711,73	2711,73	bezpłatny	0
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	7 szt.	08054083013695	1291,30	1355,87	1355,87	bezpłatny	0
	Venclyxto, tabl. powl., 50 mg	7 szt.	08054083013718	645,66	677,94	677,93	bezpłatny	0
Katalog C. Leki dostępne w ramach chemioterapii								
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1566,00	1644,30	1644,30	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 Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	391,50	411,08	411,08	bezpłatny	0
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	2484,00	2608,20	1644,30	bezpłatny	0
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	621,00	652,05	411,08	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	838,08	879,98	879,98	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	209,52	220,00	220,00	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
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	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

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
	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	170,64	179,17	179,17	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
	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

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
	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	102,06	107,16	107,16	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	79,36	83,33	83,33	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
	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

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
	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
Cyclophosphamidu m	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
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	84,24	88,45	88,45	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
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	168,48	176,90	176,90	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	11,58	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
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
	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

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
	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 Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0
	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
Doxorubicinum	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
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75	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
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	24,84	26,08	26,08	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
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
	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

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
	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, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05415062342206	658,45	691,37	691,37	bezpłatny	0
	Zavedos, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05415062342190	352,87	370,51	345,69	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
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	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
	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
	Metotretksat 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	1087,51	bezpłatny	0
	Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05996537002158	2878,52	3022,45	2718,77	bezpłatny	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	2444,04	2566,24	1087,51	bezpłatny	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	6111,72	6417,31	2718,77	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
	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	415,25	436,01	436,01	bezpłatny	0

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

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
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 (██████████).	13
Rys. 2. Markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej (██████████).	17
Rys. 3. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na białaczkę limfocytową w Polsce (KRN).	27
Rys. 4. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na białaczkę limfocytową w Polsce (KRN).	27
Rys. 5. Wiek chorych w momencie diagnozy CLL (na podstawie NCI SEER).	29
Rys. 6. Procent nowych zgonów z powodu CLL w zależności od wieku (na podstawie NCIE SEER).	30
Rys. 7. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 na podstawie danych NFZ (AWA Imbruvica CLL 2019) oraz w latach 2019-2024 (dane ekstrapolowane).	31
Rys. 8. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zachorowań w latach 2020-2024 w Polsce.	33
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.	35
Rys. 11. Trendy umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.	36
Rys. 12. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych z 2021 r. dotyczące leczenia nawrotowej/opornej CLL (PTHiT i PALG-CLL 2021).	45
Rys. 13. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) dotyczące leczenia nawrotowej/opornej CLL (PTOK 2020).	51
Rys. 14. Algorytm leczenia nawrotowej postaci CLL (ESMO 2020).	53

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	7
Tab. 2. Klasyfikacja ICD-10 białaczki limfatycznej ([REDACTED]).....	10
Tab. 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL ([REDACTED]).....	14
Tab. 4. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta ([REDACTED]).....	15
Tab. 5. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia ([REDACTED]).....	15
Tab. 6. Hierarchia Döhnera ([REDACTED]).....	18
Tab. 7. Markery prognostyczne zalecane przez PTHiT i PALG-CLL w ramach badań klinicznych i w codziennej praktyce klinicznej ([REDACTED]).....	20
Tab. 8 Markery prognostyczne zalecane przez iwCLL ([REDACTED]).....	21
Tab. 9. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzane u chorych z rozpoznaniem CLL ([REDACTED]).....	22
Tab. 10. Czynniki wysokiego ryzyka przewlekłej białaczki limfocytowej, częstość ich występowania i mediana czasu przeżycia chorych (Raport Biała Księga 2017).	25
Tab. 11. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD - 10: C91.1 według danych NFZ (AWA Imbruvica CLL 2019).	30
Tab. 12. Liczba zachorowań i liczba zgonów na białaczki limfatyczne w latach 1999-2019 w Polsce (KRN).	32
Tab. 13. Obciążenie CLL w Polsce w 2019 r. - DALY, YLD, YLL (liczba/współczynnik na 100 000 osób) (IHME 2019).	38
Tab. 14. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PTOK 2020).....	39
Tab. 15. Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS (PTHiT i PALG-CLL 2021)...	41
Tab. 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	47
Tab. 17. Wybrane schematy stosowane w leczeniu CLL (PTOK 2020).	49
Tab. 18. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (NCCN 2022).	54
Tab. 19. Porównanie aktualnych zapisów programu lekowego B.92. z wnioskowanymi zapisami programu.	58
Tab. 20. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2020 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata.	60
Tab. 21. Oszacowania odsetka chorych z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w oparciu o dane z AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Imbruvica CLL 2016) za okres 2012-2015.	61
Tab. 22. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach.	61
Tab. 23. Odsetek chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach II linii leczenia na podstawie badania Mato 2016.	61

Tab. 24. Odsetek chorych z delecją 17p z badania MURANO.	62
Tab. 25. Oszacowanie odsetka chorych bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53na podstawie badaniu MURANO i badania Zenz 2010.	62
Tab. 26. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	62
Tab. 27. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	64
Tab. 28. Modyfikacje dawki produktu leczniczego Imbruvica w przypadku wystąpienia toksyczności.	65
Tab. 29. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	66
Tab. 30. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi.	67
Tab. 31. Wnioskowany sposób finansowania.	70
.....	70
.....	74
.....	74
Tab. 35. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej.	76
Tab. 36. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutynibu w analizowanym wskazaniu.	89
Tab. 37. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - wenetoklaks.	95
Tab. 38. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.	97
Tab. 39. Status rejestracyjny wenetoklaksu	97
Tab. 40. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z CLL leczonych wenetoklaksem. .	99
Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - rytuksymab.	101
Tab. 42. Status rejestracyjny rytuksymabu.	102
Tab. 43. 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.	106
Tab. 44. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	117
.....	121
Tab. 46 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) (Obwieszczenie MZ).	124

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AWA Imbruvica CLL 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- AWA Imbruvica CLL 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_a_wa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- AWA Imbruvica CLL 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/173/AWA/2022_01_28_OT_AWA_OT.4231.59.2021_Imbruvica_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- AWMSG 2016** All Wales Medicines Strategy Group. Ibrutinib (Imbruvica). <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/ibrutinib-imbruvica2/> [dostęp: 23.02.2022 r.]
- 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.
- Cuneo 2009** Cuneo A, Cavazzini F, Ciccone M. Molecular cytogenetic lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Meeting Reports*. 2009;3(3):86-90.
- D'Arena 2013** D'Arena G, Guariglia R, La Rocca F, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical & developmental immunology*; 2013:730131.
- Döhner 2000** Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343:1910-6.
- ESMO 2020** 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, *Annals of Oncology*, 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia> [dostęp: 13.04.2022 r.]
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp: 06.04.2022 r.]
- G-BA 2015** Gemeinsamer Bundesausschuss. Ibrutinib (Imbruvica®). <https://www.g-ba.de/beschluesse/2229/> [dostęp: 23.02.2022 r.]
- G-BA 2016** Gemeinsamer Bundesausschuss. Ibrutinib (Imbruvica®). <https://www.g-ba.de/beschluesse/2652/> [dostęp: 23.02.2022 r.]
- Gaidano 2012** Gaidano G., Foa R., Della-Favera R., Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia, *The Journal of Clinical Investigators*, 2012, 122, 10,
-

	3432-3438.
GLOBOCAN 2020	World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Leukemia. https://gco.iarc.fr/today/home [dostęp: 17.02.2022 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 [dostęp: 23.02.2022 r.]
HAS 2020	Haute Autorité de Santé (HAS). Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165709/fr/imbruvica-ibrutinib [dostęp: 22.02.2022 r.]
Hodgson 2011	Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia, and autoimmunity: a systematic review. <i>Haematologica</i> . 2011;96(5):752-761.
Imbruvica ChPL	Imbruvica®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.02.2022 r.]
IHME 2019	Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). http://www.healthdata.org/gbd [dostęp: 17.02.2022 r.]
Imbruvica Orphan	Orphanet. Imbruvica® (ibrutinib). https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=368004 [dostęp: 13.04.2022 r.]
IQWiG 2016	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A16-04] Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.iqwig.de/projekte/a16-04.html [dostęp: 23.02.2022 r.]
Kater 2020	Kater A. P., Wu J. Q., et al., Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2020, 38(34), 4042-4054.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 13.04.2022 r.]
Liso 2009	Liso V, Rizzi R. The impact of diagnosis on the therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia. <i>Hematology Meeting Reports</i> . 2009;3(3):93-96.
MabThera ChPL	MabThera® (rytuksymab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.04.2022 r.]
MabThera Orphan	Orphanet. MabThera (rytuksymab). https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=51854 [dostęp: 06.12.2020 r.]
Mato 2016	Mato A., et al., Real-world clinical experience in the Connect® chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres. <i>Br J Haematol</i> , 2016, 175(5):892-903.
MURANO	Seymour J. F., et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>New England journal of medicine</i> 2018; 378(12):1107-1120.
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2022 - January 18, 2022. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478 [dostęp: 22.02.2022 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

	[dostęp: 13.04.2022 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: 17.02.2022 r.]
NCPE 2015	National Centre for Pharmacoeconomics. Ibrutinib (Imbruvica®) for CLL. https://www.ncpe.ie/news/ibrutinib-imbruvica/ [dostęp: 23.02.2022 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: 23.02.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r [dostęp: 29.04.2022 r.]
Orphanet CLL	Orphanet. Przewlekła białaczka limfocytarna B-komórkowa (B-CLL). https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=67038 [dostęp: 13.04.2022 r.]
PBAC 2015	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/ibrutinib-psd-july-2015.pdf [dostęp: 23.02.2022 r.]
PBAC 2016	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/ibrutinib-cll-sll-psd-november-2016.pdf [dostęp: 23.02.2022 r.]
PBAC 2020	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/ibrutinib-psd-nov-2020.pdf [dostęp: 23.02.2022 r.]
PTHIT i PALG-CLL 2021	Hus I. et al., Diagnostic, and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Hematol Clin Pract. 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
PTOK 2020	Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp: 17.02.2022 r.]
Raport Księga 2017	Biała Jaśkowiak K., Golicki D., Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Warszawa, 2017. https://hematoonkologia.pl/upload/Raport-Biala-Ksiega-PBL.pdf [dostęp: 17.04.2022 r.]
RESONATE	Byrd J. C., et al., Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med, 2014, 371(3): 213-223.
Rozporządzenie MZ 2021	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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, 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. Ibrutinib (Imbruvica®) CLL. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-ctl-fullsubmission-115116/> [dostęp: 23.02.2022 r.]
- SMC 2017** Scottish Medicines Consortium. Ibrutinib (Imbruvica®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-resubmission-115116/> [dostęp: 23.02.2022 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
- Venclyxto ChPL** Venclyxto® (wenetoklaks). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.02.2022 r.]
- Venclyxto Orphan** Orphanet. Venclyxto (wenetoklaks). https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=478676 [dostęp: 18.02.2022 r.]
- 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: 13.04.2022 r.]
- WHO DALY** World Health Organization. Disability-adjusted life years (DALYs). <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/indicator-details/158> [dostęp: 17.04.2022r.]
- 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.
-