

Ibrutynib (Imbruvica[®]) w połączeniu
z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych
chorych z nieleczoną wcześniej
przewlekłą białaczką limfocytową

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[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 [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Klasyfikacja	11
2.1.2 Etiologia i patogenezę	12
2.1.3 Rozpoznawanie	13
2.1.3.1 Ocena stopnia zaawansowania CLL (rokowania)	16
2.1.3.2 Diagnostyka molekularna i cytogenetyczna	17
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	23
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	29
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	40
2.1.6.1 Leczenie pierwszej linii	42
2.1.6.2 Leczenie choroby odpornej i nawrotowej	45
2.1.6.3 Leczenie wspomagające	48
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	48
2.2 Wybór populacji docelowej	61
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	61
3 Interwencja	64
3.1 Charakterystyka interwencji	64
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	66
3.1.2 Przeciwwskazania	67
3.1.3 Przedawkowanie	67
3.1.4 Działania niepożądane	67
3.2 Status refundacyjny w Polsce	71
3.2.1 Warunki refundacji dla ibrutinibu	71
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	74
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	76
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	91
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	93
4 Komparatory	95
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	95

4.2	Charakterystyka fludarabiny	97
4.2.1	Status rejestracyjny komparatora	99
4.2.2	Przeciwwskazania	99
4.2.3	Przedawkowanie	100
4.2.4	Działania niepożądane	100
4.3	Charakterystyka cyklofosfamidu	104
4.3.1	Status rejestracyjny	105
4.3.2	Przeciwwskazania	106
4.3.3	Przedawkowanie	106
4.3.4	Działania niepożądane	106
4.4	Charakterystyka rytuksymabu	110
4.4.1	Status rejestracyjny komparatora	112
4.4.2	Przeciwwskazania	113
4.4.3	Przedawkowanie	113
4.4.4	Działania niepożądane	114
4.5	Charakterystyka bendamustyny	122
4.5.1	Status rejestracyjny komparatora	123
4.5.2	Przeciwwskazania	124
4.5.3	Przedawkowanie	124
4.5.4	Działania niepożądane	124
4.6	Charakterystyka chlorambucylu	129
4.6.1	Status rejestracyjny komparatora	130
4.6.2	Przeciwwskazania	130
4.6.3	Przedawkowanie	130
4.6.4	Działania niepożądane	131
4.7	Charakterystyka obinutuzumabu	132
4.7.1	Status rejestracyjny komparatora	135
4.7.2	Przeciwwskazania	135
4.7.3	Przedawkowanie	135
4.7.4	Działania niepożądane	136
4.8	Charakterystyka wenetoklaksu	139
4.8.1	Status rejestracyjny komparatora	141
4.8.2	Przeciwwskazania	142
4.8.3	Przedawkowanie	142
4.8.4	Działania niepożądane	142
5	Efekty zdrowotne	146
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	147

6	Podsumowanie	148
7	Aneks	149
7.1	Program lekowy B.79: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1) 149	
7.2	Refundowane technologie medyczne	152
	Spis rysunków	161
	Spis tabel	162
	Bibliografia	165

Wykaz skrótów i akronimów

allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
B	bendamustyna
BCR	receptor limfocyту B (ang. <i>B-cell receptor</i>)
BR	bendamustyna, rytuksymab
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
C+G	chlorambucyl + obinutuzumab
CCR	kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab
CHB	cena hurtowa brutto
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FCR	fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
Hb	hemoglobina
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
I+V	ibrutynib + wenetoklaks
IBR	ibrutynib
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
MRD	ocena minimalnej choroby resztkowej (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OBI	obinutuzumab
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</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>)
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
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
R	rytuksymab
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SLL	chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
V+G	wenetoklaks + obinutuzumab
WEN	wenetoklaks
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</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 (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL; 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 (ang. *World Health Organization*, WHO) 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).

Ibrutinib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV;
- w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie dotyczące stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na możliwość stosowania wielu opcji terapeutycznych we wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczce 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 komparatory dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych wybrano następujące schematy:

- fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR),
- bendamustyna + rytuksymab (BR),

- chlorambucyl + obinutuzumab (C+G),
- wenetoklaks + obinutuzumab (V+G).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (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 wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia, CLL</i>)
Interwencja (I)	ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem (I+V)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR), • bendamustyna + rytuksymab (BR), • chlorambucyl + obinutuzumab (C+G), • wenetoklaks + obinutuzumab (V+G),
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <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>), • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i>), • całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. <i>complete response rate</i>), • ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. <i>minimal residual disease</i>). <p>Ocena bezpieczeństwa*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na stopień, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • hematologiczne zdarzenia niepożądane, • niehematologiczne zdarzenia niepożądane, • zgony.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

*w zakresie oceny bezpieczeństwa włączono badania, w których opisano wyniki w zakresie częstości występowania jeden co najmniej z wymienionych kategorii zdarzeń niepożądanych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*). 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 ORPAHENT 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
C91.3	Białaczka promielocytowa z komórek B

Kod ICD- 10	Rozpoznanie
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 patogeneza

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 antygeny 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).

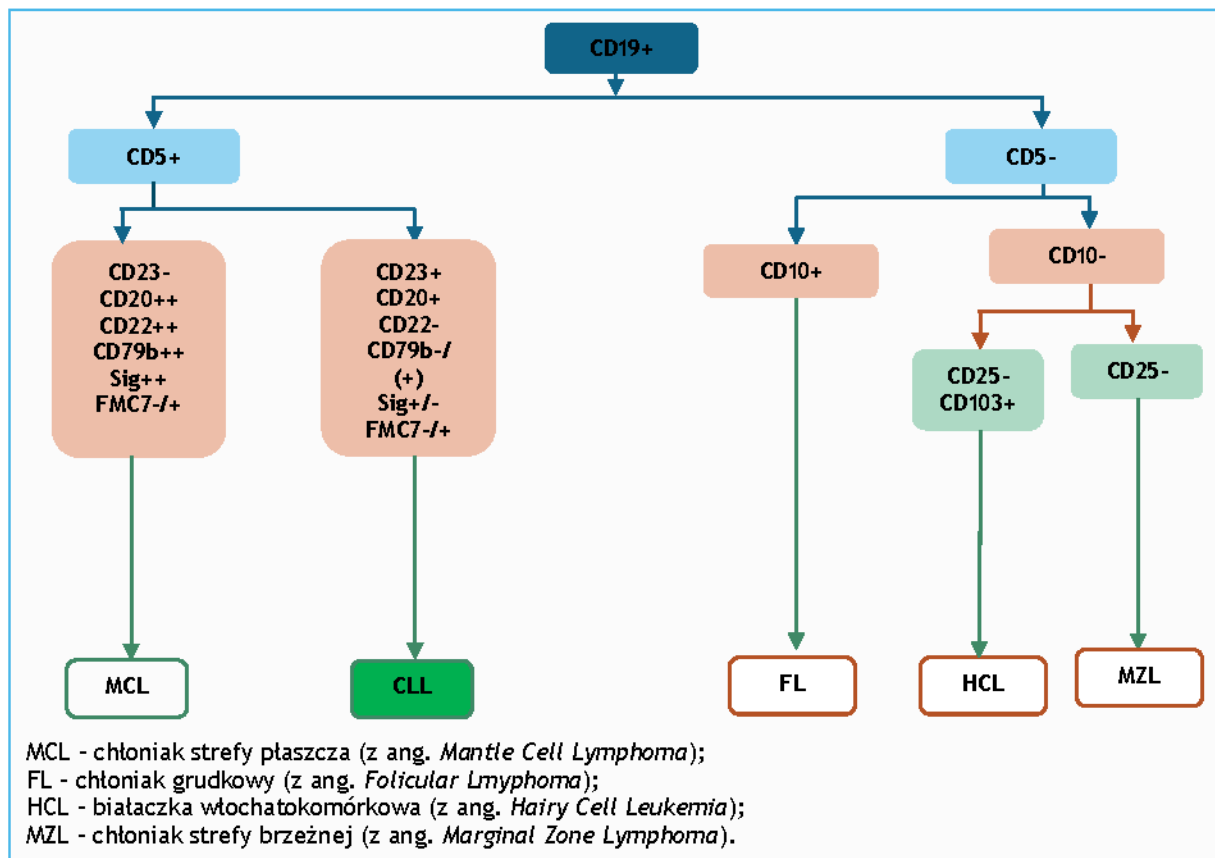
W diagnostyce CLL bierze się pod uwagę wyniki morfologii krwi obwodowej, biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku, immunofenotypowe krwi lub szpiku oraz badań cytogenetycznych i molekularnych. Głównym kryterium rozpoznania CLL jest obecność stwierdzenie limfocytozy w krwi obwodowej. W celu postawienia 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 (stoper III lub IV) (██████████).

W codziennej praktyce klinicznej zarówno klasyfikacja Raii 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).

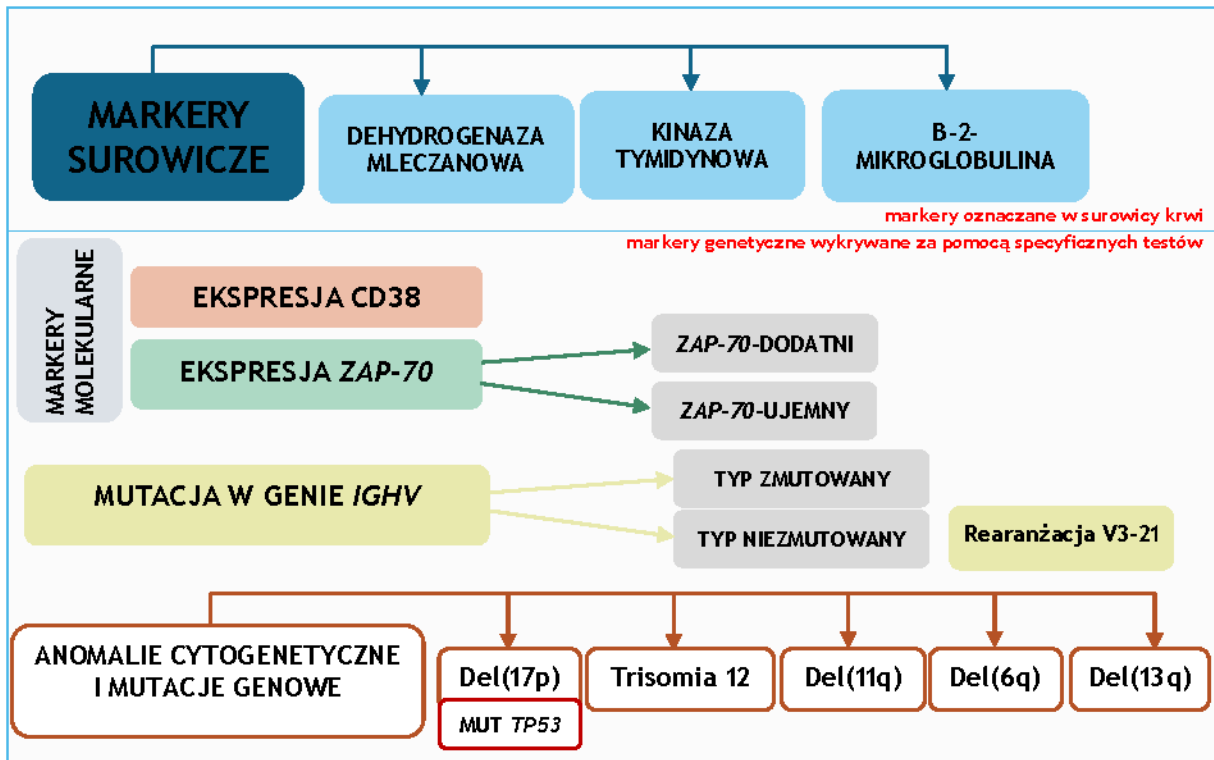
W związku z oceną wielu narzędzi służących do oceny parametrów prognostycznych wśród chorych z CLL proponuje się wykorzystywanie prognostycznej klasyfikacji CLL-IPI (ang. *international prognostic index*), która uwzględnia stadium zaawansowania choroby, wiek, obecność mutacji *IGHV*, poziom surowiczej 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, nieznanych 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.

OS -przeżycie całkowite (ang. overall survival)

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 Sangera 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 Sangera dotyczy sekwencjonowania przeprowadzonego za pomocą kontrolowanego zakończenia replikacji. Sekwencjonowanie metodą Sangera 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 poziom 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)

Według autorów polskiego towarzystwa PTHiT oraz grupy PALG-CLL oprócz badań obowiązkowych, którym u każdego pacjenta z rozpoznaniem CLL należy przeprowadzić ocenę czynników prognostycznych dotyczących w pierwszej kolejności obecności delekcji 17p (del17p)/mutacji *TP53* oraz w przypadku leczenia pierwszej linii - obecności mutacji *IGHV*. Ocena statusu *IGHV* jest istotna, ponieważ brak mutacji *IGHV* koreluje z gorszą odpowiedzią na immunochemioterapię, co skutkuje osiągnięciem OS na poziomie 2-5 lat. Częstość występowania del17p/*TP53* rośnie wraz z progresją CLL, w związku z czym testowanie pod kątem obecności powyższych mutacji powinno być przeprowadzane przed zastosowaniem każdej kolejnej linii leczenia. W pierwszej kolejności zalecana jest ocena obecności delekcji 17p za pomocą hybrydyzacji *in situ* (FISH). W przypadku kiedy wynik będzie negatywny, należy wykonać testy pod kątem obecności mutacji *TP53* (metodą Sanger'a lub sekwencjonowania nowej generacji). Ocena innych mutacji tj.: NOTCH1, SF3B1, BIRC3, RPS15 i obecności złożonego kariotypu (zdefiniowanego jako ≥ 3 lub ≥ 5 niezależnych aberracji cytogenetycznych), które są związane z niekorzystnym rokowaniem u pacjentów bez delekcji 17p/mutacji *TP53* nie jest aktualnie wykorzystywana w praktyce klinicznej.

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), trisomia 12 chromosomu, aberracje *TP53*, mutacje *IGHV* oraz markery surowicze (██████████). W tabeli poniżej podsumowano obowiązkowe, pożądane i niewskazane markery diagnostyki genetycznej zgodnie z wytycznymi iwCLL 2018

Tab. 7 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 <i>TP53</i>	obowiązkowe	obowiązkowe
Ocena mutacji <i>IGHV</i>	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 surowicznych 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 ([REDACTED]).

Tab. 8. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzane u chorych z rozpoznaniem CLL ([REDACTED]).

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 i ból brzucha^	bd.	-	-	

^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 wzmoczona 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 ([REDACTED]).

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, naciek nietypowych narządów pozawęzłowych, wystąpienie objawów ogólnych lub nagłego i znacznego zwiększenia aktywności LDH w surowicy lub hiperkalcemii (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 przeciwytricytarnej, 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 przeciw płytkowych, 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 czystoczerwonych (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

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

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

Rokowanie

Wśród czynników rokowniczych uwzględnia się:

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

Opisano wiele parametrów klinicznych i laboratoryjnych, które korelują z niekorzystnym rokowaniem chorych na CLL. Najważniejszym pozostaje stadium zaawansowania klinicznego według Raia 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. 9. 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 <i>TP53</i>	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).

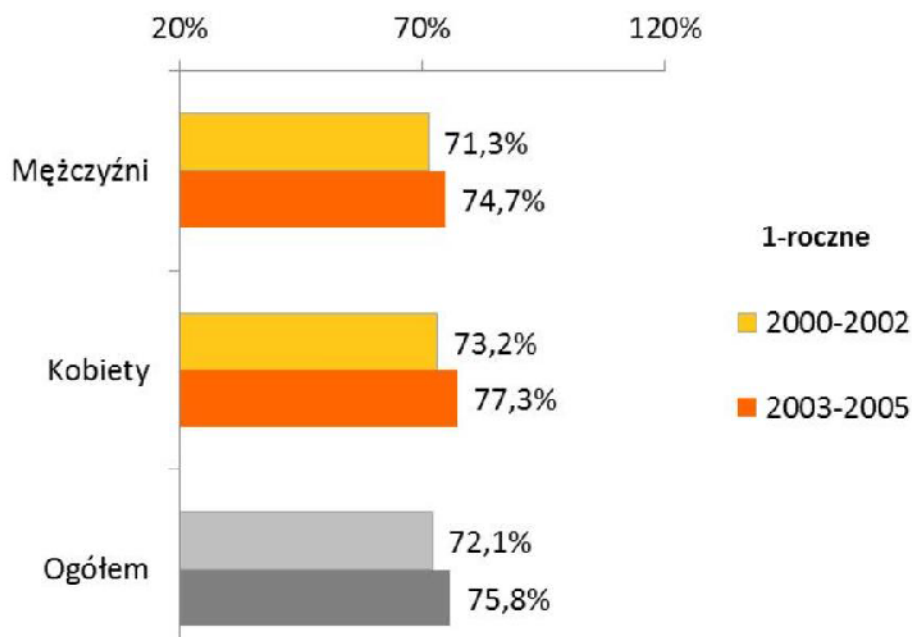
Do najczęściej występujących nowotworów należą: rak skóry, płuca, jelita grubego, nerki i gruczołu krokowego. Ich leczenie jest takie samo jak w przypadku guzów pierwotnych. Nie ma określonych zasad prowadzenia badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia wtórnych nowotworów u chorych na CLL, ale ważna 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 87,9% (na podstawie danych z 2012-2018) (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.

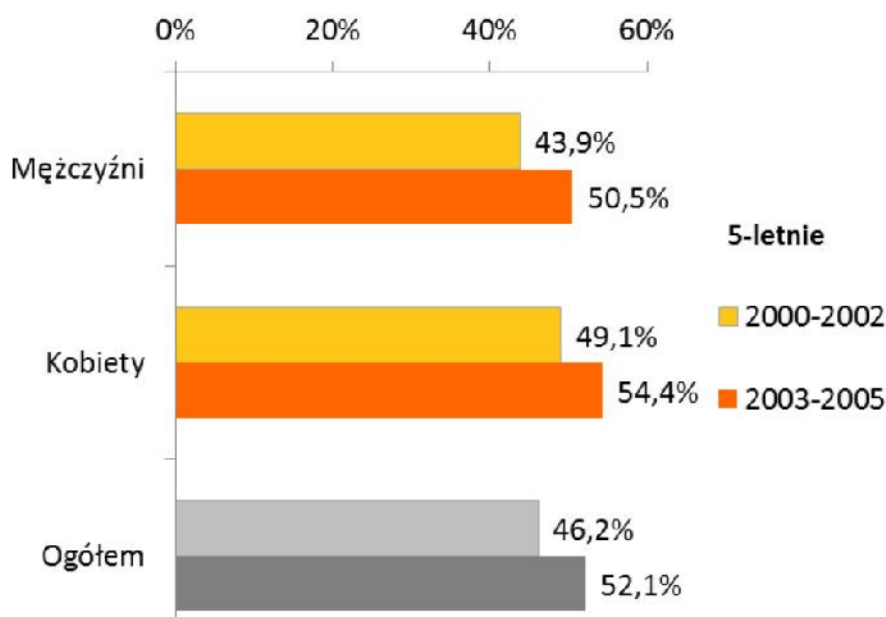
Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano białaczkę limfatyczną w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 71,4% u mężczyzn i 73,2% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 74,7%, wśród kobiet 77,3% (patrz Rys. 3). Przeżycia 5-letnie wśród 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).

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

Wyniki najnowszych analiz przeprowadzonych w ramach projektu „Mapy potrzeb zdrowotnych - baza analiz systemowych i wdrożeniowych” na podstawie dat zgonów u wszystkich pacjentów zarejestrowanych w NFZ w latach 2009-2014 z rozpoznaniem CLL, tj. C91.1, wskazują, że mediana OS wynosi ponad 60 miesięcy. Szacowane 3-letnie i 5-letnie OS wyniosły odpowiednio 77,8% i 64,8% (Lech-Marańda 2022). W poniższej tabeli przedstawiono szacowane 3- i 5-letnie przeżycie całkowite (OS) u chorych zarejestrowanych z przewlekłą białaczką limfocytową w zależności od grupy wiekowej.

Tab. 10. Szacowane 3- i 5-letnie przeżycie całkowite (OS) u chorych zarejestrowanych z przewlekłą białaczką limfocytową w zależności od grupy wiekowej na podstawie na podstawie dat zgonów u wszystkich pacjentów zarejestrowanych w NFZ w latach 2009-2014 z rozpoznaniem CLL (Lech-Marańda 2022).

Grupa wiekowa (lata)	Mediana OS (mies.)	3-letnie OS (zakres)	5-letnie OS (zakres)
18-44	>60	93% (91%-96%)	88 (84%-92%)
45-54	>60	90% (88%-92%)	81% (78%-84%)
55-64	>60	85% (83%-86%)	73% (71%-75%)
65-74	>60	79% (77%-80%)	67% (65%-69%)
75-84	>60	68% (67%-70%)	50% (48%-53%)

Grupa wiekowa (lata)	Mediana OS (mies.)	3-letnie OS (zakres)	5-letnie OS (zakres)
85+	40	54% (50%-58%)	33% (28%-39%)

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.

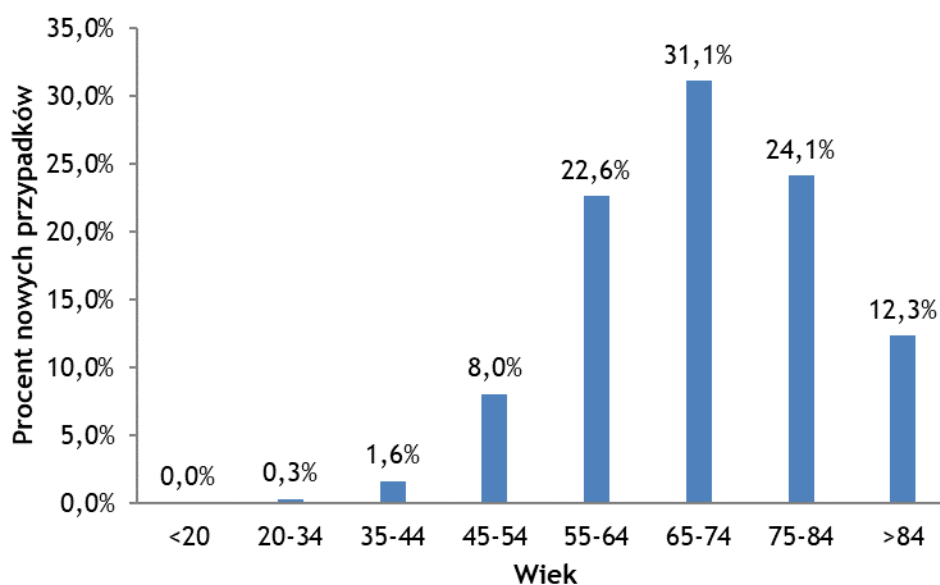
W porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, białaczka zajmuje 14. miejsce pod względem liczby zachorowań (474 519 nowych przypadków) oraz 11. miejsce pod względem liczby zgonów (311 954 zgonów) (GLOBOCAN 2020).

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 2022 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 20 160 nowych przypadków, co stanowi 1,1% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory. W latach 1975-1999 wartość współczynnika zapadalności utrzymywała się na stałym poziomie, po 2000 roku obserwowano nieznaczny wzrost, a po 2009 roku spadek (NCI SEER).

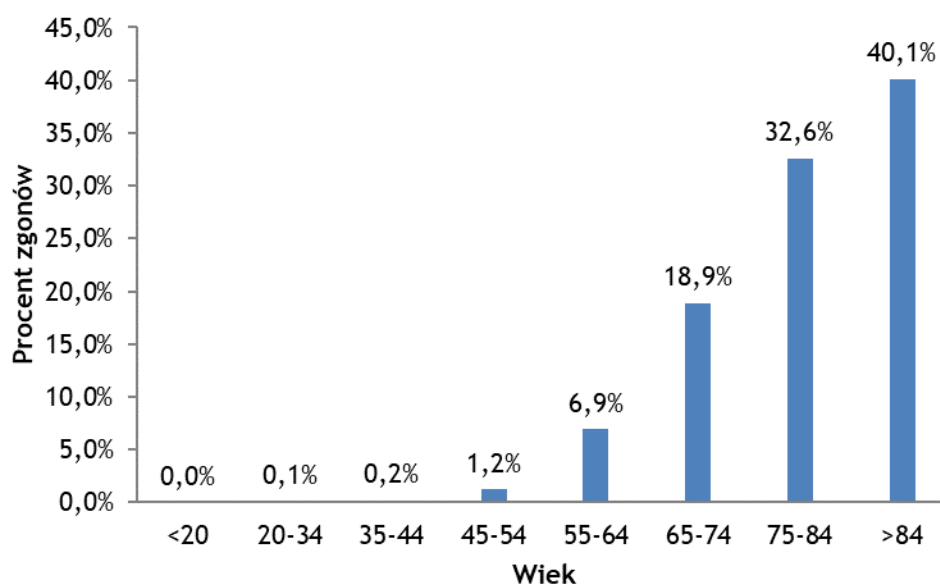
Na podstawie danych SEER z lat 2015-2019 roczny współczynnik zapadalności wynosił 4,7 na 100 000. Przewlekła białaczka limfocytowa występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, w szczególności u mężczyzn rasy białej (NCI SEER). Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety (Szczeklik 2019) - roczny współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi 3,4/100 000, wśród mężczyzn 6,4/100 000, a wśród mężczyzn rasy białej 7,7/100 000. 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 2022 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 4 410 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 2016-2020. 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 (1,8/100 000), niż u kobiet (0,7/100 000) (NCI SEER).

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



Wyniki analizy danych przeprowadzonej w ramach projektu „Mapy potrzeb zdrowotnych - baza analiz systemowych i wdrożeniowych” wskazuje, że w Polsce w 2014 r. zdiagnozowano 3 300 nowych przypadków CLL, co przekłada się na zarejestrowaną zachorowalność wśród osób dorosłych na poziomie 8,65/100 000 osób. Liczbę chorych na CLL w Polsce oszacowano na 14 700, a zarejestrowana chorobowość wyniosła 38,28/100 000. W 2014 r. wśród pacjentów z CLL mężczyźni i kobiety stanowili odpowiednio 55% i 45%. Mediana wieku pacjentów zgłaszanych za pomocą kodów CLL wyniosła 69 lat (zakres 20-101 lat), w tym: 71 (20-101) u kobiet i 68 (21-97) u mężczyzn (Lech-Marańda 2022).

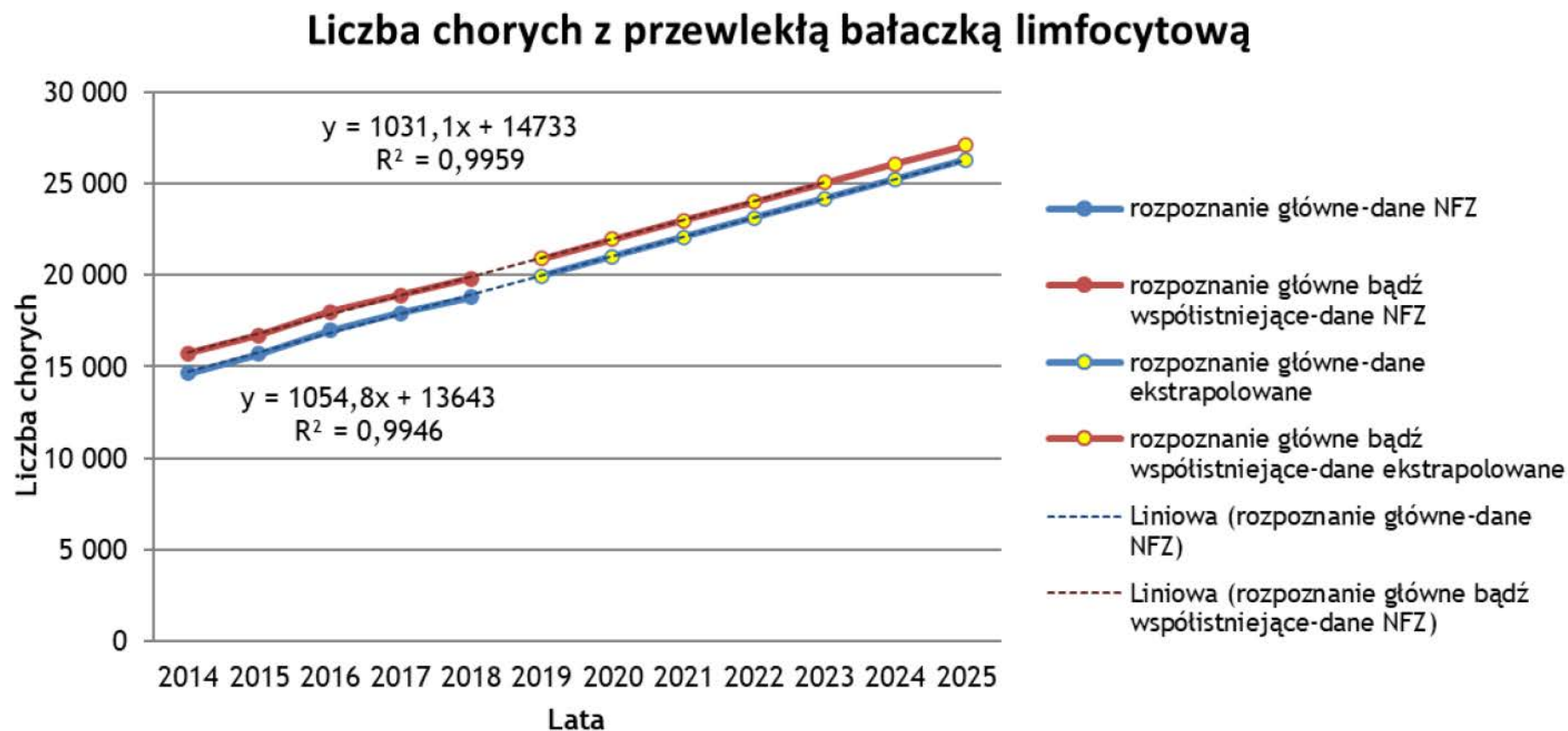
Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce liczebność chorych z przewlektą białaczką limfocytową z rozpoznaniem głównym w 2018 r. wyniosła 18 788, a z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym - 19 798. (AWA Imbruvica CLL 2019). Dane NFZ dotyczące liczebności populacji z przewlektą białaczką 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 2019-2025. 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 2019-2025 (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 2023 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).

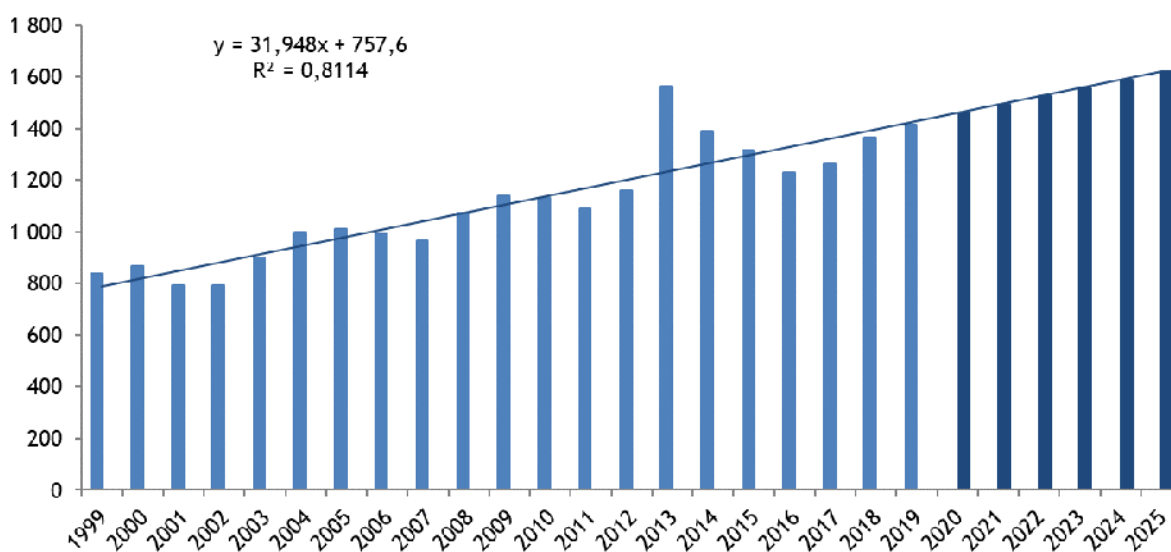
Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
	Białaczki limfatyczne	CLL*	Białaczki limfatyczne	CLL*
1999	1 197	838	932	652
2000	1 237	866	978	685
2001	1 132	792	998	699
2002	1 131	792	1 047	733
2003	1 283	898	1 052	736
2004	1 427	999	1 098	769
2005	1 445	1 012	1 123	786
2006	1 415	991	1 184	829
2007	1 381	967	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
2017	1 801	1 261	1 284	899

Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
	Białaczki limfatyczne	CLL*	Białaczki limfatyczne	CLL*
2018	1 953	1 367	1 430	1001
2019	2 023	1 416	1 344	941

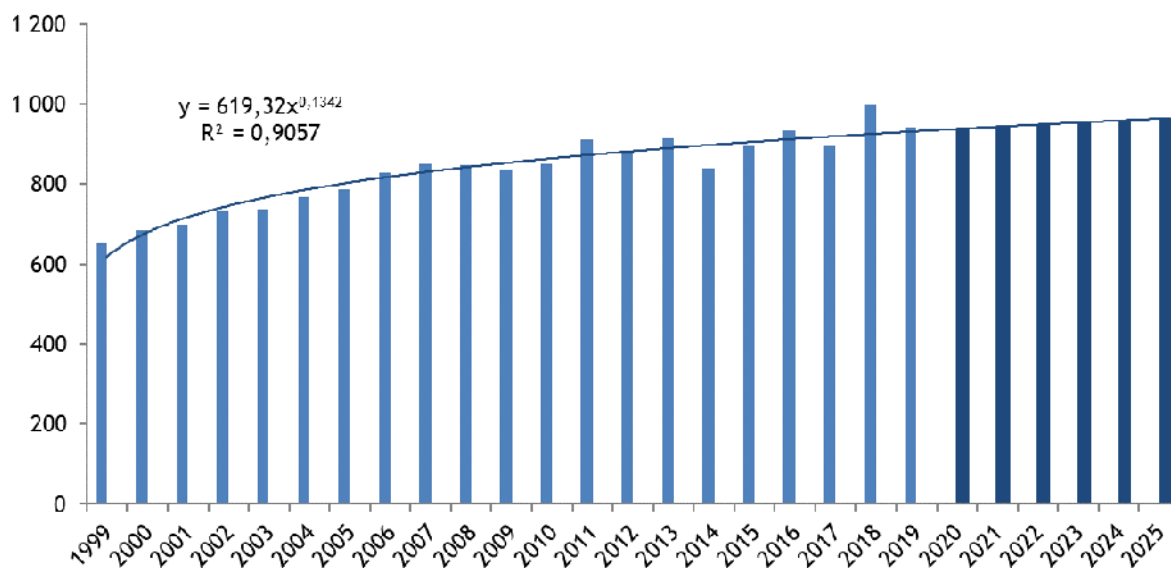
*oszacowano przy założeniu, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 70% wszystkich białaczek limfocytowych (KRN).

Dane dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2019 ekstrapolowano za pomocą trendu potęgowego na lata 2020-2025.

Rys. 8. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczby zachorowań w latach 2020-2025 w Polsce.



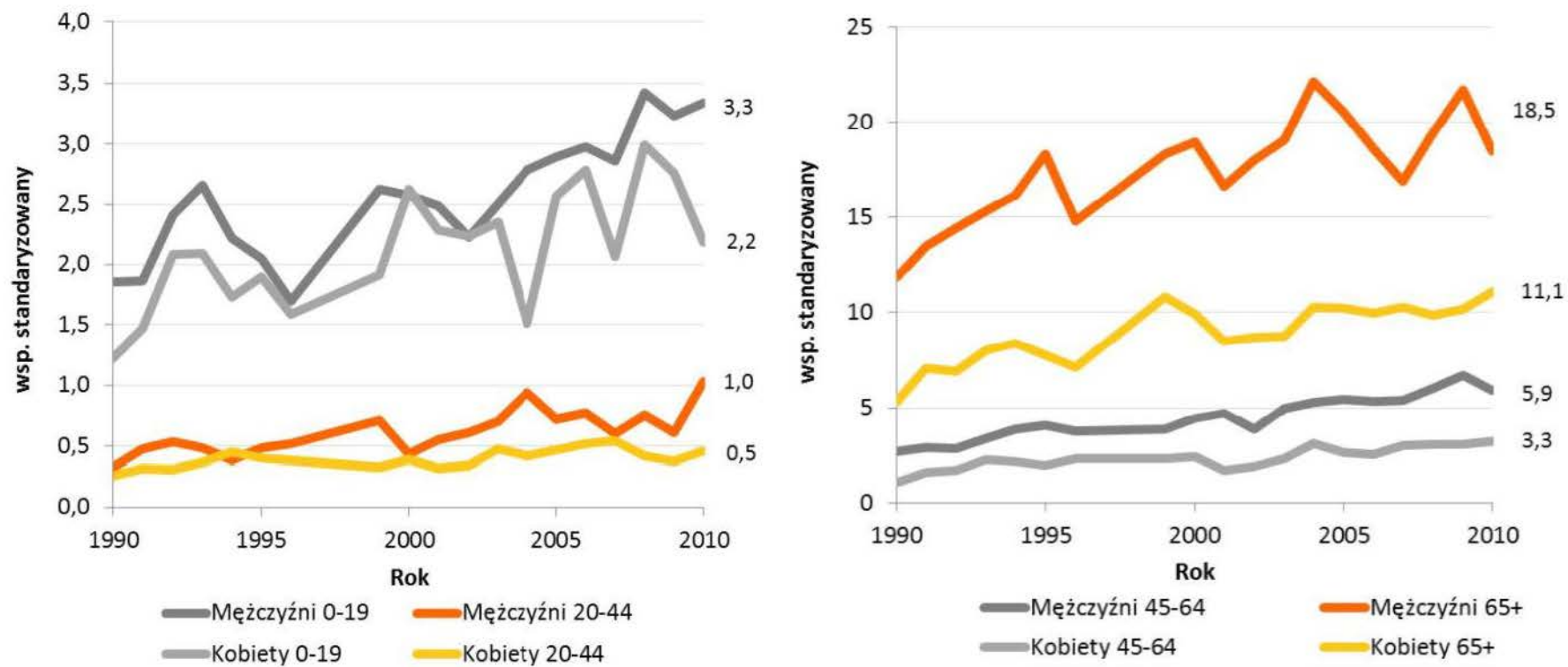
Rys. 9. Liczba zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zgonów w latach 2018-2025 w Polsce.



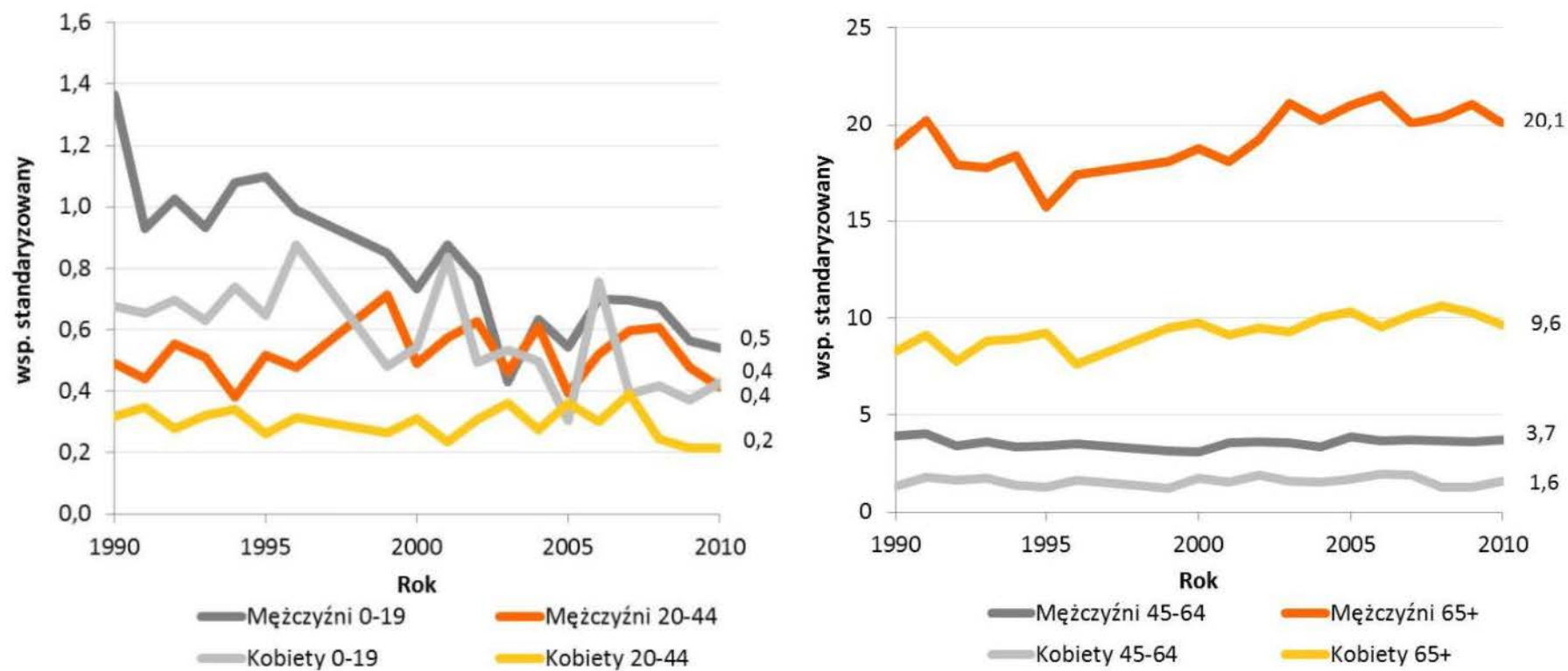
Zachorowalność na białaczkę limfatyczną wzrasta od początku lat 90. u obu płci. Zachorowalność u dzieci (0-19) w ostatnim dwudziestolecu wzrastała u obu płci. Wśród młodych dorosłych współczynniki zachorowalności wykazywały rosnącą tendencję u mężczyzn i plateau u kobiet. Wśród osób w średnim wieku (45-64 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 przyczynić 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
Szpic 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-przelykowy 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 duszniczy bolesnej pomimo leczenia, niewydolność krążenia lub/i niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia skojarzonego)	ciężka	3
Stan nagły wymagający natychmiastowego leczenia lub hospitalizacji, rokowanie złe (np.: niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niezdrożność dróg moczonych, krwawienie z przewodu pokarmowego) lub ciężka niewydolność narządowa (niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, przewlekła obturacyjna choroba płuc wymagająca tlenoterapii), ciężkie uszkodzenie narządów zmysłów (prawie całkowita ślepota lub głuchota)	bardzo ciężka	4

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

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

Grupą o szczególnie dobrym rokowaniu są chorzy z obecnością mutacji genów dla *IGHV*. natomiast rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genów *IGHV* 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 limfocyty B wpłynęło na zmianę standardów leczenia chorych na CLL z delecją 17p//mutacją TP53. Wcześniej jako najskuteczniejszą opcję terapeutyczną dla chorych z zaburzeniami w obrębie genu TP53 w wyniku jego mutacji lub delecji 17p uważano alemtuzumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi CD52. Odpowiedź na leczenie alemtuzumabem u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 jest jednak krótka, ponadto obecnie lek ten nie jest zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej w CLL i dostępny jedynie (nieodpłatnie) w ramach programu prowadzonego przez producenta leku, firmę Genzyme (*Campath Distribution Program*) (PTOK 2020).

Aktualnie zalecaną opcję terapeutyczną dla chorych z delecją 17p/mutacją TP53 są inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: **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 metyloprednizolonem, duże dawki kortykosteroidów (metyloprednizolonu) 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),
- ibrutynib (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. ibrutynib, 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 pozarejestracyjnym (PTHiT i PALG-CLL 2021).

Podsumowując, dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu CLL, należy rozważyć zastosowanie inhibitorów BCR i BTL2 (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.

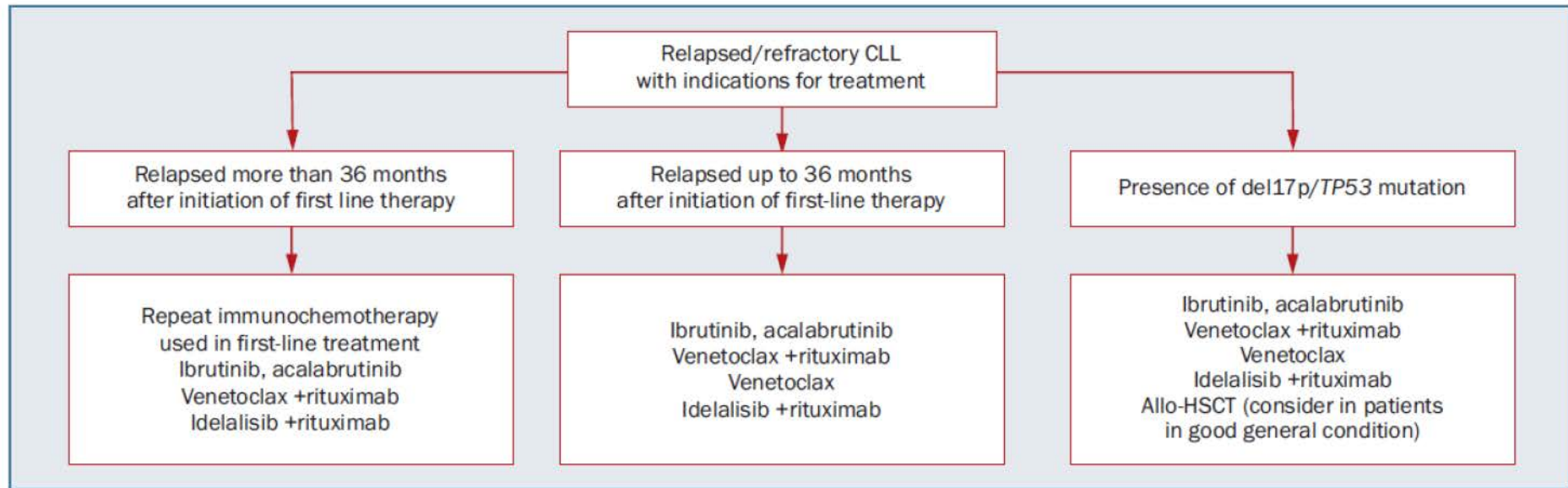
Przeszczep komórek macierzystych

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, hiperurykemii, masywnych zmian węzłowych, choroby nerek, stosowania wenetoklaksu;
- d) przetaczanie ubogoleukocytarnych i napromieniowanych składników krwi w razie wskazań (alternatywą jest, zwłaszcza u chorych poddanych chemioterapii, może być stosowanie leków stymulujących erytropoezę);
- e) przesiewowe badania onkologiczne (odpowiednie dla wieku i płci, z uwzględnieniem nowotworów skóry).

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- wytyczne polskie:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020),
 - Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych z 2021 r. (PTHiT i PALG-CLL 2021),
- wytyczne zagraniczne:
 - *European Society for Medical Oncology* z 2020 r. (ESMO 2020),
 - *National Comprehensive Cancer Network* z 2022 r. (NCCN 2022),
 - *National Cancer Institute* z 2022 r. (NCI 2022),
 - *National Institute for Health and Care Excellence* (na podstawie rekomendacji refundacyjnych; NICE 2022),
 - *British Society for Hematology* z 2022 r. (BSH 2022).

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

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

U chorych z CLL bez delecji 17p lub mutacji *TP53* w dobrym stanie zdrowia/bez chorób współistniejących wytyczne praktyki klinicznej zalecają m. in. schematy FCR i CCR (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021, BSH 2022).

Można rozważyć również zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną (BR) w szczególnych przypadkach, tj. u chorych w wieku >65 lat lub/i z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Alternatywnie dopuszczalne jest podanie ibrutynibu lub wenetoklaksu i obinutuzumabu (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021).

Z kolei u chorych w złym stanie zdrowia/z chorobami współistniejącymi zalecany jest chlorambucyl w połączeniu z przeciwciałami anti-CD20, chlorambucyl (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021, BSH 2022), ibrutynib (PTOK 2020, BSH 2022).

Wg wytycznych NCCN z 2022 r. niezależnie od wieku i chorób współistniejących preferowanymi schematami leczenia I linii chorych, zarówno bez delecji 17p/ mutacji *TP53* jak i chorych posiadających wymienione mutacja, są: akalabrutynib ± obinutuzumab, wenetoklaks + obinutuzumab, zanubrutynib (NCCN 2022). Pośród innych rekomendowanych schematów wymieniany jest m.in. **ibrutinib + wenetoklaks**.

U chorych z delecją 17p lub mutacją *TP53* jedną z zalecanych opcji terapeutyczną są inhibitory BCR, tj. ibrutynib i idelalizib (w połączeniu z rytuksymabem) (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021, ESMO 2020, NICE 2022, BSH 2022), przy czym polskie wytyczne (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021) wskazują, że idelalizib w pierwszej linii leczenia może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia. Zalecanymi terapiami są również: akalabrutynib (ESMO 2020) i wenetoklaks (NICE 2022, ESMO 2020).

W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR polskie wytyczne (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021) wymieniają również: alemtuzumab w połączeniu z kortykosteroidami, duże dawki kortykosteroidów (metylprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem lub chlorambucyl.

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

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

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

Tab. 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<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>Schemat leczenia pierwszej linii CLL przedstawiono na Rys. 13.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii - chorzy bez delecji 17p/mutacji TP53</u></p> <p><u>Pacjenci bez chorób współistniejących (fit)</u></p> <p>Immunochemioterapia wg schematu FCR uważana jest za „złoty standard” w tej grupie chorych. Grupą o szczególnie dobrym rokowaniu są chorzy z obecnością mutacji genów <i>IGHV</i>, natomiast rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genów <i>IGHV</i> jest znacznie gorsze - z tego względu należy u nich rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych. Zamiast schematu FCR można stosować schematy na bazie kładrybiny, na przykład CCR (kładrybina, cyklofosamid, rytuksymab).</p> <p>U chorych spełniających kryteria kwalifikacji do intensywnej immunochemioterapii w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem.</p> <p><u>Pacjenci z współistniejącymi chorobami (unfit)</u></p> <p>Do niedawna nie było jednolitych zaleceń dotyczących zasad leczenia chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii z analogami puryn, a najczęściej stosowanym lekiem był chlorambucyl. Obecnie w tej grupie pacjentów zalecanym standardem leczenia stała się immunochemioterapia w postaci chlorambucylu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (ofatumumab, rytuksymab).</p> <p>Jako opcję terapeutyczną u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii (IC) można obecnie rozważyć ibrutinib.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii - chorzy z delecją 17p/mutacją TP53</u></p> <p>Zalecaną opcję terapeutyczną dla chorych z delecją 17p/mutacją <i>TP53</i> są inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: ibrutinib i idelalizib, przy czym w pierwszej linii leczenia chorych na CLL z del17p/mutacją <i>TP53</i> idelalizib może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia.</p> <p>W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą: alemtuzumab w połączeniu z metyloprednizolonem, duże dawki kortykosteroidów (metyloprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHIT i PALG-CLL 2021)</p>	<p>Algorytm I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej zgodnie z wytycznymi PTHIT i PALG-CLL z 2016 r. przedstawiono na Rys. 14.</p> <p>U chorych bezobjawowych lub bez progresji zalecana jest obserwacja do momentu progresji.</p> <p><u>Czynniki wpływające na wybór leczenia pierwszej linii</u></p> <p>Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze rodzaju terapii pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan wydolności fizycznej (skale ECOG, Karnofsky’ego), • choroby współistniejące, • stan wydolności ważnych dla życia narządów (z uwzględnieniem oceny klirensu kreatyniny),

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • wiek kalendarzowy i biologiczny, • podatność na zakażenia, • wybrane czynniki prognostyczne (obecność delecji 17p/ mutacji <i>TP53</i> oraz <i>IGHV</i>), • dostępność leków. <p>Do oceny chorób współistniejących najczęściej stosowana jest skala CIRS. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy również uwzględnić preferencje pacjenta, po szczegółowym przedstawieniu potencjalnych korzyści i działań niepożądanych, drogi podawania leku i konieczności hospitalizacji związanych z daną metodą leczenia.</p> <p>Ważnym czynnikiem wpływającym na wybór metody leczenia jest obecność delecji 17p/mutacji <i>TP53</i>, których obecność koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii - chorzy bez delecji 17p/mutacji <i>TP53</i>, z mutacją <i>IGHV</i></u></p> <p><u>Chorzy kwalifikowani do intensywnej chemioimmunoterapii</u></p> <p>U chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących, z prawidłową funkcją nerek standardem leczenia jest immunochemioterapia FCR lub CCR. Według badań grupy niemieckiej GCLLSG, intensywną immunochemioterapię można zastosować u chorych spełniających następujące kryteria: liczba punktów w skali CIRS ≤ 6 i CrCl ≥ 70 ml/min.</p> <p>Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESMO, u chorych w wieku >65 lat lub/i z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną. Alternatywnie dopuszczalne jest podanie ibrutinibu lub wenetoklaksu i obinutuzumabu.</p> <p><u>Chorzy niekwalifikowani do intensywnej immunochemioterapii</u></p> <p>U chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii zalecanymi aktualnie standardami leczenia (na podstawie ESMO, NCCN) są wenetoklaks + obinutuzumab, chlorambucyl + obinutuzumab, ibrutinib lub akalabrutynib.</p> <p>U chorych w bardzo zaawansowanym wieku, złym stanie ogólnym, przy braku możliwości zastosowania leków drogą dożylną można zastosować monoterapię chlorambucylem lub cyklofosfamidem.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii - chorzy bez delecji 17p/mutacji <i>TP53</i>, bez mutacji <i>IGHV</i></u></p> <p>U chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących rekomendowaną opcją leczenia są inhibitory BTK (ibrutinib, akalabrutynib). Alternatywnie dopuszczalne jest stosowanie wenetoklaksu + obinutuzumabu. Nie rekomenduje się immunochemioterapii z uwagi na niskie wskaźniki przeżycia. Jej zastosowanie jest dopuszczalne jedynie w sytuacji kiedy inne nowocześniejsze opcje terapeutycznie nie są dostępne.</p> <p>U chorych w słabym stanie ogólnym z istotnymi chorobami współistniejącymi (zgodnie z ESMO) zalecane jest stosowanie wenetoklaksu + obinutuzumabu, ibrutinibu lub akalabrutynibu. Opcjonalnie dopuszczalne jest użycie chlorambucylu + obinutuzumabu.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii - chorzy z delecją 17p/mutacją <i>TP53</i></u></p> <p>Nie zalecane jest stosowanie immunochemioterapii. Za najefektywniejsze w leczeniu omawianej populacji chorych na CLL są inhibitory BCR i BCL2. Rekomendowane schematy terapeutyczne (ESMO, NCCN) w leczeniu pierwszej linii zawierają ibrutinib, akalabrutynib, wenetoklaks i obinutuzumab lub wenetoklaks w monoterapii. Dopuszczalne jest stosowanie idelalazybu u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do innych rekomendowanych</p>

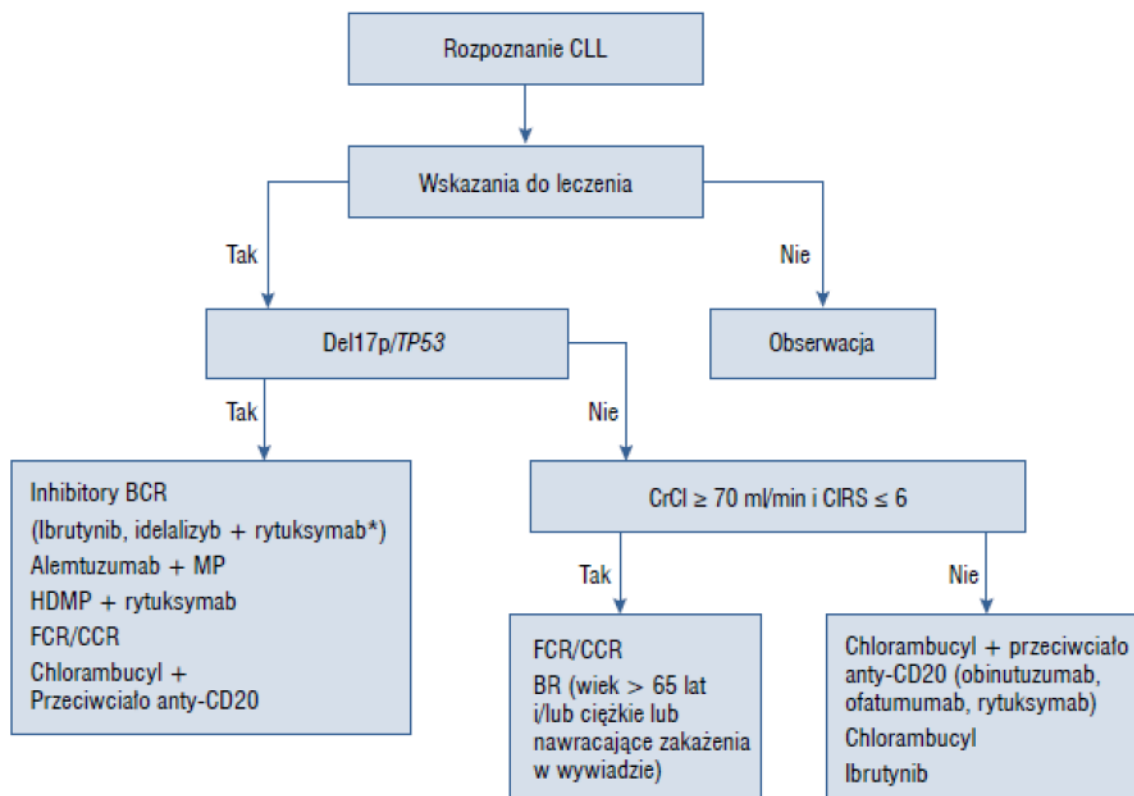
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>schematów terapeutycznych i istnieje konieczność zmniejszenia ryzyka powikłań infekcyjnych.</p> <p>Wobec braku dostępności do inhibitorów BCR i BCL2, inne opcje obejmują: alemtuzumab w połączeniu z kortykosteroidami, rytuksymab w połączeniu z dużymi dawkami kortykosteroidów (metylprednizolon).</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>European Society for Medical Oncology (ESMO 2020)</p>	<p>Zalecenia <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) z 2020 r. dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych z wczesną chorobą bezobjawową standardowym leczeniem jest strategia „<i>watch-and-wait</i>”. 2. Jeśli to możliwe, wszyscy chorzy bez względu na linię leczenia powinni być leczeni w ramach badań klinicznych. 3. Decyzję o rodzaju leczenia I linii podejmuje się na podstawie mutacji <i>TP53</i> lub delecji 17 p, statusu mutacji <i>IGHV</i>, wieku, chorób współistniejących i przyjmowanych leków. 4. U chorych bez mutacji <i>IGHV</i> i bez mutacji <i>TP53</i> lub delecji 17p w dobrym stanie zdrowia (<i>fit</i>): <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (dane dla innych inhibitorów kinazy Brutona u tych chorych są w toku); chemioimmunoterapia powinna być unikana ze względu na niekorzystne przeżycia, ale może być zastosowana jeśli inne opcje są niedostępne; • połączenie wenetoklaksu i obinutuzumabu może stanowić alternatywę dla inhibitorów kinazy Brutona, ale dane u tych chorych są w toku. 5. U chorych bez mutacji <i>IGHV</i> i bez mutacji <i>TP53</i> lub delecji 17p w złym stanie zdrowia (<i>unfit</i>): wenetoklaks i obinutuzumab, ibrutynib, akalabrutynib lub chlorambucyl i obinutuzumab. 6. U chorych z mutacją <i>IGHV</i> i bez mutacji <i>TP53</i> lub delecji 17p w dobrym stanie zdrowia (<i>fit</i>): <ul style="list-style-type: none"> • chemioimmunoterapia w zależności od wieku (FCR lub BR) lub ibrutynib; • połączenie wenetoklaksu i obinutuzumabu może stanowić alternatywę dla inhibitorów kinazy Brutona, ale dane u tych chorych są w toku. 7. U chorych z mutacją <i>IGHV</i> i bez mutacji <i>TP53</i> lub delecji 17p w złym stanie zdrowia (<i>unfit</i>): wenetoklaks i obinutuzumab, chlorambucyl i obinutuzumab, ibrutynib lub akalabrutynib. 8. U chorych z mutacją <i>TP53</i> lub delecją 17p : ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks lub idelalizib i rytuksymab.
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022)</p>	<p>Szczegółowe zalecenia w odniesieniu do terapii pierwszej linii, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN, wersja 1.2023) dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, przedstawiono w Tab. 18.</p> <p>W wytycznych NCCN dotyczących leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z jak i bez delecji 17p/mutacji <i>TP53</i> jako terapie preferowane wskazano: akalabrutynib ± obinutuzumab (kat. 1), wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 1) oraz zanubrutynib (kat. 1).</p> <p>Pośród innych rekomendowanych terapii u chorych bez del17p/mut <i>TP53</i> wymieniane są: ibrutinib + wenetoklaks (kat. 2B), ibrutynib (kat. 1), ibrutynib + obinutuzumab (kat. 2B), ibrutynib + rytuksymab (kat. 2B), bendamustyna +</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>przeciwciała anti-CD20 (kat. 2A), chlorambucyl + obinutuzumab (kat. 2A), obinutuzumab (kat. 2A), HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab (kat. 2B).</p> <p>W przypadku chorych z CLL z del17p/mut TP53 inne rekomendowane schematy obejmują stosowanie: ibrutinibu + wenetoklaksu (kat. 2B), ibrutinibu, alemtuzumabu ± rytuksymabu (kat. 2A), HDMP + rytuksymabu (kat. 2A), obinutuzumabu (kat. 2A).</p>
<p>National Cancer Institute (NCI 2022)</p>	<p><u>Leczenie bezobjawowej CLL</u></p> <p>Ze względu na powolny charakter chemioterapii nie jest ona zalecana u pacjentów z bezobjawową przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub z minimalnym stanem chorobowym, a ogólnie przyjętą podejściem jest obserwacja.</p> <p><u>Leczenie objawowej CLL</u></p> <p>Poniższe schematy można rozważyć jako podejścia w 1. linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), u chorych, u których występuje objawowa progresja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutinib ± rytuksymab/obinutuzumab, • wenetoklaks ± rytuksymab/obinutuzumab, • akalabrutynib ± rytuksymab/obinutuzumab, • BR (bendamustyna + rytuksymab), • FCR (fludarabina, cyklofosamid i rytuksymab). <p>U większości pacjentów preferuje się zwykle leczenie pierwszego rzutu bez chemioterapii, ale jest to obowiązkowe u chorych z del17p/mut TP53.</p> <p>Przeciwciała anti CD20 są często łączone z wenetoklaksem, ibrutinibem, akalabrutynibem lub chemioterapią. Trzy zwykle stosowane przeciwciała monoklonalne obejmują rytuksymab, obinutuzumab i ofatumumab.</p>
<p>National Institute of Health and Care Excellence (NICE 2022)</p>	<p>Zalecenia NICE dotyczące leczenia I linii CLL przedstawiono na podstawie rekomendacji refundacyjnych NICE.</p> <p><u>Akalabrutynib</u></p> <p>Akalabrutynib w monoterapii jest rekomendowany u dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną CLL, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występuje delecja 17p lub mutacja TP53, lub • nie ma delecji 179 lub mutacji TP53, i schemat FCR lub BR jest nieodpowiedni. <p><u>Wenetoklaks z obinutuzumabem</u></p> <p>Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem jest zalecany jako opcja u dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną CLL, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występuje delecja 17p lub mutacja TP53, lub • nie ma delecji 179 lub mutacji TP53, i schemat FCR lub BR jest nieodpowiedni. <p><u>Wenetoklaks</u></p> <p>Wenetoklaks jest zalecany jako opcja leczenia u dorosłych chorych z CLL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z delecją 17p lub mutacją TP53, jeśli leczenie inhibitorem receptora limfocytów B jest nieodpowiednie lub jeśli wystąpiła progresja choroby po leczeniu inhibitorem receptora limfocytów B, lub • bez delecji 17p lub mutacji TP53, u pacjentów z progresją choroby po zastosowaniu chemioimmunoterapii i inhibitora receptora limfocytów B. <p><u>Ibrutinib</u></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Ibrutinib w monoterapii jest zalecany u dorosłych chorych z CLL z delecją 17p lub mutacja <i>TP53</i> u których leczenie chemioimmunoterapią jest nieodpowiednie.</p> <p><u>Idelalizyb z rytuksymabem</u></p> <p>Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem jest zalecany u dorosłych chorych z nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i>.</p> <p><u>Obinutuzumab z chlorambucylem</u></p> <p>Obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem, jest zalecany jako opcja leczenia u dorosłych chorych z nieleczoną CLL, u których występują choroby współistniejące, które powodują że terapia oparta na pełnej dawce fludarabiny jest dla nich nieodpowiednia, jedynie w przypadku gdy terapia schematem BR jest nieodpowiednia.</p> <p><u>Bendamustyna</u></p> <p>Bendamustyna jest zalecana w I linii leczenia CLL (stadium B lub C wg Bineta; patrz rozdz. 2.1.3.1) u chorych, u których chemioterapia skojarzona z fludarabiną nie jest odpowiednia.</p> <p><u>Rytuksymab</u></p> <p>Rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem jest zalecany jako opcja leczenia I linii CLL u chorych, u których fludarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest odpowiednia.</p> <p>Rytuksymab w skojarzeniu z lekami stosowanymi w chemioterapii innymi niż z fludarabina i cyklofosfamid nie jest zalecany w I linii leczenia CLL.</p> <p><u>Fludarabina</u></p> <p>Fludarabina w monoterapii, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, nie jest wskazana do leczenia I linii CLL.</p>
<p>British Society for Haematology (BSH 2022)</p>	<p><u>Chorzy w dobrym stanie zdrowia (<i>fit</i>) bez zmian genetycznych <i>TP53</i></u></p> <p>Wenetoklaks + obinutuzumab (VenO) lub akalabrutynib są zalecaną terapią początkową u chorych, u których niemożliwe jest zastosowanie chemioterapii (niezależnie od mutacji <i>TP53</i>; stopień IB).</p> <p>Zalecane opcje terapeutyczne u chorych z mutacją <i>TP53</i> to akalabrutynib, ibrutinib lub wenetoklaks podawane w monoterapii u pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania inhibitora limfocytów B (stopień IB).</p> <p>U chorych z mutacją <i>IGHV</i>, akceptowalną terapią początkową jest FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab).</p> <p>Akalabrutynib-obinutuzumab, monoterapia ibrutinibem są opcjami terapii pierwszego rzutu, niezależnie od mutacji <i>TP53</i> (stopień IB).</p> <p><u>Chorzy w gorszym stanie zdrowia (<i>less fit</i>)</u></p> <p>Za standard leczenia chorych w gorszym stanie zdrowia uznawane jest połączenie chlorambucylu z obinutuzumabem (CO).</p> <p><u>Chorzy w wyjątkowo złym stanie zdrowia (<i>unfit</i>)</u></p> <p>Na podstawie 3 głównych badań RCT zaobserwowano korzyści w zakresie PFS wynikające ze stosowania inhibitorów BTKi/BCL2i (ibrutinib, akalabrutynib, wenetoklaks) w połączeniu z obinutuzumabem (w porównaniu do stosowania CO).</p> <p><u>Chorzy ze zmianami genetycznymi <i>TP53</i> (delecja i/lub mutacja)</u></p> <p>Preferowane jest stosowanie akalabrutynibu ± obinutuzumabu bądź ibrutinibu. Alternatywne możliwości to VenO oraz monoterapia wenetoklaksem.</p> <p>Zaakceptowane przez NICE leczenie pierwszej linii obejmuje terapię VenO, ibrutinib, akalabrutynib i wenetoklaks w monoterapii w sytuacjach kiedy BTKi jest przeciwwskazany.</p>

BR - bendamustyna, rytuksymab; FCR - fludrabina, cyklofosfamid, rytuksymab; HDMP - wysokie dawki metyloprednizolonu (ang. high-dose methylprednisolone).

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



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

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

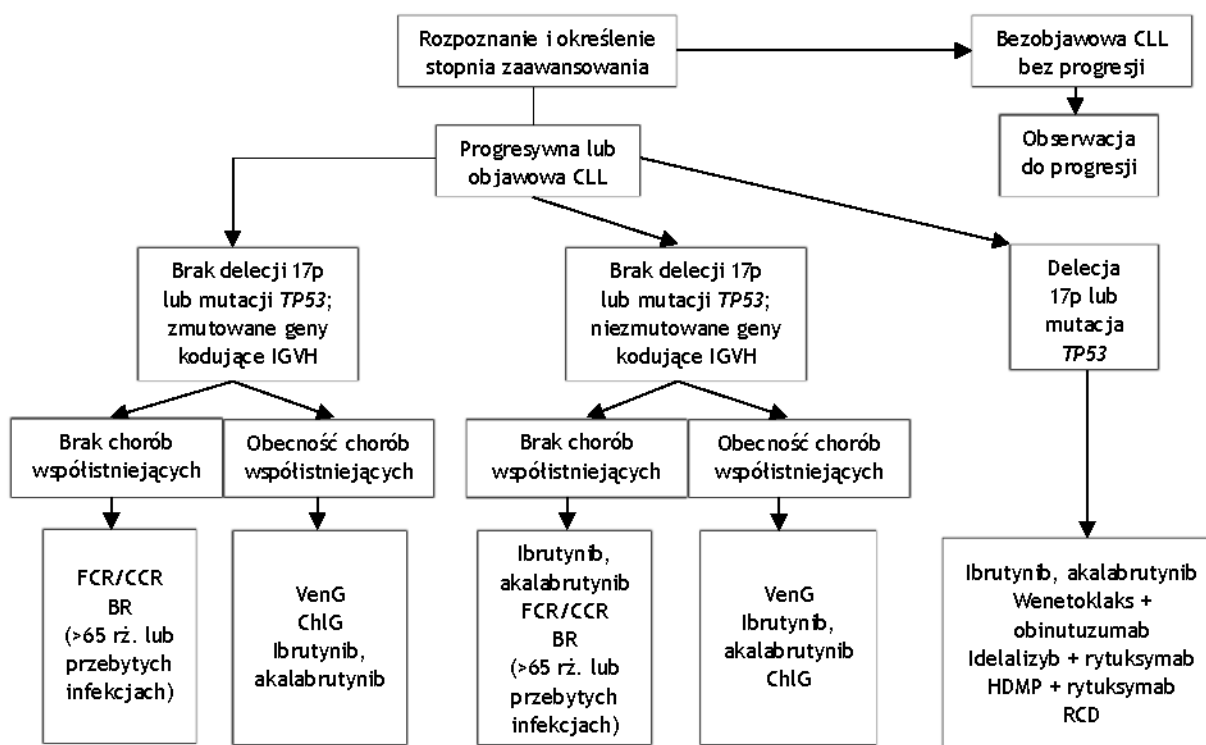
Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi
Chlorambucyl	0,1 mg/kg mc. 0,4-0,8 mg/mc. 10 mg/m ² 40 mg/m ²	p.o.	Leczenie ciągłe 1. i 15. 1.-7. 1.	Cykle 28 dni Cykle 28 dni Cykle 28 dni
FCR				Cykle 28 dni
F	25/40 mg/m ²	i.v./p.o.	1.-3.	
C	250 mg/m ²	i.v., p.o	1.-3.	
R	375 mg/m ² (cykl 1.) 500 mg/m ² (cykle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

Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi
C R	650 mg/m ² 375 mg/m ² (cykl 1.) 500 mg/m ² (cykle 2.-6.)	p.o. i.v.		
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 Rytuksymab Cyklofosfamid Deksametazon	375 mg/m ² 750-1000 mg/m ² 12 mg	i.v. i.v. p.o.	Dzień 1. Dzień 2. Dni 1.-7.	Cykle 21 dni

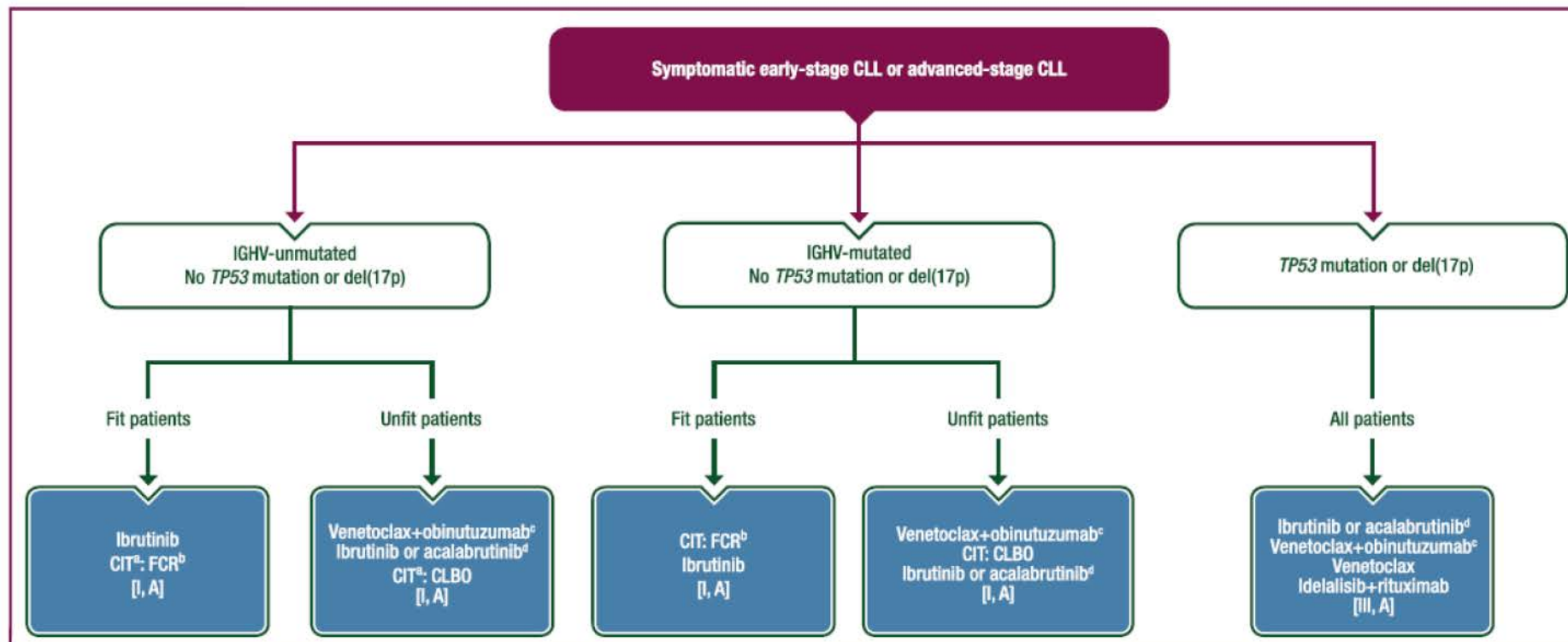
Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi
Wenetoklaks	400 mg	p.o.	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności
VR Wenetoklaks + rytuksymab	400 mg (po stopniowej eskalacji dawki od 20 do 400 mg w ciągu 5 tygodni jej zwiększania) 375 mg/m ² 500 mg/m ²	p.o. i.v. i.v.	24 nmiesiące Cykl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

*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. 14. Algorytm I linii leczenia CLL wg wytycznych PTHIT i PALG-CLL z 2022 r. (PTHIT i PALG-CLL 2022).



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



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

Tab. 18. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (NCCN 2022).

Preferowane schematy	Inne zalecane schematy	Można zastosować w pewnych okolicznościach
CLL bez delecji 17p/mutacji TP53		
<ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib ± obinutuzumab (kat. 1) • wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 1) • zanubrutynib (kat. 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib + wenetoklaks (kat. 2B) • ibrutynib (kat. 1) # • ibrutynib + obinutuzumab*** (kat. 2B) • ibrutynib + rytuksymab[®] (kat. 2B) • bendamustyna ## + przeciwciało monoklonalne anty-CD20*,** (niezalecane u słabych chorych) (kat. 2A) • chlorambucyl+ obinutuzumab*** (kat. 2A) • obinutuzumab*** (kat. 2A) • HDMP ± rytuksymab lub obinutuzumab (kat. 2B; kat. 3 u pacjentów < 65 rż. bez istotnych chorób współistniejących) 	<p>(należy rozważyć u chorych z CLL z mutacją IGHV w wieku poniżej 65 lat oraz bez istotnych chorób współistniejących)</p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)****, ^
CLL z delecją 17p/mutacją TP53		
<ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib ± obinutuzumab (kat. 2A) • wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 2A) • zanubrutynib (kat. 2A) 	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib + wenetoklaks (kat. 2B) • ibrutynib (kat. 2A) • alemtuzumab ± rytuksymab (kat. 2A) • HDMP + rytuksymab (kat. 2A) • obinutuzumab (kat. 2A) 	-

HDMP-wysokie dawki metyloprednizolonu (ang. *high-dose methylprednisolone*); rż - rok życia; kat. - kategoria: kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; zgoda wśród członków NCCN; kategoria 3 - rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; duża niezgoda wśród członków NCCN. # Umieszczenie ibrutynibu w kategorii „innych zalecanych schematów” opiera się na jego profilu toksyczności; przed rozpoczęciem stosowania ibrutynibu należy przeprowadzić wyjściową ocenę czynności serca; u pacjentów bez nietolerancji ibrutynibu, jego podawanie można kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby; ## u chorych w wieku ≥ 65 lat lub u chorych w wieku <65 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny <70 ml/min) dawka wynosi 70 mg/m² w cyklu 1 ze wzrostem dawki do 90 mg/m² jeśli jest tolerowana; * ponowne stosowanie tego samego przeciwciała monoklonalnego nie jest zalecane u chorych z rzadkimi powikłaniami; nie jest jasne czy ponowne zastosowanie alternatywnego przeciwciała monoklonalnego stwarza takie samo ryzyko nawrotu; ** przeciwciała monoklonalne anty CD20:

rytuksymab, ofatumumab, obinutuzumab; *** zalecany jedynie u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub < 65 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny $< 70\text{ml/min}$); ****AIHA nie powinna wykluczać stosowania terapii skojarzonej zawierającej fludarabinę; jednak pacjenci powinni być obserwowani i fludarabina powinna być unikana w przypadku podejrzenia AIHA związanej z fludarabiną; ^ dane z badania CLL10 potwierdzają przewagę schematu FCR nad schematem BR (bendamustyna + rytuksymab) u młodszych pacjentów; u pacjentów >65 rż. obydwa schematy były porównywalne, z wyjątkiem mniejszej mielosupresji częstości występowania infekcji w BR u pacjentów z mutacją IGHV bez delecji 17p lub mutacji TP53; ^^nie zalecane u chorych z CLL z delecją 11q, wyniki dla chorych z CLLL z delecją 11q są lepsze w przypadku chemioimmunoterapii ze środkiem alkilującym; ^g zalecany jedynie u chorych w wieku poniżej 65 lat oraz bez istotnych chorób współistniejących.

2.2 Wybór populacji docelowej

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV;
- w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie dotyczące stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 przedstawionych w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 i 2022 roku (AWA Imbruvica CLL 2016, AWA Imbruvica CLL 2022). Dane w Analizach Weryfikacyjnych dotyczyły lat 2012-2021 (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 Imbruvica 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. 19. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2021 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	20 464	
2022	21 444	

2023	21 887	
2024	22 302	
2025	22 694	

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. 20. 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 leczonych pacjentów z CLL w kolejnych latach oszacowano korygując liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (prognoza danych NFZ) zaprezentowane w Tab. 19 o średni odsetek pacjentów leczonych, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia, zgodnie z danymi za rok 2015 (20,0%; Tab. 20; biorąc pod uwagę trend malejący). Ostateczną liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL (bez względu na linię leczenia) w latach 2024 - 2025 przedstawiono w tabeli poniżej i wynosi ona odpowiednio 4 460 i 4 539 chorych.

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

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Odsetek pacjentów leczonych	Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1
2024	22 302	20,0%	4 460
2025	22 694	20,0%	4 539

W celu oszacowania odsetka pacjentów leczonych w I linii wykorzystano dane przyjęte w analizie wpływu na budżet dla ibrutynibu z 2018 r. pozytywnie zweryfikowanej przez

AOTMiT w 2019 r., uzyskane na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych (■■■■ BIA Imbruvica 2018).

Tab. 22. Odsetek chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach I linii leczenia.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z CLL leczonych w I linii	■■■■	BIA Imbruvica 2018

Prognozowaną na lata 2024-2025 liczebność docelowej populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 23. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Parametr	2024	2025
Liczba leczonych dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową	4 460	4 539
Odsetek chorych leczonych w I linii		■■■■
Liczba dorosłych chorych z CLL leczonych I linią	■■■■	■■■■

Prognozowaną liczebność chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanym wskazaniu (potencjał rynku) oszacowano na ■■■■■■.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Szczegółowe dane dotyczące ibrutynibu przedstawiono poniżej, natomiast charakterystykę wenetoklaksu przedstawiono w rozdz. 4.8.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ibrutynibu.

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. 24. 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: L01EL01.
Substancja czynna	ibrutynib
Wskazania rejestracyjne	Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL). Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL). Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia

	<p>dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p>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.</p>
Wnioskowane wskazanie	<p>Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (terapia w skojarzeniu z wenetoklaksem).</p>
Dawkowanie	<p>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).</p> <p>Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. W skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu CLL, produkt IMBRUVICA należy podawać jako lek pojedynczy przez 3 cykle (1 cykl trwa 28 dni), a następnie przez 12 cykli produkt IMBRUVICA z wenetoklaksem. Pełne informacje na temat dawkowania wenetoklaksu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) wenetoklaksu.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutinib.</p> <p>Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.</p> <p>Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.</p> <p>Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Imbruvica w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia ≥ 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.</p> <p>Zalecane modyfikacje dawki przedstawiono w Tab. 25.</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 kapsułek 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,</p>

	łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego Imbruvica razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ibrutinib jest silnym, małowczątkowym 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> .

Tab. 25. Modyfikacje dawki produktu leczniczego Imbruvica w przypadku wystąpienia toksyczności.

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

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 26. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie dopuszczenie obrotu	na do	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 stosowania	do	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, lub wenetoklaksem 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 sierocego	status leku sierocego 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

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

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziału 1981 pacjentów przyjmujących ibrutinib, w czterech badaniach klinicznych 2 fazy i ośmiu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali ibrutinib w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni na CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali ibrutinib w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali ibrutinib do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta z wyjątkiem badań z zastosowaniem ibrutinibu

w skojarzeniu z wenetoklaksem, w których pacjenci otrzymywali leczenie o ustalonym czasie trwania (badania CLL3011 i PCYC1142-CA). Mediana czasu trwania leczenia ibrutinibem w zbiorczym zestawie danych wynosiła 14,7 miesięcy. Mediana czasu trwania leczenia w przypadku CLL/SLL wynosiła 14,7 miesięcy (do 52 miesięcy); MCL - 11,7 miesięcy (do 28 miesięcy); WM - 21,6 miesięcy (do 37 miesięcy).

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. 27. 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*#	12	7
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	21	1
		Zakażenie skóry*	15	2
	Często	Posocznica*#	3	3
		Zakażenie dróg moczowych	9	1
		Zapalenie zatok*	9	1
	Niezbyt często	Zakażenia <i>Cryptococcus</i> *	<1	0
		Zakażenia <i>Pneumocystis</i> *#	1	<1
		Zakażenia <i>Aspergillus</i> *	<1	<1
Reaktywacja wirusa WZW B^#		<1	<1	
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem*	5	1
		Rak podstawnokomórkowy	3	<1
		Rak kolczystokomórkowy	1	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia*	39	31
		Małopłytkowość*	29	8
		Limfocytoza*	15	11
	Często	Neutropenia z gorączką	4	4
		Leukocytoza	4	4
Rzadko	Leukostaza	<1	<1	
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc*,#	2	<1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperurykemia	9	1
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza	1	1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥3 (%)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy	12	<1
		Ból głowy	19	1
	Często	Neuropatia obwodowa*	7	<1
	Niezbyt często	Incydent naczyniowo-mózgowy#	<1	<1
Przemijający napad niedokrwieny^^		<1	<1	
Udar niedokrwieny#		<1	<1	
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	7	0
	Niezbyt często	Krwotok w gałce ocznej ‡	<1	0
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca*, #	2	1
		Migotanie przedsionków	8	4
	Niezbyt często	Tachyarytmia komorowa*, #	1	<1<1
		Zatrzymanie akcji serca#	<1	
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok**	35	1
		Siniaczenie*	27	<1
		Nadciśnienie*	18	8
	Często	Krwawienie z nosa	9	<1
		Wybroczyny	7	0
Niezbyt często	Krwiak podtwardówkowy#	1	<1	
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	47	4
		Wymioty	15	1
		Zapalenie jamy ustnej*	17	1
		Nudności	31	1
		Zaparcia	16	<1
		Dyspepsja	11	<1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Niewydolność wątroby*, #	<1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*	34	3
	Często	Pokrzywka	1	<1
		Rumień	3	<1
		Łamliwość paznokci	4	0
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy	<1	<1
Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej*		<1	<1	
	Dermatozy neutrofilowe*	<1	<1	
Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona^^	<1	<1	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	24	2
		Skurcze mięśniowe	15	<1
		Ból mięśniowo-szkieletowy*	36	3

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥3 (%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	19	1
		Obrzęk obwodowy	16	1
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	10	<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; ‡ w niektórych przypadkach związane z utratą wzroku

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Z 1981 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, neutropenię, wysypkę, trombocytopenię i krwotok. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 8% pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Z 1981 pacjentów leczonych ibrutynibem, 50% pacjentów miało co najmniej 65 lat. Zapalenie płuc stopnia 3. lub wyższego (11% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 4% pacjentów w wieku poniżej 65 lat) i trombocytopenia (11% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 5% pacjentów w wieku poniżej 65 lat) występowały częściej u osób w podeszłym wieku leczonych ibrutynibem.

Bezpieczeństwo długoterminowe

Przeanalizowano dane dotyczące bezpieczeństwa z długoterminowej terapii produktem IMBRUVICA, trwającej ponad 5 lat, od 1284 pacjentów (wcześniej nieleczeni z CLL / SLL n = 162 i z nawrotową/lekooporną CLL/SLL n = 646, nawrotowym/lekoopornym MCL n=370 i WM n=106). 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. Mediana czasu trwania leczenia WM wynosiła 47 miesięcy (zakres od 0,3 do 61 miesięcy), przy czym 78% i 46% pacjentów było leczonych, 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), 7% (rok 1-2), 9% (rok 2-3), 9% (rok 3-4) i 9% (rok 4-5); całkowita 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 przewlekłej białaczki limfocytowej:

- w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV;
- w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53)

w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (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.79) dla ibrutynibu finansowanego w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Tab. 28. Wnioskowany sposób finansowania.

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

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

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają łącznie poniższe kryteria: 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, 2) stan sprawności według WHO 0 - 2, 3) wiek powyżej 18 r.ż. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas

	stosowania oraz 30 dni po zaprzestaniu leczenia wenetoklaksem.
Określenie czasu leczenia	Maksymalny czas trwania leczenia ibrutynibem i wenetoklaksem wynosi 15 cykli po 28 dni, przy czym przez 3 pierwszych cykli podawany jest ibrutynib w monoterapii, a przez kolejnej 12 cykli (od 4 do 15 cyklu) podawany jest ibrutynib wraz z wenetoklaksem.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K, 2) jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu, 3) jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny, 4) niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pugh, 5) niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA, 6) aktywne ciężkie zakażenie, 7) aktywne zapalenie wątroby typu B, 8) ciąża, 9) nadwrażliwość na ibrutynib lub wenetoklaks lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	<p>1. Dawkowanie ibrutynibu Zalecana dawka ibrutynibu w PBL - 420 mg podawane 1 x na dobę. Zmiana dawkowania leku powinna być prowadzona zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>2. Dawkowanie wenetoklaksu Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tydzień 1 Zalecaną dawkę wenetoklaksu - doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce. 2) Tydzień 2 Zalecaną dawkę wenetoklaksu - doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce. 3) Tydzień 3 Zalecaną dawkę wenetoklaksu - doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce. 4) Tydzień 4 Zalecaną dawkę wenetoklaksu - doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. 5) Tydzień 5 i kolejne Zalecana dawka wenetoklaksu - doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce. <p>Wenetoklaks podaje się w 1. dniu czwartego 28-dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie kontynuuje się fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem powyżej aż do osiągnięcia zalecanej dawki leku tj. 400 mg na dobę. Dawkę 400 mg przyjmuje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 15.</p>

	<p>Dopuszcza się modyfikację dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>
<p>Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Badania laboratoryjne <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; b) kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita c) stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), przesiewowe d) badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb); 2) Ocena masy guza, w tym badanie obrazowe (USG j. brzusznej i RTG klatki piersiowej albo TK albo MRI, wybór rodzaju badań obrazowych - do decyzji lekarza), 3) EKG; 4) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Badania przeprowadzane 1 x w miesiącu: <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2) Badania przeprowadzane co 3 miesiące <ul style="list-style-type: none"> • badania biochemiczne (stężenie potasu, stężenie kwasu moczowego, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, stężenie kreatyniny, stężenie bilirubiny całkowitej, aktywność AST, ALT, aktywność LDH); • badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL) z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytosą. 3) Dodatkowo w trakcie leczenia wenetoklaksem: <p>Przed pierwszym podaniem oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie następujące badania (morfologia krwi z rozmazem, stężenie potasu, stężenie kwasu moczowego, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, stężenie kreatyniny, aktywność LDH).</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

	2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
Inne	-

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV;
- w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53)

w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib w programie lekowym B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (Obwieszczenie MZ).

W związku z powyższym, wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie dotyczące stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową zgodne 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. 30.

[Redacted header]

[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 footer]

[Redacted header]

[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 footer]

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/mut*TP53*) i/lub bez mutacji rejonu 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.

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

Tab. 32. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku Rekomendacja nr 13/2022 z dnia 8 lutego 2022 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137, • Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011, • Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028; • Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obniżenia CZN produktu leczniczego w postaci tabletek co najmniej do poziomu (...) z uwzględnieniem zawartości substancji czynnej w opakowaniu, (...) • zabezpieczenia budżetu płatnika. <p>Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brak udowodnionej zdecydowanej przewagi nad refundowanymi komparatorami. 2. Wyniki analizy ekonomicznej (...). 3. Wyniki badań sugerują (...). 4. Wytyczne kliniczne wskazują na zastosowanie ibrutinibu w I linii leczenia. 	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137; • Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011; • Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028; • Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035. <p>w programie lekowym „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)”, (...) na proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przedstawionych analizach wnioskodawca za komparatory dla ibrutinibu (IBR) wskazał:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obinutuzumab z chlorambucylem (OBI+CHB) - komparator główny; • bendamustyna z rytuksymabem (B+R) - komparator główny; • chlorambucylem w monoterapii (CHB) - komparator dodatkowy. <p>Wnioskodawca dokonał uzupełnień na prośbę Agencji o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI) - komparator główny. <p>Dwa komparatory nie zostały uznane przez wnioskodawcę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl z rytuksymabem (CHB+R); • wysokie dawki metylprednizolonu z rytuksymabem (HDMP+R). <p>Porównanie ze schematem CHB+R zostało przeprowadzone przez Agencję.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	5. (...)	<p><u>IBR vs BR</u></p> <p>W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla punktu końcowego przeżycie całkowite (OS). Ryzyko progresji choroby (PFS) w grupie IBR w porównaniu do grupy BR jest istotnie statystycznie niższe, zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji z delecją 17p lub 11q oraz z ekspresją ZAP70 (około 76% komórek z ekspresją ZAP70 zawiera również niezmutowane IgHV). Ponadto w analizie wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR niż w grupie BR.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa IBR wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zgonu (raportowanego w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po jego przerwaniu) w grupie IBR niż w grupie BR (porównanie bezpośrednie). W badaniu stopnia ≥ 3, w tym występowania zmniejszonej liczby neutrofilii i zmniejszonej liczby płytek krwi była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR w porównaniu z BR, natomiast częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie, w tym migotania przedsionków ≥ 3 stopnia i nadciśnienia ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie większa w grupie IBR w porównaniu z BR. Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia istotnie statystycznie rzadziej w grupie IBR niż w grupie BR raportowano występowanie gorączki neutropenicznej 3 stopnia.</p> <p><u>IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R</u></p> <p>Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R. Mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup (IBR, BR, CHB+OBI, CHB+R). W porównaniu IBR vs CHB+OBI nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia bez progresji, natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby w grupie IBR wykazano w porównaniu z CHB+R. Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie IBR (w okresie obserwacji o medianie 5 lat), w grupie BR wyniosła 43 miesiące mediana okresu obserwacji (38 miesięcy; nie osiągnięto), w grupach CHB+OBI oraz CHB+R wyniosła</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>odpowiednio 31,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 62,5 miesiąca) oraz 16,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 42,4 miesiąca).</p> <p>Analiza bezpieczeństwa IBR wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy grupą IBR a grupami CHB+OBI (porównanie pośrednie) i CHB+R (porównanie pośrednie).</p> <p>Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych pomiędzy grupą IBR a grupą CHB+OBI i CHB+R, chociaż występowały one częściej w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI i CHB+R. Jednocześnie szansa wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI i niż w grupie CHB+R. Szansa wystąpienia trombocytopenii ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI.</p> <p><u>IBR vs WEN+OBI</u></p> <p>Wnioskodawca wykonał zestawienie wyników porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej i wyników badania Fischer 2019 porównującego skuteczność WEN+OBI vs CHB+OBI. Z zestawienia wynika, że wykazano istotną statystycznie wyższość WEN+OBI nad CHB+OBI w zakresie PFS (ocena badacza: HR=0,35 [95%CI: 0,23; 0,53], $p < 0,01$; ocena niezależnej komisji: HR=0,33 [95%CI: 0,22; 0,51], $p < 0,001$), podczas gdy nie wykazano wyższości IBR nad CHB+OBI ani w zakresie OS ani PFS.</p> <p><u>IBR vs BR</u></p> <p>(...)</p> <p><u>IBR vs CHB+OBI</u></p> <p>(...)</p> <p><u>IBR vs WEN+OBI, IBR vs CHB+R, IBR vs AKA</u></p> <p>Zestawienie rocznych kosztów leczenia wnioskowanej technologii oraz terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem (WEN+OBI) (...)</p> <p>W ramach obliczeń własnych Agencji porównano koszty stosowania IBR vs CHB+R z którego wynika, że (...). Porównano również koszty stosowania IBR vs AKA (akalabrutynib), który był oceniany przez AOTMiT</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>w 2021 roku w bardzo zbliżonym wskazaniu. Z zestawienia rocznych kosztów stosowania obu substancji wynika, że leczenie IBR jest (...)</p> <p>Wpływ na budżet Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinibum), (...).</p> <p><u>Ograniczenia analizy</u></p> <p>Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest nieuwzględnienie części komparatorów (CHB+R) i konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego dla porównania z CHB+OBI, co zwiększa niepewność wyników. Ponadto pomimo długich okresów obserwacji (mediana około 5 lat), wyniki włączonych badań są niedojrzałe - nie osiągnięto median OS dla żadnej z analizowanych interwencji, a medianę PFS osiągnięto jedynie dla komparatorów (BR w badaniu Alliance oraz CHB+OBI i CHB+R w badaniu CLL11). Warto zwrócić uwagę, że analiza została przeprowadzona w populacji szerszej niż wnioskowana (bez ograniczenia względem cytogenetycznego ryzyka wystąpienia progresji).</p> <p>Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej dotyczy w szczególności braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z CHB+OBI. W celu uwzględnienia skuteczności tego schematu w analizie (...).</p> <p>Dodatkowym ograniczeniem danych klinicznych przyjętych z badania RESONATE-2 jest również niepełna dojrzałość tych danych i konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania. Jednym z ograniczeń przeprowadzonej analizy wpływu na budżet jest fakt, iż nie zostało uwzględnione przejęcie udziałów w rynku w I linii leczenia od schematów HDMP+R oraz CHB+R oraz WEN+OBI, które są refundowane oraz rekomendowane przez wytyczne kliniczne. W przypadku schematów HDMP+R oraz CHB+R polskie wytyczne kliniczne PTOK 2020 rekomendują je jako opcje terapeutyczne dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, w przypadku braku dostępności do terapii celowanych. Może to wpłynąć na różnice między prognozowaną przez</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku oraz wydatkami płatnika publicznego.</p> <p>Ponadto należy mieć na uwadze, że obecnie toczy się postępowania dla AKA, który ma być stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”, co w konsekwencji może wpływać na niepewność wyników analizy ekonomicznej i finansowej w przyszłych latach.</p> <p>Przeprowadzone przez Agencję zestawienie kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją AKA oraz IBR wskazuje, (...) Natomiast zgodnie z założeniami analizy dla IBR populacja docelowa z czego IBR będzie stosowany u 60% nowo kwalifikujących się pacjentów. Należy podkreślić, iż założenia przyjęte w analizie dla AKA i IBR (...)</p> <p>Zidentyfikowano osiem rekomendacji refundacyjnych, w tym 4 rekomendacje pozytywne (francuska HAS w 2020 r., australijska PBAC w 2019 r., holenderska ZIN w 2020 r. oraz szkocka SMC w 2016 r.), 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (brytyjska NICE z 2017 r. i kanadyjska CADTH z 2016 r.) oraz 2 negatywne (niemiecki IQWiG z 2016 r. i irlandzki NCPE z 2015 r.). W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na duże korzyści kliniczne IBR, które przeważały nad wysokimi kosztami terapii. W obu warunkowych rekomendacjach zalecenia uzależniono od zapewnienia odpowiedniej ceny leku. Rekomendacje negatywne podkreślały brak efektywności kosztowej leku oraz niepewność odnośnie do korzystnych efektów klinicznych w porównaniu do terapii, które są obecnie standardem postępowania we wnioskowanym wskazaniu w poszczególnych krajach.</p> <p>Mając na względzie stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz (...)Prezes Agencji uważa za zasadne ewentualne objęcie refundacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137; • Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011;

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<ul style="list-style-type: none"> • Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028; • Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035. <p>w programie lekowym „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)”, w istniejącej grupie limitowej oraz wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem (...).</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku Opinia nr 9/2020 z dnia 21 stycznia 2020 r.</p>	<p><u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib), kapsułki twarde a 140 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10 C91.1) z transformacją typu Richtera.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> <i>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</i> Transformacja Richtera może wystąpić u 2 - 3% chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Chłoniaki powstałe w wyniku transformacji charakteryzują się bardziej agresywnym przebiegiem niż postaci de novo i opornością na chemioterapię. Rokowanie jest złe z medianą czasu przeżycia około 8 miesięcy.</p> <p><i>Skuteczność kliniczna i praktyczna</i> Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Imbruvica. Niskiej jakości dowody naukowe w postaci pojedynczych analiz retrospektywnych i opisów przypadków wskazują na możliwość uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie u części chorych z transformacją Richtera.</p> <p><i>Bezpieczeństwo stosowania</i></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 Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera za zasadne.</p> <p>W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 1 badanie retrospektywne Winter 2017, do którego włączono pacjentów z nawrotowym lub opornym rozlanym chłoniakiem z dużych limfocytów B leczonych ibrutinibem. Wśród 54 pacjentów spełniających kryteria włączenia, z czego 13 pacjentów zaobserwowano transformację typu Richtera. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w subpopulacji pacjentów z transformacją typu Richtera wyniósł 46%, z czego u jednego pacjenta odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 5 odpowiedź częściową. Mediana przeżycia całkowitego w omawianej grupie wynosiła 7,2</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) związanymi ze stosowaniem leku są: biegunka, wysypka, powikłania krwotoczne, neutropenia, bóle mięśniowo - szkieletowe, nudności i trombocytopenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. są: neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.</p> <p><i>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</i></p> <p>Ponieważ wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Imbruvica i EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.</p> <p><i>Konkurencyjność cenowa</i></p> <p>Koszt 3-miesięcznej terapii Imbruvica jest wysoki.</p> <p><i>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń</i></p> <p>ze środków publicznych i świadczeniobiorców</p> <p>Brak oszacowania wielkości populacji docelowej nie pozwala na określenie wpływu na wydatki płatnika publicznego, za wyjątkiem wspomnianych wyżej jednostkowych kosztów terapii.</p> <p><i>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</i></p> <p>Alternatywnymi technologiami medycznymi wskazywanymi przez wytyczne mogą być immunochemioterapia R-CHOP, która była już stosowana oraz allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Rada nie posiada wyczerpujących informacji na temat zarówno stanu klinicznego chorego jak i jego leczenia, jednak zakłada, że wszystkie możliwe do zastosowania w danym</p>	<p>miesiąca. Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3 miesiące.</p> <p>Dodatkowo włączono 6 publikacji opisujących 10 przypadków pacjentów, u których nastąpiła transformacja Richtera (RT), przeważnie do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Przedstawione publikacje podobnie jak badanie retrospektywne wskazują na możliwą skuteczność, gdzie wśród 10 opisanych przypadków, 6 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź, a 3 pacjentów odpowiedź częściową na leczenie ibrutinibem.</p>

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

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Populacja określona we wnioskowanym programie lekowym jest węższa od wskazania rejestracyjnego, które nie zawiera ograniczeń do stanu sprawności WHO, liczby punktów wg skali CIRS czy poziomu klirensu kreatyniny.</p> <p><u>Uwaga Rady</u></p> <p>Należy rozważyć finansowanie terapii w podgrupie chorych z delecją 17p i/lub mutacją w genie <i>TP53</i></p>	<p>W wymienionym badaniu [...].</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowana terapia jest efektywna kosztowo. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, iż [...].</p> <p>W modelu przyjęto 30 letni horyzont czasowy, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano 5- letni horyzont czasowy. Uwzględniony krótszy 5-letni horyzont czasowy w celu minimalizacji niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poza okres obserwacji przyjęty w badaniu CLL-14 ([...]). Przyjęcie krótszego niż dożywotni horyzontu czasowego analizy może doprowadzić do zniekształcenia uzyskiwanych wyników poprzez nieuwzględnienie wszystkich kosztów oraz efektów zdrowotnych związanych ze stosowanymi interwencjami. [...].</p> <p>Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej odnoszącej się do wnioskowanej technologii.</p> <p>Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, obinutuzumab (dodany do wenetoklaksu) miałby być finansowany w ramach odrębnego programu lekowego B.79 („Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1)“). Nie jest pewne czy takie rozwiązanie jest możliwe do zrealizowania.</p> <p>Wyżej wspomniany produkt Gazyvaro (obinutuzumab), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z chlorambucylem u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Powyższe wskazanie nie obejmuje zastosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z wenetoklaksem. Należy więc wskazać, że obinutuzumab byłby stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi.</p> <p>Mając na względzie powyższe Prezes Agencji podobnie jak Rada Przejrzystości uważa finansowanie wnioskowanej terapii za niezasadne. Prezes Agencji przychylił się do sugestii Rady, że należałoby zbadać możliwość zastosowania i ewentualnego finansowania ocenianej terapii</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku</p> <p>Rekomendacja nr 44/2017 z dnia 13 lipca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/ml, 3 fiołki 5 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990764402, • 20 mg/ml, 1 fiołka 50 ml+2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990842124 <p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, wyłącznie pod warunkiem włączenia go jako opcji terapeutycznej w obecnie finansowanym programie.</p> <p>Rada uznaje, że leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej powinno odbywać się w ramach jednego programu lekowego z dostępnymi wszystkimi możliwymi opcjami terapeutycznymi, co oznacza konieczność połączenia wnioskowanego programu z istniejącym i finansowanym ze środków publicznych programem B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”.</p> <p>Rada ocenia zaproponowany instrument podziału ryzyka jako niewystarczający, [...].</p>	<p>w podgrupie chorych z delecją 17p i/lub mutacją w genie <i>TP53</i>, wymaga to jednak przeprowadzenia oceny.</p> <p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 3 fiołki 5 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990764402; • Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 1 fioł. 50 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990842124, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest zasadne. Prezes Agencji dostrzega ewentualną możliwość finansowania ocenianej technologii, przy jej uwzględnieniu w wielolekowym programie, ale wyłącznie w zawężonej populacji, obejmującej pacjentów z przeciwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny lub po nieskuteczności terapii obinutuzumabem.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2015 z dnia 6 lipca 2015 roku</p> <p>Rekomendacja nr 60/2015 z dnia 6</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fioł. a 40 ml, kod EAN 5902768001105, w ramach programu lekowego</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fioł. a 40 ml w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
lipca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<p>„Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”. <u>Uzasadnienie:</u> Wniosek dotyczy zdefiniowanego i znanego problemu zdrowotnego o znacznej heterogenności objawów oraz przebiegu klinicznego u poszczególnych chorych. Zidentyfikowano tylko jedno średniej jakości randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia - porównujące obinutuzumab skojarzony z chlorambucylem z rytuksymabem skojarzonym z chlorambucylem oraz chlorambucylem w monoterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie bez progresji choroby. Wykazano w tym zakresie istotną statystycznie przewagę G-Clb. Wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących obinutuzumab z chlorambucylem mediana PFS jest blisko 2 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą rytuksymab z chlorambucylem oraz 3 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą chlorambucyl w monoterapii. Rada Przejrzystości uważa, że mimo efektywności kosztowej wnioskowanej technologii, co wykazano w toku analizy ekonomicznej, proponowany schemat terapeutyczny wymaga dalszych badań klinicznych, a na obecnym etapie wyniki badań nie uzasadniają wzrostu kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w leczeniu CLL z punktu widzenia korzyści klinicznych dla chorych. Rada nie akceptuje również proponowanego RSS. Rada zwraca także uwagę na konieczność uzupełnień w zaproponowanym programie lekowym, dotyczy to schematu dawkowania leków w programie, z całkowitym pominięciem w rozpatrywanym wniosku podawania i</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe i ograniczenia analiz wnioskodawcy, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją obinutuzumabu w ocenianym wskazaniu. Dowody naukowe w postaci 1 badania klinicznego o umiarkowanej wiarygodności dowodzą wyższości terapii w porównaniu do leczenia chlorambucylem, ale nie udowadniają, że obinutuzumab dodany do chlorambucylu zamiast rytuksymabu wpływa na przeżycie całkowite pacjentów. Nie udowodniono także różnic w ocenie jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami mierzonej do momentu wystąpienia progresji choroby. Na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego wpływa również istotnie statystyczna wyższa częstość występowania zdarzeń niepożądanych trzeciego i czwartego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia. Analizy wnioskodawcy ze względu na dobór technologii alternatywnych przedstawionych do porównania nie przedstawiają całego spektrum terapii dostępnych we wnioskowanym wskazaniu. Należy podkreślić, że technologie wybrane przez wnioskodawcę nie stanowią jedynej praktyki klinicznej w Polsce, na co wskazują stanowiska ekspertów otrzymane przez Agencję, a także opinia Narodowego Funduszu Zdrowia. Inne technologie refundowane w ramach polskiego systemu ochrony zdrowia nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę we wszystkich przedstawionych analizach. Wobec powyższego oszacowania dokonane w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej nie prezentują całości potencjalnych konsekwencji zdrowotnych, ekonomicznych i finansowych dla systemu ochrony zdrowia. Analiza wpływu na budżet ze względu na prognozę populacji docelowej może prezentować niedoszacowane konsekwencje finansowe.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>dawkowania chlorambucylu. Zdaniem Rady celowe byłoby też wykonywanie badań w kierunku HIV przy kwalifikacji chorych. Dyskusji należy także poddać konieczność przeprowadzenia u chorych włączanych do programu podstawowych badań molekularnych mających znaczenie prognostyczne. Kryteria monitorowania programu wymagają uszczegółowienia, gdyż nie wykraczają przy obecnych zapisach poza ogólniki, na podstawie których trudno będzie ocenić efektywność kliniczną wnioskowanej technologii.</p> <p>W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 118/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>Rekomendacja nr 119/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Levact (bendamustinum hydrochloridum) (kod EAN 5909990802210 / kod EAN 5909990802234) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii w oddzielnej grupie limitowej. Rada uznaje [...] za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Korzyść kliniczna za stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiącą standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka - korzystny. Na podstawie dostępnych danych uznano, że finansowanie bendamustyny w ocenianym wskazaniu jest efektywne kosztowo i lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu płatnika publicznego. Konieczność bardziej [...]</p>	<p><u>Rekomendacje:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej.</p> <p>Korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania bendamustyny u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zostały wystarczająco wiarygodnie udokumentowane. Wyniki terapii bendamustyną we wskazanym wskazaniu, w porównaniu do terapii chlorambucylem, który stanowi standard leczenia u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny, wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz wyższą ogólną odpowiedź na leczenie.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	wynika z przewidywanego przejęcia przez lek przeważającej części rynku.	Wyniki przeprowadzonych analiz ekonomicznych wskazują, że stosowanie bendamustyny we wnioskowanym wskazaniu jest efektywne kosztowo. Na podstawie zgromadzonych danych należy uznać za słuszne, aby bendamustyna w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) została objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, w oddzielnej grupie limitowej, pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu płatnika publicznego.
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 90/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Odnosząc się do zlecenia oceny świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu przewlekłej białaczki limfoblastycznej wiąże się ze znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Rytuksymab jest zalecany w wielu wytycznych i rekomendacjach klinicznych jako składnik terapii I oraz II linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych i z tego powodu powinien być podawany jedynie pod nadzorem specjalistów w placówkach, gdzie dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Jednak jest lekiem o udowodnionej skuteczności i dlatego powinien</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”.</p> <p>Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem 1 Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”, tj. pozostawienie rytuksymabu w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</p> <p>Rytuksymab jest produktem leczniczym o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz udowodnionej skuteczności w I i II linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</p> <p>Rekomendacje i wytyczne międzynarodowe zalecają rytuksymab w większości schematów terapeutycznych w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z nawrotem choroby lub opornych na leczenie.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>być finansowany w leczeniu I i II linii przewlekłej białaczki limfocytowej</p>	<p>Zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w leczeniu pierwszej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową stanowi opcję terapeutyczną, która w porównaniu do terapii fludarabiną z cyklofosfamidem istotnie wpływa na poprawę skuteczności terapii (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu przeżycia całkowitego pacjentów oraz wzrost prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i całkowitej remisji choroby).</p> <p>W leczeniu drugiej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, która w porównaniu do terapii fludarabiną z cyklofosfamidem również istotnie wpływa na poprawę skuteczności terapii przeciwnowotworowej (m.in. wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wzrost prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie).</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 08 listopada 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. 33. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022b	Ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem w terapii wcześniej nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.	Ocena w toku.
SMC 2022	Ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem w terapii wcześniej nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.	Ocena w toku.
AWMSG 2022	Ibrutinib w połączeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem lub wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną białaczką limfocytową.	Ocena przerwana z uwagi na ocenę NICE.
NCPE 2022	Ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem w terapii wcześniej nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.	Ocena w toku.
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
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 dnia 21 grudnia 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 programie lekowym B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- ibrutynib,
- akalabrutynib,

- obinutuzumab,
- wenetoklaks.

Ibrutinib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV;
- w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).

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 przewlekłej białaczki limfocytowej:

- w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV;
- w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53)

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie dotyczące stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, dotyczące leczenia CLL, uwzględniają różne kryteria doboru terapii m.in: obecność delecji 17p/ mutacji genu *TP53*, obecność mutacji *IGHV*, wiek (poniżej lub powyżej 65 roku życia), stan ogólny/sprawność (*fit*, *less fit* lub *unfit*), czy obecność chorób współistniejących. W związku z powyższym, na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie jest możliwe ustalenie jednego wspólnego schematu postępowania w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, co może wynikać m. in. z różnych definicji ogólnego stanu zdrowia/sprawności chorych z CLL.

Na podstawie analizy wytycznych praktyki klinicznej można wnioskować, że w terapii wcześniej nieleczonych chorych z CLL bez delecji 17p lub mutacji *TP53* w dobrym stanie zdrowia/bez chorób współistniejących preferowane są schematy FCR i CCR (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021, BSH 2022). Kładrybina, wchodząca w skład schematu CCR, nie jest obecnie finansowana w Polsce, z tego względu schemat CCR nie stanowi odpowiedniego komparatora dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych. Z kolei leki wchodzące w skład schematu FCR, tj.: fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab są aktualnie refundowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). W związku z tym, **schemat FCR stanowi odpowiedni**

komparator dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu CLL w subpopulacji chorych w dobrym stanie zdrowia (*fit*).

W szczególnych przypadkach, tj. u chorych w wieku >65 lat lub/i z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie można rozważyć również zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną (BR). Alternatywnie dopuszczalne jest podanie ibrutynibu lub wenetoklaksu i obinutuzumabu (V+G) (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021). Ibrutynib nie jest aktualnie refundowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu, w związku z tym nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji. Bendamustyna i rytuksymab finansowane są ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, **bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR) stanowi odpowiedni komparator dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji.** Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (V+G) finansowany jest w ramach programu lekowego B. 103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C91.1) u chorych wcześniej nieleczonych z CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/min oraz < 70 ml/min lub liczbą punktów wg skali CIRS > 6. Zgodnie z wytycznymi i ogólną praktyką kliniczną przyjmuje się, że są to parametry określające populację chorych w złym stanie zdrowia, **dlatego schemat V+G stanowi odpowiedni komparator dla schematu I+V jedynie w subpopulacji chorych w złym stanie zdrowia.**

U chorych w złym stanie zdrowia/z chorobami współistniejącymi (*unfit*) zalecany jest chlorambucyl w połączeniu z przeciwciałami anti-CD20, chlorambucyl (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021, BSH 2022, ESMO 2022), ibrutynib (PTOK 2020, BSH 2022) oraz wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumab (ESMO 2020). Spośród wymienionych powyżej opcji terapeutycznych w Polsce finansowany ze środków publicznych jest obinutuzumab (w połączeniu z chlorambucylem w ramach programu lekowego B.79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem), wenetoklaks (w połączeniu z obinutuzumabem w ramach programu lekowego B. 103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem; patrz opis powyżej) oraz chlorambucyl i rytuksymab (należący do przeciwciał anti-CD20) w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). Schematy V+G, C+G i C+R stanowią **odpowiednie komparatory dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji.** Należy jednak zaznaczyć, że biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych (APD Imbruvica 2021) [REDACTED]. Zgodnie z polskimi wytycznymi (PTHiT i PALG-CLL 2021) chlorambucyl w monoterapii jest używany rzadko. Biorąc pod uwagę, dostępność innych terapii o wyższej skuteczności (m. in. C+G i V+G), nie uwzględniono chlorambucylu w monoterapii jako odpowiedniego komparatora dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych.

Analizując wytyczne pod kątem obecności delecji 17p lub mutacji *TP53*, u chorych z delecją 17p lub mutacją *TP53* zalecane są generalnie inhibitory BCR, tj. ibrutynib i idelalizib (w połączeniu z rytuksymabem) (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021, ESMO 2020, NICE 2022, BSH 2022). Z kolei według wytycznych NCCN, zarówno w przypadku obecności, jak i braku delecji 17p/mutacji *TP53*, w pierwszej linii leczenia CLL preferowane jest stosowanie

następujących opcji terapeutycznych: akalabrutynib w połączeniu z obinutuzumabem, wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem oraz zanubrutynib. Idelalzyb oraz zanubrutynib nie są aktualnie refundowane w Polsce w pierwszej linii leczenia CLL (Obwieszczenie MZ), w związku z tym nie stanowią komparatora dla analizowanej interwencji.

Ibrutinib i akalabrutynib są finansowane ze środków publicznych w pierwszej linii leczenia CLL od 1 stycznia 2023 r., w związku z tym na dzień złożenia wniosku są to nowe terapie. Trudno na podstawie tak krótkiego okresu refundacji ustalić udziały w rynku analizowanych terapii. W związku z tym należy uznać, że ibrutynib i akalabrutynib nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej i **nie zostały uwzględnione jako komparatory dla analizowanej interwencji. Tym bardziej, że ich finansowanie w pierwszej linii leczenia dotyczy wyłącznie bardzo wąskiej subpopulacji pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi.**

Zgodnie z opisem powyżej, **wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem stanowi odpowiedni komparator dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem.**

Podsumowując, na podstawie analizy rekomendacji i wytycznych klinicznych (szczegółowy opis wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono w rozdz. 2.1.7), biorąc pod uwagę aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej substancje czynne (oraz ich wskazania refundacyjne), **jako komparatory dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową wybrano:**

- fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Mając na uwadze brak zunifikowanej ścieżki terapeutycznej oraz indywidualizację terapii wybór komparatorów był dyskusyjny w gronie ekspertów klinicznych. 



W kolejnych rozdziałach przedstawiono charakterystykę fludarabiny, cyklofosfamidu, rytuksymabu, bendamustyny, chlorambucylu, obinutuzumabu i wenetoklaksu.

4.2 Charakterystyka fludarabiny

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

Tab. 34. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - fludarabina.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Fludara Oral 10 mg, tabletki powlekane. Produkt Fludara Oral dostępny jest w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 20 tabl., 05909991183325, Rp; • 15 tabl., 05909991183318, Rp.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Antymetabolity; Analogi puryn; Fludarabina kod ATC: L01BB05
Substancja czynna	fludarabina
Wskazanie dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej	Produkt Fludara Oral jest wskazany w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.
Dawkowanie	Produkt Fludara Oral powinien być stosowany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowych. <u>Dorośli</u> Zalecana dawka fosforanu fludarabiny wynosi 40 mg/m ² powierzchni ciała. Przyjmuje się ją doustnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni, w cyklach co 28 dni. Ta dawka jest 1,6 razy większa od zalecanej dawki fosforanu fludarabiny podawanej dożylnie (25 mg/m ² pc./dobę). Algorytm umożliwiający obliczenie ilości tabletek produktu Fludara Oral przedstawiono w Tab. 35. Informacje dotyczące modyfikacji dawki oraz dawkowania w przypadku szczególnych populacji pacjentów przedstawiono w charakterystyce produktu leczniczego (Fludara Oral ChPL).
Droga podania	Tabletki produktu Fludara Oral można przyjmować na czczo lub w czasie posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich żuć ani tamać
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt Fludara Oral zawiera fosforan fludarabiny, fluorowany analog nukleotydu widarabiny, produktu leczniczego o działaniu przeciwwirusowym - 9-beta-D-arabinozuryloadenina (ara-A). Jest ona częściowo oporna na deaminację przez deaminazę adenozynową. Fosforan fludarabiny jest szybko defosforylowany do 2F-ara-A, który jest pobierany przez komórki organizmu i następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksycytydynową do aktywnego trifosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydu, polimerazę α , δ i ϵ DNA. Prymaza DNA i ligaza DNA hamują tym samym syntezę DNA. Ponadto następuje częściowe zahamowanie polimerazy II RNA i w konsekwencji zmniejszenie syntezy białek. Pomimo, że niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie są dotychczas znane, uznaje się, że wpływając na syntezę DNA, RNA i białek, hamuje on wzrost komórek, przy czym dominującym czynnikiem jest hamowanie syntezy DNA. Dodatkowo, w badaniach in vitro w limfocytach w przewlekłej białaczce limfocytowej typu B-komórkowego (CLL) po ekspozycji na 2F-ara-A, stwierdzono charakterystyczną dla apoptozy rozległą fragmentację DNA i śmierć komórki.

Tab. 35. Algorytm obliczania ilości tabletek produktu Fludara Oral w przeliczeniu na powierzchnię pacjenta.

Powierzchnia ciała pacjenta (m ²)	Całkowita dawka leku (mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta (w zaokrągleniu do liczb całkowitych)	Ilość tabletek na dobę (całkowita dawka dobową)
0,75-0,88	30-35	3 (30 mg)
0,89-1,13	36-45	4 (40 mg)
1,14-1,38	46-55	5 (50 mg)
1,39-1,63	56-65	6 (60 mg)
1,64-1,88	66-75	7 (70 mg)
1,89-2,13	76-85	8 (80 mg)
2,14-2,38	86-95	9 (90 mg)
2,39-2,50	96-100	10 (100 mg)

4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny fludarabiny.

Tab. 36. Status rejestracyjny rytuksymabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 30 kwietnia 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 marca 2014 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11833
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Fludara Oral jest wskazany w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

4.2.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min;
- niewyrównana niedokrwistość hemolityczna;
- laktacja.

4.2.3 Przedawkowanie

Po podaniu dużych dawek produktu Fludara Oral obserwowano leukoencefalopatię, ostrą toksyczną leukoencefalopatię lub zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Objawy mogą obejmować bóle głowy, nudności, wymioty, drgawki, zaburzenia widzenia włączając w to utratę wzroku, zaburzenia aparatu widzenia i ogniskowych deficytów neurologicznych. Dodatkowo mogą pojawić się: zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie wewnątrzgałkowe nerwu wzrokowego, dezorientacja, senność, pobudzenie, parapareza i (lub) niedowład czterokończynowy, spastyczność mięśni i nietrzymanie moczu, nieodwracalne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym cechujące się opóźnioną utratą wzroku, śpiączką i zgonem. Duże dawki produktu leczniczego wywołują również ciężką trombocytopenię i neutropenię w wyniku zahamowania czynności szpiku kostnego.

Nie jest znane swoiste antidotum w przypadku przedawkowania produktu Fludara Oral. Postępowanie polega na odstawieniu produktu leczniczego i leczeniu objawowym.

4.2.4 Działania niepożądane

Na podstawie zdobytego doświadczenia po zastosowaniu produktu Fludara Oral, do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: mielosupresja (neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość), zakażenia, w tym zapalenie płuc, kaszel, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, nudności, wymioty i biegunka. Inne, często spotykane działania to: dreszcze, obrzęk, złe samopoczucie, neuropatia obwodowa, zaburzenia widzenia, jadłowstręt, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej i wysypka skórna. U pacjentów leczonych produktem Fludara Oral występowały ciężkie zakażenia oportunistyczne. Donoszono o przypadkach zgonów w wyniku ciężkich działań niepożądanych.

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów MedDRA). Częstość występowania podano na podstawie danych z badań klinicznych bez względu na związek przyczynowy ze stosowaniem produktu Fludara Oral. Działania niepożądane występujące rzadko określono przede wszystkim w oparciu o doświadczenia uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tab. 37. Działania niepożądane dla fludarabiny.

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia / zakażenia oportunistyczne (w wyniku uaktywnienia się latentnego wirusa, np. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, wirus Herpes zoster, wirus Epsteina-Barr), zapalenie płuc			zaburzenia limfoproliferacyjne (związane z wirusem EBV)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (głównie związana z wcześniejszym, równoległym lub późniejszym leczeniem lekami alkilującymi, inhibitorami topoizomerazy lub radioterapią)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia	mielosupresja		
Zaburzenia układu immunologicznego			zaburzenia autoimmunologiczne (w tym autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zespół Evansa, płamica małopłytkowa, hemofilia nabyta, pęcherzyca)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	zespół lizy guza (w tym niewydolność nerek, kwasica metaboliczna, hiperkaliemia,	

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
			hipokalcemia, hiperurykemia, hematuria, obecność kryształków w moczu, hiperfosfatemia)	
Zaburzenia układu nerwowego		neuropatia obwodowa	splątanie	śpiączka, napady padaczkowe, pobudzenie
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		ślepotą, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego
Zaburzenia serca				niewydolność serca, arytmia
Zaburzenia naczyniowe			krwawienie z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel		toksyczne działanie na płuca (w tym włóknienie płuc, zapalenie płuc, duszność)	
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, biegunka, nudności	nudności zapalenie jamy ustnej	zmiany aktywności enzymów trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zmiany aktywności enzymów wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka		rak skóry, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella), zespół Stevens-Johnsona

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	obrzęk, zapalenie błon śluzowych, dreszcze, złe samopoczucie		

Częstość występowania działań niepożądanych jest sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100 - <1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000 - <1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- zaburzenia układu nerwowego (leukoencefalopatia, ostra toksyczna leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS));
- zaburzenia naczyniowe (krwotok (w tym krwotok mózgowy, krwotok płucny, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego)).

4.3 Charakterystyka cyklofosfamidu

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cyklofosfamidu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Endoxan (Endoxan ChPL).

Tab. 38. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cyklofosfamid.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Endoxan, tabletki drażowane lub proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Produkt Endoxan dostępny jest w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none">• 50 mg (tabletki drażowane):<ul style="list-style-type: none">○ 50 tabl.: 05909990240814, Rp;• 200 mg:<ul style="list-style-type: none">○ 1 fiol. proszku: 05909990240913, Lz;○ 10 fiol. proszku: 05909990240920, Lz;• 1000 mg:<ul style="list-style-type: none">○ 1 fiol. proszku: 05909990241019, Lz.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L01AA01 Nazwa grupy: cyklofosfamid.
Substancja czynna	Cyklofosfamid
Wskazanie dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej	Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w ostrej lub przewlekłej białaczce limfocytowej.
Dawkowanie	Cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w jego stosowaniu. Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki. W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość

	<p> płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano.</p> <p> Dawkowanie w przypadku szczególnych grup chorych omówiono w charakterystyce produktu leczniczego Endoxan (Endoxan ChPL).</p>
Droga podania	Doustna i dożylna.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cyklofosfamid jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem - aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA - białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.</p>

4.3.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cyklofosfamidu.

Tab. 39. Status rejestracyjny cyklofosfamidu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 1993 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 grudnia 2013</p> <p>Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/2408</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:</p> <p><u>Białaczki</u></p> <p>Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.</p> <p><u>Chłoniaki złośliwe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi. <p><u>Złośliwe guzy łite z przerzutami lub bez przerzutów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rak jajnika; • rak piersi; • drobnokomórkowy rak płuc; • neuroblastoma (nerwiak niedojrzały); • mięsak Ewinga; • mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,; • kostniakomięsak; • ziarniniak Wegenera. <p><u>Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów</u></p> <p>Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka anemia aplastyczna;

	<ul style="list-style-type: none">• ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna;• przewlekła białaczka szpikowa.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

4.3.2 Przeciwwskazania

Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku;
- obturacją odpływu moczu.

4.3.3 Przedawkowanie

Do poważnych następstw przedawkowania należą objawy działań toksycznych zależnych od dawki, takich jak mielosupresja, działanie toksyczne na układ moczowy, kardiotoxyczność (w tym niewydolność serca), choroba wenookluzyjna wątroby oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Pacjenci, u których doszło do przedawkowania, powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia działań toksycznych, zwłaszcza dla krwi i układu krwiotwórczego.

Nie jest znane specyficzne antidotum dla cyklofosfamidu.

Cyklofosfamid i jego metabolity ulegają dializie. Z tego powodu w przypadku samobójczego lub przypadkowego przedawkowania lub zatrucia zaleca się szybką hemodializę.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe środki zaradcze, włączając stosowne, zgodne ze sztuką leczenie przeciwdziałające pojawiającej się infekcji, mielosupresji lub innego rodzaju działaniom toksycznym, o ile wystąpią.

Profilaktyka zapalenia pęcherza poprzez zastosowanie mesny może być pomocna w celu uniknięcia lub ograniczenia działań toksycznych na układ moczowy po przedawkowaniu cyklofosfamidu.

4.3.4 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych jest sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100 - <1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000 - <1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu cyklofosfamidu do obrotu).

Tab. 40. Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania cyklofosfamid.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane wg MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia
	Niezbyt często	zapalenie płuc, sepsa
	Bardzo rzadko	wstrząs septyczny
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	nowotwory wtórne, nowotwór pęcherza, zmiany mielodysplastyczne, nowotwór dróg moczowych, ostra białaczka
	Bardzo rzadko	zespół rozpadu guza
	Częstość nieznana	chłoniak, mięsak, rak nerkokomórkowy, rak miedniczki nerkowej, rak tarczycy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia
	Często	gorączka neutropeniczna
	Niezbyt często	trombocytopenia, niedokrwistość
	Bardzo rzadko	zespół hemolityczno-mocznicowy, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
	Częstość nieznana	agranulocytoza, limfopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	immunosupresja
	Niezbyt często	reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	zaburzenia owulacji, zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych
	Rzadko	nieodwracalne zaburzenia owulacji
	Bardzo rzadko	SIADH (zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego)
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	Niezbyt często	anoreksja
	Rzadko	odwodnienie
	Bardzo rzadko	zatrzymanie płynów, hiponatremia
	Częstość nieznana	zmiany stężenia glukozy we krwi (zwiększenie lub zmniejszenie)
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	stan splątania
Zaburzenie układu nerwowego	Rzadko	zawroty głowy
	Bardzo rzadko	drgawki, parestezja, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowa
	Częstość nieznana	zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, mielopatia, utrata czucia, osłabienie czucia, drżenie mięśniowe, zaburzenia węchu (parosmia), encefalopatia, neuropatia obwodowa, polineuropatia, nerwobóle
Zaburzenia oka	Rzadko	niewyraźne widzenie

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane wg MedDRA
	Bardzo rzadko	zaburzenia wzroku, zapalenie spojówek i obrzęk oka łącznie z nadwrażliwością
	Częstość nieznana	wzmoczone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	głuchota, szum w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatia, niewydolność serca, tachykardia
	Rzadko	niemiarowość, niemierność komorowa, niemiarowość nadkomorowa
	Bardzo rzadko	migotanie przedsionków, migotanie komór, dusznica bolesna, zawał serca, zatrzymanie serca, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia
	Częstość nieznana	częstoskurcz komorowy, wstrząs kardiogeny, wysięk z osierdzia, krwawienie do mięśnia sercowego, niewydolność lewej komory, rzadkoskurcz, palpacje, wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	krwawienie
	Bardzo rzadko	choroba zakrzepowozatorowa, zmiany w ciśnieniu krwi
	Częstość nieznana	zatorowość płucna, zakrzepica żylna, zapalenie naczyń, ischemia obwodowa, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	skurcz oskrzeli, duszność, kaszel, zapalenie płuc śródmiąższowe, zapalenie płuc, przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc, toksyczny obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, niewydolność oddechowa, ciężki ostry zespół oddechowy (ARDS), niespecyficzne zaburzenia płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, nadciśnienie płucne
	Częstość nieznana	niedrożność jamy nosowej, uczucie dyskomfortu w nosie, ból jamy ustnej i gardła, wyciek z nosa, kichanie, choroba wenookluzyjna płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności, wymioty
	Rzadko	biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha
	Bardzo rzadko	puchlina brzuszna, owrzodzenie, krwotoczne zapalenie okrężnicy, ostre zapalenie trzustki
	Częstość nieznana	uczucie dyskomfortu w brzuchu, zapalenie ślinianek przyusznych, krwotoki z żołądka i jelit, zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit, zapalenie kątnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby
	Bardzo rzadko	zespół zamknięcia żył wątrobowych (lub choroba żylna-okluzyjna wątroby lub zakrzepowo-zarostowa choroba naczyń żylnych wątroby), powiększenie

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane wg MedDRA
		wątroby, żółtaczką, uczynienie wirusa, zapalenia wątroby
	Częstość nieznana	cholestatyczne zapalenie wątroby, hepatotoksyczność z niewydolnością wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	łyśnienie
	Niezbyt często	łyśnina
	Rzadko	wysypka, zapalenie skóry, stan zapalny skóry
	Bardzo rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, ciężka reakcja skórna, odbarwienie dłoni, paznokci i spodu stóp, świąd zapalny, rumień w miejscu naświetlania
	Częstość nieznana	polekowe zapalenie skóry wywołane wcześniejszym naświetlaniem, rumień wielopostaciowy, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pokrzywka, rumień obrzęk twarzy, nadmierne pocenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	rozpad mięśni prążkowanych, kurcz
	Bardzo rzadko	skleroderma, skurcze mięśni, bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	zapalenie pęcherza, krwinkomocz
	Często	krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu
	Bardzo rzadko	krwawienie z cewki moczowej, obrzęk ściany pęcherza moczowego, zapalenie śródmiąższowe, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza moczowego, niewydolność nerek, zaburzona czynność nerek
	Częstość nieznana	martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia toksyczna, krwotoczne zapalenie moczowodów, wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego, zwężenie pęcherza moczowego, nerkopochodna moczówka prosta, atypowe komórki nabłonka pęcherza moczowego, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi
Cięża, połóg i okres okołoporodowy Poród przedwczesny Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia spermatogenezy, zaburzenia owulacji, brak miesiączki
	Rzadko	trwale: oligospermia, azospermia, brak miesiączki
	Częstość nieznana	bezplodność, skąpe miesiączki, zanik jąder
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Częstość nieznana	śmierć wewnątrzmaciczna, wady wrodzone płodu, opóźnienie wzrostu płodu, toksyczność dla płodu, działanie rakotwórcze u potomstwa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka
	Często	dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane wg MedDRA
	Rzadko	ból w klatce piersiowej
	Bardzo rzadko	ból głowy, ból, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zapalenie żyły, niewydolność wielonarządowa
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zmiany w EKG zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. - <i>left ventricular ejection fraction</i> , LVEF) zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej zwiększone stężenie białka C-reaktywnego
	Rzadko	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwiększenie: AspAT, ALAT, gamma-gt (gamma-glutamylotrans peptydaza) fosfatazy alkalicznej bilirubiny
	Bardzo rzadko	zwiększanie masy ciała, spadek ciśnienia krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny
	Częstość nieznaną	zmniejszone stężenie estrogenów we krwi, zwiększone stężenie gonadotropiny we krwi

4.4 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	MabThera®, 100 mg/500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Produkt MabThera® dostępny jest w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/ml (100 mg): <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 fiol. 10 ml, Rpz, 05909990418817, nr EU: EU/1/98/067/001; • 10 mg/ml (500 mg): <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 fiol. 50 ml, Rpz, 05909990418824, nr EU: EU/1/98/067/002; • 120 mg/ml : <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 fiol. 11,7 ml, Rpz, 05902768001099, nr EU : EU/1/98/067/003; ○ 1 fiol. 13,4 ml, Rpz, 05902768001150, nr EU : EU/1/98/067/004.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01X C02.
Substancja czynna	rytuksymab
Wskazanie dotyczące przewlekłej limfocytowej białaczki	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.*

Dawkowanie	<p>Rytuksymab 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 rytuksymabu 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 rytuksymabu, 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><i>Przewlekła białaczka limfocytowa</i></p> <p>Zalecana dawka rytuksymabu 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 rytuksymabu.</p>
Droga podania	<p>Przygotowany roztwór rytuksymabu 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 nieziarniczych (NHL) z komórek B.</p> <p>Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy 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</p>

	przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.
--	---

*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.

4.4.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny rytuksymabu.

Tab. 42. Status rejestracyjny rytuksymabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	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 do stosowania	<p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:</p> <p><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 dojrzałych komórek B) (BAL, ang. <i>mature B-cell acute leukaemia</i>) lub 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 sierociego	status leku sierociego we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z komórek B (MabThera Orphan)
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

4.4.2 Przeciwwskazania

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

4.4.3 Przedawkowanie

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

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania produktu MabThera. Trzy przypadki nie były zgłaszane jako zdarzenie niepożądane. Natomiast dwa

zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

4.4.4 Działania niepożądane

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

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. *Post-marketing surveillance*). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

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

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

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się:

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

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

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 i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i 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

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

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		przedzionków, tachykardia, +zaburzenia serca	nadkomorowy, +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	śródmięszowa 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			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym,	

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		nocne, +choroby skóry			zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)^^^	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		wzmożone 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 (\geq 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 miesięcy po zakończeniu

leczenia produktem MabThera; ^obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem; ^^w tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

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

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

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

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

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

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

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

Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

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

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

4.5 Charakterystyka bendamustyny

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

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

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Bendamustine Accord®, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji. Produkt Bendamustine Accord® jest dostępny w następujących opakowaniach, zawierających 2,5 mg/ml bendamustyny: <ul style="list-style-type: none">• 5 fioł. 25 mg, 05909991198145, Rp;• 10 fioł. 25 mg, 05909991198152, Rp;• 20 fioł. 25 mg, 05909991198169, Rp;• 1 fioł. 100 mg, 05909991198176, Rp;• 5 fioł. 100 mg, 05909991198183, Rp.
--	---

Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące. Kod ATC: L01A A09.
Substancja czynna	bendamustyna
Wskazanie dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej	Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.
Dawkowanie	Chlorowodorek bendamustyny w dawce 100 mg/m ² powierzchni ciała w dniach 1 i 2 cyklu; co 4 tygodnie do 6 razy.
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bendamustyny chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA. Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny udowodniono w szeregu badań <i>in vitro</i> przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach <i>in vivo</i> na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).

4.5.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bendamustyny.

Tab. 45. Status rejestracyjny bendamustyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 5 listopada 2014 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22166.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu - w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.
Status leku sierocego	bd

Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania
---------------------------------------	--

bd - brak danych

4.5.2 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- okres karmienia piersią;
- ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl);
- żółtaczka;
- ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/ μ l i/lub liczby płytek krwi poniżej 75 000/ μ l);
- poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;
- zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią;
- szczepienie przeciw żółtej febrze.

4.5.3 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka bendamustyny wynosiła 280 mg/m². Kardiologiczne objawy niepożądane stopnia 2. wg CTC z odpowiadającymi zmianami niedokrwieniami w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30-minutowym wlewie w dniach 1. i 2., co trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m². Toksyczność ograniczającą dawkę stanowiła trombocytopenia stopnia 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

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

4.5.4 Działania niepożądane

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

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

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

Tab. 46. Działania niepożądane u pacjentów leczonych bendamustyną.

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

4.6 Charakterystyka chlorambucylu

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

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

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Leukeran®, tabletki powlekane, 2 mg, 25 tabl., Rp, 05909990345618.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01AA02.
Substancja czynna	chlorambucyl
Wskazanie przewlekłej limfocytowej dotyczące białaczki	Leukeran wskazany jest do leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej.
Dawkowanie	<p>PODCZAS USTALANIA SZCZEGÓŁOWEGO SCHEMATU LECZENIA NALEŻY KORZYSTAĆ Z ODPOWIEDNIEJ LITERATURY FACHOWEJ.</p> <p>LEUKERAN JEST AKTYWNE DZIAŁAJĄCYM ŚRODKIEM CYTOTOKSYCZNYM I POWINIEN BYĆ STOSOWANY WYŁĄCZNIE POD NADZOREM LEKARZA DOŚWIADCZONEGO W PODAWANIU TEGO RODZAJU LEKÓW.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Leukeran rozpoczyna się zazwyczaj u pacjentów z wyraźnymi objawami chorobowymi lub z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (lecz nie w przypadku niewydolności szpiku), mającymi swoje odzwierciedlenie w badaniu morfologicznym krwi obwodowej.</p> <p>Początkowo Leukeran podaje się w dawce 0,15 mg/kg m.c./dobę do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10000/μl. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,1 mg/kg m.c./dobę.</p> <p>Zazwyczaj po 2 latach leczenia u niektórych pacjentów liczba leukocytów osiąga prawidłowe wartości, uprzednio powiększone węzły chłonne oraz śledziona stają się niewyczuwalne w badaniu palpacyjnym, a odsetek limfocytów w szpiku kostnym zmniejsza się poniżej 20%.</p> <p>Pacjenci z potwierdzoną niewydolnością szpiku kostnego powinni być najpierw leczeni prednizolonem, a podawanie</p>

	<p>produktu leczniczego Leukeran można rozpocząć dopiero po przywróceniu czynności szpiku kostnego.</p> <p>Porównanie skuteczności okresowego leczenia dużymi dawkami produktu leczniczego Leukeran z codziennym podawaniem leku nie wykazało znaczących różnic w odpowiedzi terapeutycznej lub częstości działań niepożądanych pomiędzy dwoma grupami leczenia.</p>
Droga podania	Leukeran podaje się doustnie i należy go przyjmować codziennie na pusty żołądek (co najmniej godzinę przed posiłkami lub trzy godziny po posiłkach).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego; działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Oprócz zaburzenia replikacji DNA chlorambucyl indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytosolowego p53 i następnie aktywację promotora apoptozy (Bax).

4.6.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny chlorambucylu.

Tab. 48. Status rejestracyjny chlorambucylu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 marca 1977 r.</p> <p>Daty ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 marca 2008r.</p> <p>Numer pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: R/3456.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Leukeran wskazany jest do leczenia następujących chorób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej), • niektórych postaci nieziarniczych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma), • przewlekłej białaczki limfatycznej, • makroglobulinemii Waldenströma.
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

4.6.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.6.3 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Głównym objawem obserwowanym po niezamierzonym przedawkowaniu chlorambucylu jest przemijająca pancytopenia. Mogą również wystąpić objawy toksycznego wpływu na układ

nerwowy od ogólnego pobudzenia i niezborności ruchowej do wielokrotnych napadów padaczkowych typu *grand mal*.

Postępowanie

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

4.6.4 Działania niepożądane

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

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

Tab. 49. Działania niepożądane dla chlorambucylu.

Układ	Częstość	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	ostre, wtórne nowotwory hematologiczne (zwłaszcza białaczka i zespół mielodysplastyczny), szczególnie po długotrwałym leczeniu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia, mielosupresja ¹
	Często	niedokrwistość
	Bardzo rzadko	nieodwracalna niewydolność szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	nadwrażliwość, np. pokrzywka i obrzęk naczyń ruchowy po zastosowaniu pierwszej lub kolejnych dawek; (Patrz: Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	drgawki u dzieci z zespołem nerczycowym
	Rzadko	ogniskowe i (lub) uogólnione drgawki ² u dzieci i dorosłych otrzymujących dobowe lecznicze dawki lub leczonych tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek chlorambucylu
	Bardzo rzadko	zaburzenia motoryczne, włączając drżenia, mimowolne drgania mięśni i mioklonie niebędące napadami padaczkowymi; neuropatia obwodowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	śródmiąższowe włóknienie płuc ³ ; śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności i wymioty, biegunka i owrzodzenie jamy ustnej

Układ	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	hepatotoksyczność; żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	wysypka
	Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksycznorozplywna naskórka ⁴ (Patrz: Zaburzenia układu immunologicznego)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	jąłowe zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	brak miesiączki, azoospermia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	gorączka

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

4.7 Charakterystyka obinutuzumabu

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

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

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Gazyvaro®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 000 mg, 1 fiol. 40 ml, kod EAN: 05902768001105. Jedna fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg obinutuzumabu, co odpowiada stężeniu 25 mg/ml przed rozcieńczeniem.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC15.
Substancja czynna	obinutuzumab
Wskazanie przewlekłej limfocytowej białaczki	Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.
Dawkowanie	Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji. <u>Profilaktyka i premedykacja - zespół rozpadu guza (ZRG)</u> U pacjentów z dużą masą guza i(lub) z dużą liczbą krążących limfocytów (> 25 × 10 ⁹ /l) i(lub) z zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 70 ml/min) występuje ryzyko ZRG i powinni oni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka

	<p>powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i podawania leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu leku Gazyvaro, zgodnie z obowiązującymi standardami. Pacjenci powinni otrzymywać profilaktykę przed każdym kolejnym wlewem, jeśli zostanie to uznane za właściwe.</p> <p><u>Profilaktyka i premedykacja - reakcje związane z wlewem</u></p> <p>Premedykacja stosowana w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem została szczegółowo opisana w Tabeli 1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Gazyvaro ChPL). Premedykacja kortykosteroidami jest zalecana u pacjentów z FL i obowiązkowa u pacjentów z CLL w pierwszym cyklu. Premedykacja w kolejnych wlewach i inna powinna być podawana zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w ChPL (Gazyvaro ChPL).</p> <p>Podczas dożylnego podawania produktu leczniczego Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako reakcja związana z wlewem. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu.</p> <p><u>Dawka</u></p> <p>Zalecane dawki produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem zalecane dla pacjentów z CLL przedstawiono w Tab. 51.</p> <p><u>Cykl 1</u></p> <p>Zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem, podaje się w 1. i 2. dniu (lub kontynuacja dnia 1.), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwa worki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania zawartości pierwszego worka nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, zawartość drugiego worka można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, zawartość drugiego worka z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p><u>Cykl 2-6</u></p> <p>Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem podawana w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p>Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.</p>
Droga podania	Produkt leczniczy Gazyvaro jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do

	<p>tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie.</p> <p>Szczegółowe instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego Gazyvaro przed podaniem i prędkości wlewu przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. <i>Natural killer</i>, NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi.</p> <p>W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową i pośredniczy w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody dependent cellular cytotoxicity</i>, ADCC) oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody dependent cellular phagocytosis</i>, ADCP) poprzez rekrutację immunologicznych komórek efektorowych FcγRIII+. Ponadto, <i>in vivo</i> obinutuzumab jest mediatorem niewielkiego stopnia cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. <i>Complement dependent cytotoxicity</i>, CDC). W porównaniu do przeciwciał typu I, obinutuzumab - przeciwciało typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. Obinutuzumab, jako przeciwciało modyfikowane metodami glikoinżynierijnymi, charakteryzuje się podwyższoną ADCC i ADCP, w porównaniu do przeciwciał niemodyfikowanych metodami glikoinżynierijnymi, w równoważnych dawkach. W modelach zwierzęcych obinutuzumab przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się i zwiększa skuteczność działania przeciwnowotworowego.</p>

Tab. 51. Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 28-dniowych cykli leczenia u pacjentów z CLL.

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

4.7.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny obinutuzumabu.

Tab. 52. Status rejestracyjny obinutuzumabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2019 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/14/937/001.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u> Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. <u>Chłoniak grudkowy</u> Gazyvaro podawany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym. Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.
Status leku sierociego	status leku sierociego we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z komórek B (Gazyvaro Orphan)
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

4.7.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.7.3 Przedawkowanie

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

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

4.7.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

W Tab. 53 zestawiono działania niepożądane, które wystąpiły w głównych badaniach klinicznych (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN), z większą częstością (różnica $\geq 2\%$) niż w odpowiedniej grupie porównawczej w przynajmniej jednym badaniu głównym.

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tab. 53 (wszystkie stopnie i stopień 3-5) przedstawiają największą częstość występowania danego działania niepożądane, zgłaszaną w którymkolwiek z tych trzech badań.

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

Tab. 53. Zestawienie działań niepożądanych, które występowały z większą częstością (różnica $\geq 2\%$ w porównaniu z grupą porównawczą) u pacjentów# przyjmujących produkt Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią*

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)	Stopnie 3-5** Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, płupek, zapalenie jamy nosowej i gardła	

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, INHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (INHL)	Stopnie 3-5** Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, INHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (INHL)
Często	Opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, grypa	Zakażenia układu moczowego, zapalenie płuc, zakażenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, pótpasiec
Niezbyt często		Zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, opryszczka jamy ustnej
Nowotwory łagodne, złośliwe i niespecyficzne (w tym torbiele i polipy)		
Często	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia	Neutropenia, małopłytkowość
Często	Gorączka neutropeniczna	Niedokrwistość, leukopenia, gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe ##	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Często	Zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, hipokaliemia	Zespół rozpadu guza, hipokaliemia
Niezbyt często		Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często	Bezsenna	
Często	Depresja, lęk	
Niezbyt często		Bezsenna, depresja, lęk
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Ból głowy	
Niezbyt często		Ból głowy
Zaburzenia serca		
Często	Migotanie przedsionków	Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		
Często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel	
Często	Niedrożność nosa, katar, ból jamy ustnej i gardła	

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)	Stopnie 3-5** Gazyvaro + chemioterapia* (CLL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)
Niezbyt często		Kaszel, ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Bardzo często	Biegunka, zaparcia	
Często	Niestrawność, guzki krwawnicze	Biegunka
Niezbyt często		Zaparcia, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie, świąd	
Często	Wyprysk	
Niezbyt często		Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból stawów, ból pleców, ból kończyn	
Często	Ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości	Ból kończyn
Niezbyt często		Ból stawów, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	Bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu	
Niezbyt często		Dyzuria, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Gorączka, astenia, zmęczenie	
Często	Ból w klatce piersiowej	Gorączka, astenia, zmęczenie
Niezbyt często		Ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne		
Często	Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych, zwiększenie masy ciała	Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych
Uszkodzenia, zatrucia, powikłania po zabiegach		
Bardzo często	Reakcje związane z wlewem	Reakcje związane z wlewem

z większą częstością (różnica między grupami terapeutycznymi $\geq 2\%$); zgłoszono wyłącznie największą częstość obserwowaną w badaniach (na podstawie badań BO21004/wcześniej nieleczona CLL, BO21223/wcześniej nieleczony, zaawansowany iNHL i GAO4753g/iNHL oporny na rytuksymab); ## w badaniach klinicznych oraz w ramach obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro występowały przypadki zespołu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), w tym zakończone zgonem; * chemioterapia: Chlorambucyl w CLL; bendamustyna, CHOP, CVP w iNHL, w tym w FL; **nie zaobserwowano działań niepożądanych stopnia 5 z różnicą $\geq 2\%$ pomiędzy grupami badania

4.8 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. 54. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - wenetoklaks.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Venclyxto®, tabletki powlekane, 10 mg, 50 mg, 100 mg. Produkt Venclyxto® dostępny jest w następujących opakowaniach: <u>10 mg</u> <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; <u>50 mg</u> <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; <u>100 mg</u> <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.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52
Substancja czynna	wenetoklaks
Wskazanie dotyczące opornej/nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej	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 delekcji w obszarze 17p lub mutacją <i>TP53</i>, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub • u dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji <i>TP53</i>, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.
Dawkowanie	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. <i>Schemat miareczkowania dawki</i> 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. 55.

	<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>Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</u></p> <p>Wenetoklaks podaje się przez łącznie 12 cykli, każdy cykl trwa 28 dni: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania wenetoklaksu w monoterapii.</p> <p>Należy podać obinutuzumab w dawce 100 mg w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie 900 mg, które można podać w 1. lub 2. dniu. Należy podać dawkę 1000 mg w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego 28-dniowego cyklu, przez łącznie 6 cykli.</p> <p>Należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu (patrz Tab. 55) w 22. dniu pierwszego cyklu i kontynuować do 28. dnia drugiego cyklu włącznie.</p> <p>Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki, zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę począwszy od 1. dnia trzeciego cyklu stosowania obinutuzumabu do ostatniego dnia dwunastego cyklu.</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><u>Dawka wenetoklaksu podawanego w monoterapii po zakończeniu miareczkowania dawki</u></p> <p>Zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie jest kontynuowane do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje.</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>
<p>Droga podania</p>	<p>Produkt Venclyxto tabletki powlekane przeznaczony jest do podawania doustnego. Należy poinformować pacjentów, aby połykali 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 pospolity) oraz ich przetworów.</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<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 motywy 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</p>

	badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.
--	--

Tab. 55. 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

4.8.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wenetoklaksu.

Tab. 56. Status rejestracyjny wenetoklaksu

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	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 do stosowania	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 <i>TP53</i>, 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 <i>TP53</i>, 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 sierociego	status leku sierociego we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z komórek B (Venclyxto Orphan)
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

4.8.2 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.

4.8.3 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.

4.8.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu Venclyxto oparty jest na danych uzyskanych w badaniach klinicznych od 758 pacjentów z CLL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem lub w monoterapii. Analizę 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 delecji 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. W badaniach stosowania w monoterapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz 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. W badaniach stosowania w monoterapii najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna.

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.

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

Tab. 57. 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

Układ/narząd	Częstość występowania	Wszystkie stopnie*	Stopień ≥3*
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
	Niezbyt często		zwiększenie stężenia 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 początkowych badaniach I fazy w celu ustalenia dawki, z krótszą (2 do 3 tygodni) fazą miareczkowania i większą dawką początkową, odsetek występowania TLS wynosił 13% (10/77; 5 przypadków TLS wykrytego laboratoryjnie; 5 przypadków klinicznego TLS), w tym dwa zgony i trzy przypadki ostrej niewydolności nerek, jeden przypadek wymagający dializowania.

Ryzyko wystąpienia TLS zmniejszyło się po zmianie schematu dawkowania i modyfikacji obejmującej postępowanie profilaktyczne i monitorowanie. W badaniach klinicznych wenetoklaksu, pacjentów z mierzalnym węzłem chłonnym ≥ 10 cm lub z ALC $\geq 25 \times 10^9 /l$ i mierzalnym węzłem chłonnym ≥ 5 cm hospitalizowano, aby umożliwić bardziej intensywne nawadnianie i monitorowanie w pierwszym dniu podawania dawki 20 mg i 50 mg w fazie miareczkowania.

U 168 pacjentów z CLL rozpoczynających leczenie od dawki dobowej 20 mg, zwiększanej przez okres 5 tygodni do dawki dobowej 400 mg w badaniach M13-982 i M14-032, odsetek występowania TLS wynosił 2%. Wszystkie przypadki TLS były wykryte laboratoryjnie (nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych spełniające ≥ 2 z następujących kryteriów występujących w odstępach do 24 godzin po sobie: potas >6 mmol/l, kwas moczowy >476 $\mu\text{mol/l}$, wapń 1,5 mmol/l lub zgłoszone jako zdarzenie TLS) i wystąpiły u pacjentów z węzłem chłonnym (węzłami) ≥ 5 cm lub ALC $\geq 25 \times 10^9 /l$. U pacjentów tych nie zaobserwowano TLS z takimi następstwami klinicznymi jak ostra niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca lub nagły zgon i (lub) drgawki. U wszystkich pacjentów CrCl wynosił ≥ 50 ml/min.

W otwartym randomizowanym badaniu III fazy (MURANO) odsetek występowania TLS wynosił 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. 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. Odsetki nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia ≥ 3 będących cechami TLS to hiperkaliemia 1%, hiperfosfatemia 1% i hiperurykemia 1%.

W otwartym randomizowanym badaniu III fazy (CLL14) odsetek występowania TLS wynosił 1,4% (3/212) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z obinutuzumabem. We wszystkich trzech przypadkach objawy TLS ustąpiły i nie doszło do wycofania pacjentów z badania. W dwóch przypadkach opóźniono podanie obinutuzumabu z powodu wystąpienia TLS.

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 CLL14 neutropenia (wszystkie stopnie) była zgłaszana u 58% pacjentów w ramieniu wenetoklaks + obinutuzumab. U 41% pacjentów leczonych wenetoklaksem z obinutuzumabem wystąpiła czasowa przerwa w dawkowaniu, a u 2% pacjentów zaprzestano leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii. Neutropenia stopnia 3. była zgłaszana u 25% pacjentów, a neutropenia stopnia 4. u 28% pacjentów. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia 3. lub 4. wynosiła 22 dni (zakres: 2 do 363 dni). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 6% pacjentów, zakażenia stopnia ≥ 3 u 19% i ciężkie zakażenia u 19% pacjentów. Zgony z powodu zakażenia wystąpiły u 1,9% pacjentów pozostających w leczeniu i 1,9% pacjentów po zaprzestaniu leczenia.

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.

Zdarzenia niepożądane odnoszące się do wskazania innego niż przewlekła białaczka limfocytowa opisano szczegółowo w charakterystyce produktu leczniczego Venclyxto (Venclyxto ChPL).

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 (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*),
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response rate*),
- ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*).

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,
- zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na stopień,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- hematologiczne zdarzenia niepożądane,

- niehematologiczne zdarzenia niepożądane
- zgony.

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

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

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

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

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

Tab. 58. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia, CLL</i>)
Interwencja (I)	ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem (I+V)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR), • bendamustyna + rytuksymab (BR), • chlorambucyl + obinutuzumab (C+G), • wenetoklaks + obinutuzumab (V+G)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <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>), • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i>), • całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. <i>complete response rate</i>), • ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. <i>minimal residual disease</i>). <p>Ocena bezpieczeństwa*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na stopień, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • hematologiczne zdarzenia niepożądane, • niehematologiczne zdarzenia niepożądane, • zgony.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

*w zakresie oceny bezpieczeństwa włączono badania, w których opisano wyniki w zakresie częstości występowania jeden co najmniej z wymienionych kategorii zdarzeń niepożądanych.

7 Aneks

7.1 Program lekowy B.79: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)

Załącznik B.79

LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ IBRUTYNIBEM (ICD 10: C91.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Ibrutinib w skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych na nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczkę limfocytową		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, 2) stan sprawności według WHO 0 – 2, 3) wiek powyżej 18 r.ż. <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania oraz 30 dni po zaprzestaniu leczenia wenetoklaksem.</p>	<p>1. Dawkowanie ibrutinibu</p> <p>Zalecana dawka ibrutinibu w PBL – 420 mg podawane 1 x na dobę.</p> <p>Zmiana dawkowania leku powinna być prowadzona zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>2. Dawkowanie wenetoklaksu</p> <p>Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo</p>	<p>1. Badania przed włączeniem leczenia:</p> <p>1) Badania laboratoryjne</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; b) kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita c) stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), przesiewowe d) badanie w kierunku

<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Maksymalny czas trwania leczenia ibrutynibem i wenetoklaksem wynosi 15 cykli po 28 dni, przy czym przez 3 pierwszych cykli podawany jest ibrutynib w monoterapii, a przez kolejnych 12 cykli (od 4 do 15 cyklu) podawany jest ibrutynib wraz z wenetoklaksem.</p> <p>3. Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K, 2) jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu, 3) jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny, 4) niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pugh, 5) niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA, 6) aktywne ciężkie zakażenie, 7) aktywne zapalenie wątroby typu B, 8) ciąża, 9) nadwrażliwość na ibrutynib lub wenetoklaks lub którąkolwiek substancję pomocniczą, <p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tydzień 1 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce. 2) Tydzień 2 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce. 3) Tydzień 3 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce. 4) Tydzień 4 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. 5) Tydzień 5 i kolejne Zalecana dawka wenetoklaksu – doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce. <p>Wenetoklaks podaje się w 1. dniu czwartego 28-dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie kontynuuje się fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem powyżej aż do osiągnięcia zalecanej dawki leku tj. 400 mg na dobę. Dawkę 400 mg przyjmuje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 15.</p>	<p>obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb);</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Ocena masy guza, w tym badanie obrazowe (USG j. brzusznej i RTG klatki piersiowej albo TK albo MRI, wybór rodzaju badań obrazowych – do decyzji lekarza), 3) EKG; 4) Test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym <p>3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania przeprowadzane 1 x w miesiącu: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2) Badania przeprowadzane co 3 miesiące <ul style="list-style-type: none"> – badania biochemiczne (stężenie potasu, stężenie kwasu moczowego, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, stężenie kreatyniny, stężenie bilirubiny całkowitej, aktywność AST, ALT, aktywność LDH); – badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL) z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytozą. 3) Dodatkowo w trakcie leczenia wenetoklaksem: <p>Przed pierwszym podaniem oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie następujące badania (morfologia krwi z rozmazem, stężenie potasu, stężenie kwasu</p>
--	---	---

<p>1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka,</p> <p>2) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>3) rezygnacja pacjenta</p>	<p>Dopuszcza się modyfikację dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>	<p>moczowego, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, stężenie kreatyniny, aktywność LDH).</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	---	---

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 59. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) w ramach programów lekowych (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1166.0, Ibrutinib							
Ibrutinibum	Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg	90 szt.	05909991195137	23328,00	24494,40	24494,40	B.79
1148.0, Obinutuzumab							
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 40 ml	05902768001105	11502,00	12077,10	12077,10	<1>B.12.; <2>B.79.
1186.0, Venetoclax							
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 10 mg	14 szt.	08054083013688	258,26	271,17	271,17	<1>B.79.; <2>B.114.
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	112 szt.	08054083013916	20660,83	21693,87	21693,87	<1>B.79.; <2>B.114.
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	14 szt.	08054083013701	2582,60	2711,73	2711,73	<1>B.79.; <2>B.114.
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	7 szt.	08054083013695	1291,30	1355,87	1355,87	<1>B.79.; <2>B.114.
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 50 mg	7 szt.	08054083013718	645,66	677,94	677,93	<1>B.79.; <2>B.114.

Tab. 60. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1115.0, Bendamustyna							
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu infuzji, 2,5 mg/ml	5 fioł. po 100 mg	05909991198183	1566,00	1644,30	1644,30	C.67.
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu infuzji, 2,5 mg/ml	5 fioł. po 25 mg	05909991198145	391,50	411,08	411,08	C.67.
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu infuzji, 2,5 mg/ml	5 fioł. (100 mg)	05902020241508	2484,00	2608,20	1644,30	C.67.
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu infuzji, 2,5 mg/ml	5 fioł. (25 mg)	05902020241492	621,00	652,05	411,08	C.67.
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu infuzji, 2,5 mg/ml	5 fioł. po 100 mg	05909991267285	838,08	879,98	879,98	C.67.
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu infuzji, 2,5 mg/ml	5 fioł. po 25 mg	05909991267292	209,52	220,00	220,00	C.67.
1003.0, Bleomycinum							
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiołkę	1 fioł. po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06	C.3.
1005.0, Carboplatinum							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	C.6.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	C.6.
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	C.6.
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	C.6.
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	C.6.
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	C.6.
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	C.6.
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	C.6.
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	C.6.
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	C.6.
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	C.6.
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	C.6.
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	C.6.
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	C.6.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16	C.6.
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	C.6.
1099.0, Chlorambucilum							
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990345618	76,68	80,51	80,51	C.8.
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	C.11.
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	C.11.
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	C.11.
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	C.11.
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	C.11.
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	C.11.
1009.0, Cladribinum							
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. po 10 ml	05909990713417	493,34	518,01	518,01	C.12.
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71	C.13.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54	C.13.
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	C.13.
1011.1, Cytarabinum							
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990640188	8,42	8,84	8,84	C.14.
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990181216	42,12	44,23	44,23	C.14.
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990181223	84,24	88,45	88,45	C.14.
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 40 ml	05909990624935	168,48	176,90	176,90	C.14.
1012.0, Dacarbazinum							
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	C.16.
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	C.16.
Dacarbazinum	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	C.16.
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	C.16.
1014.1, Doxorubicinum							

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	C.20.
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	C.20.
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	C.20.
1015.0, Epirubicinum							
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	C.23.
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75	C.23.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	C.23.
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	C.23.
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	124,20	130,41	130,41	C.23.
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	24,84	26,08	26,08	C.23.
1016.0, Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	C.24.
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	C.24.
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	C.24.
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	C.24.
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	C.24.
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	C.24.
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909991198121	20,52	21,55	21,55	C.24.
1017.2, Fludarabinum p.o.							
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909991183325	1554,12	1631,83	1631,83	C.25.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1022.0, Idarubicinum							
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05415062342206	658,45	691,37	691,37	C.30.
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05415062342190	352,87	370,51	345,69	C.30.
1023.0, Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	C.31.
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	C.31.
1027.0, Mercaptopurinum							
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	41,04	43,09	43,09	C.40.
1028.3, Methotrexatum p.o							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	C.41.
1028.2, Methotrexatum inj.							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	297,68	C.41.
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909991333447	283,50	297,68	297,68	C.41.
1033.0, Pegaspargasum							
Pegaspargasum	Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. proszku	00642621070989	7203,06	7563,21	7563,21	C.48.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1035.0, Rituximabum							
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	05909990418817	2199,64	2309,62	1087,51	<3>C.51.
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990418824	5500,55	5775,58	2718,77	<3>C.51.
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	07613421032975	1035,72	1087,51	1087,51	<3>C.51.
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	07613421032982	2589,30	2718,77	2718,77	<3>C.51.
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 10 ml	05415062360507	476,28	500,09	500,09	<3>C.51.
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	05415062360521	2381,40	2500,47	2500,47	<3>C.51.
1100.0, Tioguaninum							
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	05909990185214	401,76	421,85	421,85	C.56.
1041.0, Vincristinum							
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	05909990669493	24,79	26,03	26,03	C.61.
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990669523	123,93	130,13	130,13	C.61.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat rozpoznania różnicowego przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie immunofenotypu komórek nowotworowych (██████████).	14
Rys. 2. Markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej (██████████).	18
Rys. 3. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na białaczkę limfocytową w Polsce (KRN).	27
Rys. 4. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na białaczkę limfocytową w Polsce (KRN).	28
Rys. 5. Wiek chorych w momencie diagnozy CLL (na podstawie NCI SEER).	30
Rys. 6. Procent nowych zgonów z powodu CLL w zależności od wieku (na podstawie NCI SEER).	31
Rys. 7. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 na podstawie danych NFZ (AWA Imbruvica CLL 2019) oraz w latach 2019-2025 (dane ekstrapolowane).	33
Rys. 8. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zachorowań w latach 2020-2025 w Polsce.	35
Rys. 9. Liczba zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zgonów w latach 2018-2025 w Polsce.	36
Rys. 10. Trendy zachorowalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 19980-2010 w wybranych grupach wiekowych.	37
Rys. 11. Trendy umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.	38
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).	47
Rys. 13. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) dotyczące leczenia pierwszej linii CLL (PTOK 2020).	55
Rys. 14. Algorytm I linii leczenia CLL wg wytycznych PTHiT i PALG-CLL z 2022 r. (PTHiT i PALG-CLL 2022).	57
Rys. 15. Algorytm I linii leczenia chorych z objawową CLL (ESMO 2020).	58

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	9
Tab. 2. Klasyfikacja ICD-10 białaczki limfatycznej (██████████).....	11
Tab. 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL (██████████).	15
Tab. 4. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta (██████████).	16
Tab. 5. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia (██████████).....	16
Tab. 6. Hierarchia Döhnera (██████████).	19
Tab. 7 Markery prognostyczne zalecane przez iwCLL (██████████).	22
Tab. 8. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzane u chorych z rozpoznaniem CLL (██████████).....	23
Tab. 9. Czynniki wysokiego ryzyka przewlekłej białaczki limfocytowej, częstość ich występowania i mediana czasu przeżycia chorych (Raport Biała Księga 2017).	26
Tab. 10. Szacowane 3- i 5-letnie przeżycie całkowite (OS) u chorych zarejestrowanych z przewlekłą białaczką limfocytową w zależności od grupy wiekowej na podstawie na podstawie dat zgonów u wszystkich pacjentów zarejestrowanych w NFZ w latach 2009-2014 z rozpoznaniem CLL (Lech-Marańda 2022).	28
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).	31
Tab. 12. Liczba zachorowań i liczba zgonów na białaczki limfatyczne w latach 1999-2019 w Polsce (KRN).	34
Tab. 13. Obciążenie CLL w Polsce w 2019 r. - DALY, YLD, YLL (liczba/współczynnik na 100 000 osób) (IHME 2019).	40
Tab. 14. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PTOK 2020).....	41
Tab. 15. Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS (PTHIT i PALG-CLL 2021)...	43
Tab. 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	50
Tab. 17. Wybrane schematy stosowane w leczeniu CLL (PTOK 2020).....	55
Tab. 18. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (NCCN 2022).	59
Tab. 19. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2021 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata.....	61
Tab. 20. 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.	62
Tab. 21. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach.	62
Tab. 22. Odsetek chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach I linii leczenia.	63
Tab. 23. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	63

Tab. 24. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	64
Tab. 25. Modyfikacje dawki produktu leczniczego Imbruvica w przypadku wystąpienia toksyczności.	66
Tab. 26. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	66
Tab. 27. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi.	68
Tab. 28. Wnioskowany sposób finansowania.	71
Tab. 29. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	71
.....	75
.....	75
Tab. 32. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.	77
Tab. 33. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanym wskazaniu.	91
Tab. 34. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - fludarabina.	98
Tab. 35. Algorytm obliczania ilości tabletek produktu Fludara Oral w przeliczeniu na powierzchnię pacjenta.....	99
Tab. 36. Status rejestracyjny rytuksymabu.	99
Tab. 37. Działania niepożądane dla fludarabiny.	101
Tab. 38. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cyklofosfamid.	104
Tab. 39. Status rejestracyjny cyklofosfamidu.	105
Tab. 40. Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania cyklofosfamidu.	107
Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - rytuksymab.	110
Tab. 42. Status rejestracyjny rytuksymabu.	112
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.....	115
Tab. 44. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - bendamustyna.....	122
Tab. 45. Status rejestracyjny bendamustyny.	123
Tab. 46. Działania niepożądane u pacjentów leczonych bendamustyną.	126
Tab. 47. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - chlorambucyl.	129
Tab. 48. Status rejestracyjny chlorambucylu.	130
Tab. 49. Działania niepożądane dla chlorambucylu.....	131

Tab. 50. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - obinutuzumab	132
Tab. 51. Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 28-dniowych cykli leczenia u pacjentów z CLL.	134
Tab. 52. Status rejestracyjny obinutuzumabu.	135
Tab. 53. Zestawienie działań niepożądanych, które występowały z większą częstością (różnica o $\geq 2\%$ w porównaniu z grupą porównawczą) u pacjentów# przyjmujących produkt Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią*	136
Tab. 54. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - wenetoklaks.	139
Tab. 55. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.	141
Tab. 56. Status rejestracyjny wenetoklaksu	141
Tab. 57. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z CLL leczonych wenetoklaksem.	143
Tab. 58. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	148
Tab. 59. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) w ramach programów lekowych (Obwieszczenie MZ).	152
Tab. 60. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ).	153

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APD Imbruvica 2021** Imbruvica (ibrutinib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza problemu decyzyjnego. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7600-173-2021-zlc> [dostęp: 05.10.2022 r.]
- 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: 08.11.2022 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: 08.11.2022 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: 08.11.2022 r.]
- AWMSG 2022** All Wales Medicines Strategy Group. Ibrutinib (Imbruvica). <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ibrutinib-imbruvica5/> [dostęp: 08.11.2022 r.]
- Bendamustine Accord ChPL** Bendamustine Accord. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32942/characteristic> [dostęp: 08.11.2022 r.]
- BIA Imbruvica 2018** Plisko R., Zuchnicka R., Drzał R., Pastuła M. Analiza wpływu na budżet. Ibrutinib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. Wersja 1.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków - czerwiec 2018 [Raport w wersji bez ukrycia danych stanowiących tajemnicę przedsiębiorcy udostępniony przez Zleceniodawcę].
- BSH 2022** Walewska, R, Parry-Jones, N, Eyre, TA, Follows, G, Martinez-Calle, N, McCarthy, H, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2022; 197: 544-557.
- 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.
- Endoxan ChPL** Endoxan. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2214/characteristic> [dostęp: 08.11.2022 r.]
- 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, <i>Annals of Oncology</i> , 2021;32(1):23-33. https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia [dostęp: 08.11.2022 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: 08.11.2022 r.]
Fludara Oral ChPL	Fludaran Oral. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/14539/characteristic [dostęp: 08.11.2022 r.]
Gaidano 2012	Gaidano G., Foa R., Della-Favera R., Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia, <i>The Journal of Clinical Investigators</i> , 2012, 122, 10, 3432-3438.
Gazyvaro ChPL	Gazyvaro. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
Gazyvaro Orphan	Orphanet. Gazyvaro (obinutuzumab). https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=317257 [dostęp: 08.11.2022 r.]
GLOBOCAN 2020	World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Leukemia. https://gco.iarc.fr/today/home [dostęp: 08.11.2022 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.
IHME 2019	Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). http://www.healthdata.org/gbd [dostęp: 08.11.2022 r.]
Imbruvica ChPL	Imbruvica®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
Imbruvica Orphan	Orphanet. Imbruvica® (ibrutynib). https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=368004 [dostęp: 08.11.2022 r.]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 08.11.2022 r.]
Lech-Marañda 2022	Lech-Marañda E., et al., Incidence and prevalence of lymphatic neoplasms in Poland 2009-2015 determined on analysis of National Health Fund data used in the 'Maps of healthcare needs – database of systemic and implementation analyses' project. <i>Acta Haematologica Polonica</i> , 2022; 2, 53, 112-132.
Leukeran ChPL	Leukeran. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19481/characteristic [dostęp: 08.11.2022 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: 08.11.2022 r.]
MabThera Orphan	Orphanet. MabThera (rytuksymab). https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=51854 [dostęp: 08.11.2022 r.]

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 1.2023 - August 30, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
NCI 2022	National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. Updated: August 26, 2022. https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#_610 [dostęp: 08.11.2022 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: 08.11.2022 r.]
NCPE 2022	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Ibrutinib (Imbruvica®) in combination with venetoclax. HTA ID: 22054. https://www.ncpe.ie/drugs/ibrutinib-imbruvica-in-combination-with-venetoclax-hta-id-22054/ [dostęp: 08.11.2022 r.]
NICE 2022	National Institute of Health and Care Excellence (NICE). First-line treatment for chronic lymphocytic leukaemia. https://www.nice.org.uk/ [dostęp: 08.11.2022 r.]
NICE 202b	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukemia https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10746 [dostęp: 08.11.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp: 02.01.2023 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: 08.11.2022 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. <i>Hematol Clin Pract.</i> 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: 08.11.2022 r.]
Raport Biała Księga 2017	Jaśkowiak K., Golicki D., Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Warszawa, 2017. https://hematoonkologia.pl/upload/Raport-Biala-Ksiega-PBL.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
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 2022** Scottish Medicines Consortium (SMC). Ibrutinib (Imbruvica). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-full-smc2543/> [dostęp: 08.11.2022 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: 08.11.2022 r.]
- Venclyxto Orphan** Orphanet. Venclyxto (wenetoklaks). https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=478676 [dostęp: 08.11.2022 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.
- WHO DALY** World Health Organization. Disability-adjusted life years (DALYs). <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158> [dostęp: 08.11.2022r.]
- Wołowiec 2013** Wołowiec D., Korycka-Wołowiec A., Przewlekła białaczka limfocytowa slow-go – kim są chorzy i jak ich leczyć? *Hematologia* 2013; 4, 2: 85-96. <https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/33861/34391> [dostęp: 08.11.2022 r.]
- 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.
-