

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Calquence<sup>®</sup> (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową  
bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 30 czerwca 2023 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Opis problemu zdrowotnego.....	19
2.1 Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) .....	19
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	20
2.3 Obraz kliniczny.....	21
2.4 Rozpoznanie .....	22
2.4.1 Diagnostyka molekularna i cytogenetyczna .....	24
2.4.2 Kryteria rozpoczęcia leczenia wg iwCLL.....	31
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie .....	33
2.6 Epidemiologia .....	36
2.7 Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej.....	43
2.7.1 Wytyczne kliniczne .....	44
2.7.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	44
2.7.1.1.1 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHIT-PALG-CLL) .....	44
2.7.1.1.2 <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)</i> .....	46
2.7.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	48
2.7.1.2.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) .....	48
2.7.1.2.1 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) .....	49
2.7.1.2.1 British Society for Haematology (BSH).....	52
2.7.1.2.2 European Society for Medical Oncology (ESMO).....	52
2.7.1.2.3 Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) .....	53
2.7.1.2.4 French CLL Study Group (FILO) .....	54
2.7.1.2.1 Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cronica (GELLC).....	55
2.7.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	56
2.8 Status refundacyjny substancji stosowanych w leczeniu opornej/nawrotowej CLL w Polsce... ..	58
3 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia.....	65

4	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ) .....	73
5	Wybór populacji docelowej .....	75
6	Liczebność populacji docelowej .....	79
7	Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib) .....	80
7.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	81
7.1.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	89
8	Rekomendacji agencji HTA .....	90
8.1	Rekomendacje AOTMiT .....	90
8.2	Rekomendacje zagraniczne .....	91
9	Wybór komparatorów .....	101
10	Dobór punktów końcowych .....	103
11	Zakres analiz .....	106
11.1	Analiza kliniczna .....	106
11.2	Analiza ekonomiczna .....	108
11.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	109
12	Załączniki .....	111
12.1	Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych .....	111
12.2	Opis komparatora – Imbruvica (ibrutynib) .....	114
12.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora .....	123
12.3	Opis komparatora – Venclxyto (wenetoklaks) .....	125
12.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora .....	133
12.4	Opis komparatora – MabThera (rytuksymab) .....	134
12.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora .....	141
12.5	Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej .....	144
12.6	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	154
12.7	Wnioskowany program lekowy .....	162
12.8	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	170
	Spis Tabel .....	171
	Spis Wykresów .....	174
	Piśmiennictwo .....	175

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>AKA</b>	Akalabrutynib
<b>ALEM</b>	Alemtuzumab
<b>allo-HSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>anty-CD20</b>	Przeciwciało monoklonalne anty-CD20
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASDR</b>	Śmiertelność standaryzowana do wieku (z ang. <i>Age-Standardized Death Rate</i> )
<b>ASIR</b>	Zapadalność standaryzowana do wieku (z ang. <i>Age-Standardized Incidence Rate</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>B+R</b>	Bendamustyna, rytuksymab
<b>BCL-2</b>	<i>B-cell CLL/lymphoma 2</i>
<b>BCR</b>	Receptor limfocyту B (z ang. <i>B-cell receptor</i> )
<b>BEN</b>	Bendamustyna
<b>BSH</b>	<i>British Society for Haematology</i>
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CAP</b>	Cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizolon
<b>CCR</b>	Kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab
<b>cDNA</b>	Komplementarny DNA (z ang. <i>Complementary DNA</i> )
<b>CHB</b>	Chlorambucyl
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>CHOP</b>	Cyklofosfamid, Doksorubicyna, Winkrystyna, Prednizolon
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIRS</b>	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
<b>CIT</b>	Chemoimmunoterapia (z ang. <i>Chemoimmunotherapy</i> )
<b>CLL</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> )

CLL-IPI	Międzynarodowy prognostyczny wskaźnik przewlekłej białaczki limfocytowej (z ang. <i>international prognostic index</i> )
CMC	Kladrybina, mitoksantron
CrCl	Klirens Kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i> )
CVP	Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>Disability-Adjusted Life Years</i> )
ddGKS	Duże dawki glikokortykosteroidów
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (z ang. <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> )
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FC	Fludarabina, cyklofosfamid
FCR	Fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FILO	<i>French CLL Study Group</i>
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> )
FL	Chłoniak grudkowy (z ang. <i>Follicular Lymphoma</i> )
FR	Fludarabina, rytuksymab
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GCLLSG	<i>German CLL Study Group</i>
GELLC	<i>Grupo Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica</i>
GGN	Górna Granica Normy
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HCL	Białaczka włochatokomórkowa (z ang. <i>Hairy Cell Leukemia</i> )
HDMP	Metylprednizolon w wysokiej dawce (z ang. <i>High-Dose Methylprednisolon</i> )
HOVON	<i>Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTLV	Wirus ludzkiej białaczki z komórek T (z ang. <i>Human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus</i> )
IBR	Ibrutynib
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i> )

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )
IDEL	Idelalizyb
IgHV	Zmienny region łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (z ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
KROHEM CLL	<i>Croatian Cooperative Group for Hematologic Disease</i>
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>lactate dehydrogenase</i> )
LDT	Czas podwajania liczby limfocytów (z ang. <i>lymphocyte doubling time</i> )
LND	Lenalidomid
MBL	Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa (z ang. <i>monoclonal B cell lymphocytosis</i> )
MCL	Chłoniak strefy płaszczka (z ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	Chłoniak strefy brzeżnej (z ang. <i>Marginal Zone Lymphoma</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OBI	Obinutuzumab
OFA	Ofatumumab
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	Pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj uwzględnionych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i> )
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTHiT- PALG-CLL	<i>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL</i>
PTOK	<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i>

QALY	Wskaźnik stanu zdrowia (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i> )
R	Rytuksymab
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
R-CVP	Rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
R-PC	Rytuksymab, pentostatyna, cyklofosfamid
rrCLL	Przewlekła białaczka limfocytowa z nawrotem lub opornością na leczenie (z ang. <i>Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RTG	Badanie rentgenowskie
SLL	Chłoniak z małych limfocytów (z ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
USG	Ultrasonografia
VEN	Wenetoklaks
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
YLL	Lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu wynikającego z choroby (z ang. <i>Years of Life Lost</i> )
ZAN	Zanubrutynib
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych



## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania akalabrutynibu (Calquence®) w monoterapii w ramach programu lekowego u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, po rozszerzeniu populacji refundacyjnej o pełną podgrupę chorych bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 (zniesienie kryteriów nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia), z kryteriami tożsamymi dla ibrutynibu w monoterapii oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.

### Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa to choroba nowotworowa dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfaticznej i w innych narządach. Do CLL zalicza się także chłoniak z małych limfocytów (SLL, z ang. *small lymphocytic lymphoma*) stanowiący rzadki, niebiałaczkowy podtyp identyczny morfologicznie i immunofenotypowo. Etiologia schorzenia nie jest od końca poznana. W

patogenezie przewlekłej białaczki limfocytowej można wyróżnić wiele etapów, z których jedynie niektóre zostały bliżej poznane. Kluczową rolę w rozwoju CLL przypisuje się przewlekłej aktywacji receptora limfocyta B (BCR, z ang. *B-cell receptor*), co aktywuje liczne szlaki sygnałowe ważne dla przeżycia i/lub proliferacji komórek.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej i stanowi 30–40% wszystkich białaczek w tej populacji. Zachorowalność na CLL wynosi 4,2:100 000 osób rocznie i jest większa u osób rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Według danych raportowanych na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zachorowalność na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 w 2020 r. wynosiła 1 709 osób, natomiast śmiertelność 1 284 osoby. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na CLL w Polsce w 2020 r. wynosiła około 1 196 osób. Standaryzowane wg wieku współczynniki zachorowalności i umieralności na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 w 2020 r. wynosiły odpowiednio 3,28 i 1,38 względem standardowej populacji Europy oraz 3,72 i 4,68 względem standardowej populacji świata.

Obraz kliniczny u poszczególnych pacjentów jest zróżnicowany, a u ponad połowy chorych w momencie rozpoznania nie występują żadne objawy. Często podejrzenie choroby jest stawiane na podstawie nieprawidłowej liczby limfocytów w rutynowym badaniu morfologii krwi obwodowej.

Wśród pacjentów z CLL często spotyka się objawy nieswoiste, ogólne, określone ogółem jako tzw. „objawy B”, do których należy utrata masy

ciała, gorączka i wzmożona potliwość w nocy. Mogą występować także częste zakażenia, cytopenie autoimmunologiczne czy nabyty obrzęk naczyń ruchomy. Najczęstszym zajęтым narządem pozalimfatycznym jest skóra, choroba może objąć także nerki. CLL może doprowadzić do powiększenia każdego obszaru tkanki limfatycznej, włączając pierścień Waldeyera w obrębie gardła.

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 stwierdzenie obecności limfocytozy w krwi obwodowej. Rozpoznanie SLL ustala się na podstawie badania histologicznego węzłów chłonnych. 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  $\beta$ -2-mikroglobulinę. Znaczenie rokownicze przypisuje się również markerom: CD38, ZAP-70, mutacji IgHV, aberracjom TP53. Wyniki badań umożliwiają ocenę rokowania u poszczególnych pacjentów, a także wybranie najbardziej odpowiedniej terapii. Pacjenci obarczeni delecją 17p lub mutacją TP53 mają wysokie ryzyko braku odpowiedzi na immunochemioterapię pierwszej linii lub wczesnej wznowy po osiągnięciu remisji. U pacjentów z niezmutowaną częścią zmienną ciężkiego łańcucha immunoglobuliny (IgHV) bez del17p lub mut. TP53 zaleca się stosowanie terapii celowanej ze względu na wyniki badań sugerujące jej wyższą skuteczność nad standardową immunochemioterapią.

Ma to swoje odzwierciedlenie w treści wytycznych klinicznych, w tym również polskich, w których za najistotniejsze czynniki predykcyjne odpowiedzi uznaje się właśnie delecję 17p/mutację TP53 oraz stan mutacji genów IgHV.

Przy ocenie pacjentów z CLL ważne jest ustalenie, czy spełniają kryteria iwCLL dotyczące rozpoczęcia leczenia. Nie zaleca się leczenia pacjentów bezobjawowych z CLL na wczesnym etapie zaawansowania, jako że wystarczająca jest ich obserwacja do czasu wystąpienia progresji lub pojawienia się objawów. Aktywne monitorowanie jest możliwe także u niektórych pacjentów w wyższych stopniach zaawansowania (0 wg klasyfikacji Rai'a lub B wg klasyfikacji Bineta). Chorzy w wyższych stadiach zaawansowania lub z chorobą aktywną lub progresującą powinni otrzymywać odpowiednie leczenie. Decyzja o rozpoczęciu leczenia w 2 i kolejnych liniach leczenia powinna opierać się na tych samych przesłankach co terapia pierwszej linii. Samo wystąpienie wznowy nowotworu nie powinno przesądzać o rozpoczęciu leczenia, jeśli nie wystąpiły stosowne objawy choroby.

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 < 30% chorych dominuje przebieg umiarkowany przez większość czasu, a chorzy ci przeżywają około 10-20 lat. PBL może również przebiegać od początku agresywnie i w krótkim czasie (2-3 lat) doprowadzić do zgonu. U 2-3% pacjentów obserwuje się transformację przewlekłej białaczki limfocytowej w bardziej agresywnego chłoniaka – zespół Richtera. Wśród czynników rokowniczych uwzględnia się: typ

nacieczenia szpiku, poziom leukocytozy, LDT oraz poziom markerów surowiczych, cytogenetycznych i molekularnych.

### Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Calquence® (akalabrutynib) jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Kinaza ta uczestniczy w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B, z których wywodzą się komórki nowotworowe w CLL. Mechanizm działania leku polega na tworzeniu kowalencyjnego wiązania z resztą cysteinową w czynnym miejscu BTK, co prowadzi do trwałego zahamowania czynności enzymatycznej tej kinazy i zahamowaniu szlaku sygnałowego BCR, kluczowego dla patogenezy przewlekłej białaczki limfocytowej.

Z uwagi na wartość terapeutyczną akalabrutynibu, jak i poziom niezaspokojonej potrzeby w terapii PBL, amerykańska agencja FDA przyznała w 2017 roku status terapii przełomowej („breakthrough therapy”). Na terenie Unii Europejskiej lek Calquence® jest zarejestrowany od dnia 5 listopada 2020 r.

### Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię (*ChPL Calquence® 2023*).

Do programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do *MZ 20/06/2023*)

mogą być włączani pacjenci po spełnieniu kryteriów ogólnych:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności według WHO: 0-2;
- 3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej;
- 4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL));
- 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 8) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

W chwili obecnej, zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą

białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023) akalubrytynib w monoterapii w II i kolejnych liniach leczenia jest udostępniany:

- pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) oraz
- chorym bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) pod warunkiem spełniania jednego z poniższych kryteriów:
  - nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub
  - przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20) lub
  - toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (szczegółowo przedstawionym w załączniku 12.7) proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*), czyli z kryteriami tożsamymi dla populacji objętej leczeniem ibrutynibem. Oznacza

to zniesienie dodatkowych kryteriów zawartych w programie dotyczących chorych bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53* (wymóg nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia). Oznacza to poszerzenie populacji o pacjentów stosujących inne schematy we wcześniejszej linii, z zastosowaniem obinutuzumabu (przeciwciało anti-CD20) (w przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny > 30ml/min oraz < 70 ml/min lub liczbą punktów wg skali CIRS > 6), rytuksymabu (przeciwciało anti-CD20), leków alkilujących lub analogów puryn.

Należy podkreślić, że w przypadku rozważanego problemu decyzyjnego (zrównanie kryteriów refundacyjnych akalabrutynibu i ibrutynibu u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez delecji 17p / mutacji w genie *TP53*), wytyczne nie wyróżniają któregośkolwiek z tych leków, wskazując ogólnie na zastosowanie inhibitorów BTK lub opisując je równolegle. Podobnie są także kryteria rejestracyjne obu leków w nawrotowej lub odpornej CLL definiując ogólnie chorych „którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię”, bez precyzowania konkretnego schematu leczenia. Jest to populacja odzwierciedlana także w badaniach klinicznych dla akalabrutynibu w nawrotowej lub odpornej CLL, gdzie włączeni pacjenci byli przeleczeni różnymi terapiami, w tym przeciwciałami CD-20, lekami alkilującymi lub analogami puryn.

Ponieważ obowiązujące nadal szczegółowe kryteria refundacyjne odnośnie rodzaju wcześniejszego leczenia dotyczące akalabrutynibu w populacji, gdzie zastosowano uprzednio co

najmniej jedną linię leczenia, bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) są pochodnymi wcześniejszych zapisów programu (dotyczącymi ówczasnie ibrutynibu, do których został dostosowany program dla akalabrutynibu, a które obecnie zostały uproszczone w przypadku ibrutynibu) nie były pochodnymi wytycznych klinicznych lub kryteriów badań rejestracyjnych, nie należy oczekiwać dostępności prób klinicznych zaprojektowanych dla szczegółowej populacji bez wcześniejszego zastosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD20 lub przeciwskażeń medycznych lub toksyczności takiej terapii. Dlatego kryteria przeglądu systematycznego powinny dotyczyć ogólnie pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53), a następnie wśród włączonych badań należy ocenić wiarygodność zewnętrzną ze względu na wcześniej zastosowane leczenie.

Po wprowadzeniu wnioskowanych zmian populacja chorych na CLL leczonych akalabrutynibem w ramach II linii i kolejnych liniach leczenia obejmować będzie pacjentów w wieku 18 lat i powyżej z przewlekłą białaczką limfocytową, w stanie sprawności 0-2 według WHO, ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p / mutacji w genie TP53, bez przeciwskażeń do danego leku, z adekwatną wydolnością narządową.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się zatem w populacji rejestracyjnej, a kryteria kwalifikacji do programu stanowią uszczegółowienie wskazań rejestracyjnych głównie w zakresie oceny molekularnej i cytogenetycznej oraz stanu sprawności chorych.

## Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

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.

Zgodnie z zaleceniami towarzystw medycznych chorzy z oporną lub nawrotową CLL bez delecji 17p/mutacji TP53 powinni być leczeni tak jak w ramach II i kolejnych linii z zastosowaniem terapii celowanych, a zwłaszcza inhibitorów BCR i BCL2 (*PTHiT\_PALG-CLL 2021*). U pacjentów z tej grupy zaleca się:

- **akalabrutynib** (*PTHiT\_PALG-CLL 2021; NCCN 3.2023; ESMO 2021; DHGO 2023* – w przypadku nawrotu po CIT oraz po skojarzeniu VEN + OBI oraz w III linii u pacjentów z chorobą stabilną lub progresją choroby po leczeniu VEN + R w II linii; *BSH 2022* – u pacjentów z nawrotem po schemacie opartym na wenetoklaksie oraz u chorych, którzy nie tolerują ibrutynibu; *HOVON 2021* – u pacjentów *fit* tj. ≤ 65-70 rż, bez chorób towarzyszących, z późnym nawrotem 4-6 lat po leczeniu FCR) lub
- **zanubrutynib** (*PTHiT\_PALG-CLL 2021; NCCN 3.2023; DHGO 2023* – w przypadku nawrotu po CIT oraz po skojarzeniu VEN + OBI oraz w III linii u pacjentów z chorobą stabilną lub progresją choroby po leczeniu VEN + R w II linii) lub
- **ibrutynib** (*PTHiT\_PALG-CLL 2021; ESMO 2021; FILO 2020; DHGO 2023* – w II linii w przypadku nawrotu po CIT oraz po skojarzeniu VEN + OBI oraz w III

linii u pacjentów z chorobą stabilną lub progresją choroby po leczeniu VEN + R w II linii; *BSH 2022* – u pacjentów z nawrotem po schemacie opartym na wenetoklaksie; *HOVON 2021* – u pacjentów *fit* tj. ≤ 65-70 rż, bez chorób towarzyszących, z późnym nawrotem 4-6 lat po leczeniu FCR lub w przypadku nawrotu lub oporności na leczenie po terapii celowanej) lub

- skojarzenia **wenetoklaks + rytuksymab** (*PTHIT\_PALG-CLL 2021; NCCN 3.2023; DHGO 2023* – w II linii w przypadku nawrotu po CIT, inhibitorach BTK lub po skojarzeniu VEN + OBI u osób z późnym nawrotem oraz w III linii leczenia u pacjentów z chorobą stabilną lub progresją choroby po leczeniu II linii; *BSH 2022* – u pacjentów z nawrotem po leczeniu inhibitorem BTK oraz u pacjentów z nawrotem po schemacie opartym na wenetoklaksie zależnie od czasu trwania choroby bez progresji; *HOVON 2021* – u pacjentów *fit* tj. ≤ 65-70 rż, bez chorób towarzyszących, z późnym nawrotem 4-6 lat po leczeniu FCR lub w przypadku nawrotu lub oporności na leczenie po terapii celowanej; *FILO 2020* – jeśli leczenie ibrutynibem zostało przerwane z powodu toksyczności terapii) lub
- skojarzenia **idelalizyb + rytuksymab** (*PTHIT\_PALG-CLL 2021; ESMO 2021; DGHO 2023* – w III linii leczenia u pacjentów z chorobą stabilną lub progresją choroby po leczeniu II linii; *BSH 2022* – u pacjentów, u których nie można zastosować inhibitorów BTK lub BCL2; *HOVON 2021* – w przypadku nawrotu lub oporności na leczenie po terapii celowanej; *FILO 2020* – jeśli leczenie

ibrutynibem zostało przerwane z powodu toksyczności terapii) lub

- rzadziej **monoterapię wenetoklaks** (*PTHIT\_PALG-CLL 2021; HOVON 2021; FILO 2020* – jeśli leczenie ibrutynibem zostało przerwane z powodu toksyczności terapii).

W programie B.79 ibrutynib w monoterapii oraz wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w II i kolejnych liniach leczenia jest udostępniany pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Oznacza to zniesienie dodatkowych kryteriów zawartych w programie dotyczących chorych bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53 (wymóg nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia).

W chwili obecnej w ramach programu lekowego refundacją dla pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 (bez wspomnianych ograniczeń) objęte są wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem i ibrutynib w monoterapii. Należy więc uznać, że właściwym komparatorem dla akalabrutynibu we wnioskowanej populacji są **ibrutynib w monoterapii** oraz skojarzenie **wenetoklaks + rytuksymab**. W każdym przypadku

dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (Higgins 2022)*.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - Kryteria ogólne:
    - wiek powyżej 18 r.ż.
    - stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2
    - rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej

- Kryteria szczegółowe:
  - chorzy na oporną lub nawrotową CLL bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):** ibrutynib (IBR), wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R)
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
  - skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycia bez zdarzenia (EFS), czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia;
  - bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
  - akalabrutynib (AKA) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych;
  - klasyczne porównanie pośrednie – dla komparatorów badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych poszukiwanych punktów końcowych
  - analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC - opublikowane pełnotekstowo,

dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Calquence® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Calquence® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia)

oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Calquence® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Calquence® jako świadczenia



gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Calquence® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Calquence®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania akalabrutynibu (Calquence®) w monoterapii w ramach programu lekowego, u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, po rozszerzeniu populacji refundacyjnej o pełną podgrupę chorych bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 (zniesienie kryteriów nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia), z kryteriami tożsamymi dla ibrutynibu w monoterapii oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)

**Przewlekła białaczka limfocytowa** (CLL) to choroba nowotworowa dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach (Robak 2022).

Wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 przewlekła białaczka limfocytowa oznaczona jest kodem C91.1. W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe informacje dotyczące klasyfikacji białaczek limfatycznych (ICD-10 2019).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 białaczki limfatycznej (ICD-10 2019).

Kod ICD-10	Rozpoznanie
<b>C91</b>	Białaczka limfocytowa
C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
C91.1	<b>Przewlekła białaczka limfocytowa</b>
C91.3	Białaczka promielocytowa z komórek B
C91.4	Białaczka włochatokomórkowa
C91.5	Chłoniak T-komórkowy dorosłych/białaczka (związane z zakażeniem HTLV)
C91.6	Białaczka promielocytowa T-komórkowa

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C91.7	Inne białaczki limfocytowe
C91.8	Białaczka z dojrzałych komórek B typu Burkitta
C91.9	Białaczka limfocytoza, nieokreślona

W klasyfikacji ICD-11 przewlekła białaczka limfocytoza została opatrzona kodem 2A82.0 (*ICD-11 2023*).

Do CLL zalicza się także chłoniak z małych limfocytów (SLL, z ang. *small lymphocytic lymphoma*) stanowiący rzadki, niebiałczkowy podtyp identyczny morfologicznie i immunofenotypowo. SLL cechuje się powiększeniem węzłów chłonnych i/lub śledziony z limfocytozą krwi obwodowej  $< 5000/\mu\text{l}$ , bez cytopenii spowodowanych nacieczeniem szpiku (*Robak 2022*).

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

**Etiologia** schorzenia nie jest do końca poznana. Udowodniono, że 99% komórek nowotworowych jest zatrzymane w fazie G0/G1 cyklu komórkowego i charakteryzuje się dłuższym przeżyciem, co wynika z zahamowania procesów apoptozy. Uważa się, że limfocyty białczkowe proliferują głównie w obrębie węzłów chłonnych, a w mniejszym stopniu w szpiku kostnym. Kluczową rolę w rozwoju przewlekłej białaczki limfocytozy przypisuje się przewlekłej aktywacji receptora limfocyty B (BCR, z ang. *B-cell receptor*), co aktywuje liczne szlaki sygnałowe ważne dla przeżycia i/lub proliferacji komórek. Nie wiadomo jednak, czy aktywacja BCR ma charakter autonomiczny (mutacja receptora), czy jest wywołana przez niezbadane dotąd antygeny endo- lub egzogenne. CLL może występować rodzinnie. Oszacowano, że ryzyko zachorowania u krewnych pierwszej linii jest 2,5-8,5-krotnie większe w porównaniu z osobami nieobciążanymi wywiadem rodzinnym w kierunku tej choroby (*PTOK 2020*).

W patogenezie przewlekłej białaczki szpikowej można wyróżnić wiele etapów, z których jedynie niektóre zostały bliżej poznane. Uważa się, że praktycznie wszystkie przypadki choroby wywodzą się z wcześniej rozwiniętej choroby proliferacyjnej, zwanej monoklonalną limfocytozą B-komórkową (MBL, z ang. *monoclonal B cell lymphocytosis*). Dotyka ona od 5 do 15% populacji powyżej 60 r. ż., a ryzyko jej progresji do CLL/SLL lub podobnych nowotworów wynosi 1-2% rocznie. Uważa się, że wpływ na rozwój MBL mają takie czynniki, jak odpowiedź na stymulację antygenową, wpływ mikrośrodowiska szpiku, mutacje genetyczne, modyfikacje epigenetyczne oraz nieprawidłowości cytogenetyczne. Powstawanie kolejnych zmian genetycznych oraz zmian w mikrośrodowisku szpiku kostnego warunkuje progresję choroby do przewlekłej białaczki szpikowej. Wraz z czasem oraz pod wpływem zastosowanej chemioterapii

następuje ewolucja klonalna oraz selekcja klonów z coraz większą ilością szkodliwych mutacji, co prowadzi do wzrostu agresywności nowotworu oraz jego oporności na leczenie. Wykazano, że CLL jest genetycznie heterogeniczna, a współistniejące ze sobą subpopulacje komórek oddziałują na siebie nawzajem. Oddziaływanie to, wraz z wpływem mikrośrodowiska guza oraz terapii przeciwnowotworowej, prawdopodobnie warunkuje względną liczebność poszczególnych subpopulacji (Rai 2021b).

## 2.3 Obraz kliniczny

**Obraz kliniczny** u poszczególnych pacjentów jest zróżnicowany, a u ponad połowy chorych w momencie rozpoznania 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 (Robak 2022).

Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzane u chorych z rozpoznaniem CLL (Robak 2022).

	Objawy podmiotowe	Częstość występowania	Objawy przedmiotowe	Częstość występowania
Objawy „B”	Utrata masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy		Powiększenie węzłów chłonnych	50-90%
	Gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się $\geq 1$ mies. (bez współistniejącego zakażenia)	5-10%	Powiększenie śledziony	25-55%
	Wzmocniona potliwość zwłaszcza w nocy utrzymująca się $> 2$ tyg. (bez współistniejącego zakażenia)		Powiększenie wątroby	15-25%
	Znaczne osłabienie ( $\geq 2$ pkt. w skali ECOG)	bd.	Powiększenie innych narządów limfatycznych <sup>#</sup>	bd.
	Nadmierna męczliwość	bd.	Zajęcie innych narządów pozalimfatycznych*	$< 5\%$
	Uczucie pełności w jamie brzusznej i ból brzucha <sup>^</sup>	bd.	–	–

<sup>^</sup> objawy związane z powiększeniem śledziony;

<sup>#</sup> np. pierścienia Waldeyera, migdałków;

\* np. skóry.

Wśród pacjentów z CLL często spotyka się objawy nieswoiste, ogólne, określone ogółem jako tzw. „objawy B”, do których należy utrata masy ciała, gorączka i wzmocniona potliwość w nocy. W obrazie klinicznym u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową można zaobserwować występowanie objawów powikłań wynikających z częstszych zakażeń, cytopenii autoimmunologicznej, niedokrwistości i małopłytkowości, a także nabytego obrzęku naczyńioruchowego (Robak 2022). U części pacjentów można zaobserwować osłabienie, błądność powłok oraz skazę krwotoczną (PTOK 2020).

Najczęstszym zajęтым narządem pozalimfatycznym jest skóra. Zmiany obejmują najczęściej okolice twarzy i mogą mieć postać m. in. plam, grudek, blaszek (*plaque*), guzków lub wrzodów. Postać skórna jest stwierdzana u mniej niż 5% pacjentów i prawdopodobnie nie wpływa znacząco na rokowanie, jeśli nie dojdzie do transformacji Richtera (*Rai 2021*).

W praktyce CLL może doprowadzić do powiększenia każdego obszaru tkanki limfatycznej, włączając pierścień Waldeyera w obrębie gardła. W przeciwieństwie do innych chłoniaków, rzadko obserwuje się zajęcie śluzówki przewodu pokarmowego. U niewielu chorych można zaobserwować zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych (*Rai 2021*).

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opisywano przypadki wystąpienia błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek, które uważa się za zespół paranowotworowy, wynikający z odkładania wytrącających się komponentów M (*M-components*) oraz następczej reakcji immunologicznej. Inne rzadsze formy zajęcia nerek obejmują m. in. nefropatię zmian minimalnych oraz amyloidozę (*Rai 2021*).

## 2.4 Rozpoznanie

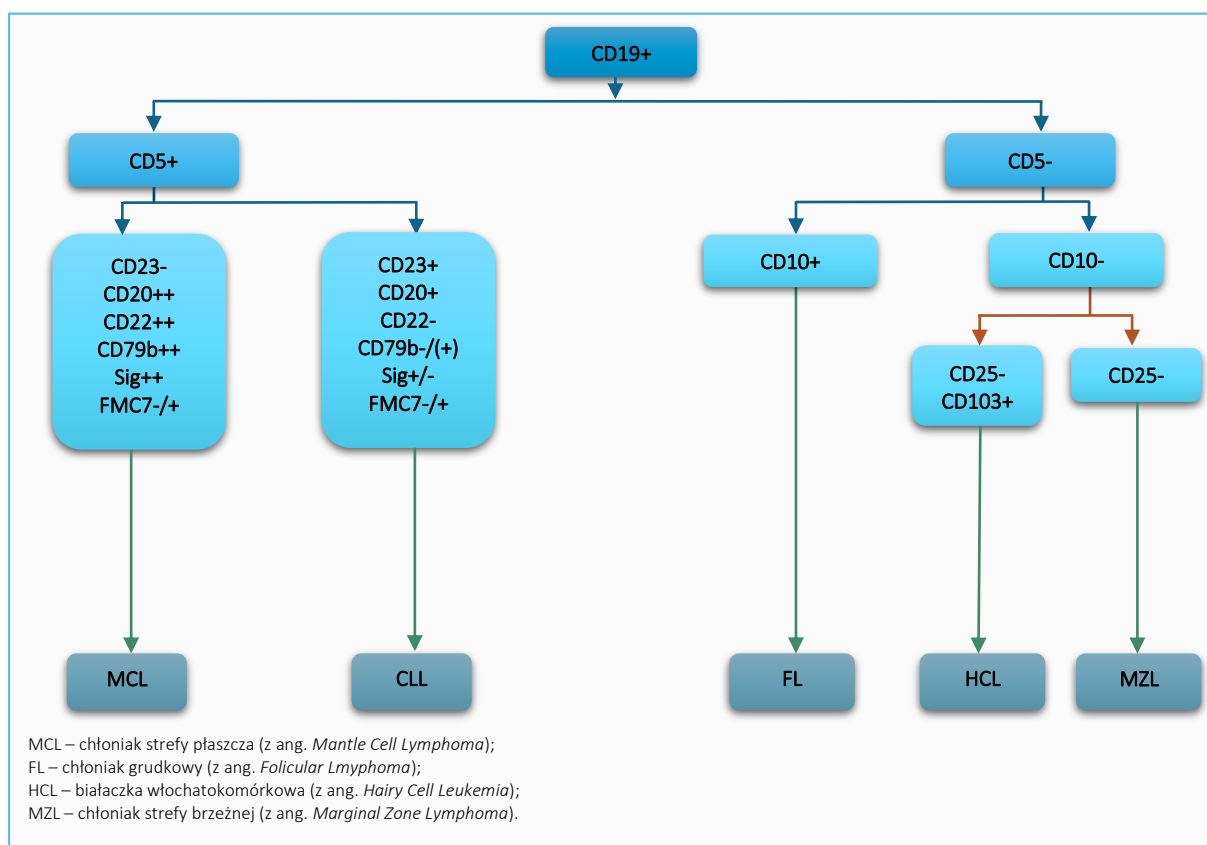
W **diagnostyce** CLL bierze się pod uwagę wyniki morfologii krwi obwodowej, biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku, immunofenotypowe krwi lub szpiku oraz badań cytogenetycznych i molekularnych. Głównym kryterium rozpoznania CLL jest stwierdzenie obecności limfocytozy w krwi obwodowej. W celu postawienia 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 utrzymująca się  $\geq 3$  miesięcy.
2. Potwierdzenie klonalności łańcuchów lekkich oraz charakterystycznego immunofenotypu krążących limfocytów B w cytometrii przepływowej krwi obwodowej (*PTOK 2020, Robak 2022, PTHiT-PALG-CLL 2021*).

Badanie szpiku nie jest niezbędne do postawienia rozpoznania, ale wykonanie takiej diagnostyki umożliwia wykluczenie innych przyczyn cytopenii (*PTHiT-PALG-CLL 2021*). 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 (*iwCLL 2018*).

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 (*PTHiT-PALG-CLL 2021*). Schemat poniżej przedstawia cytometryczną diagnostykę różnicową CLL z białaczkowymi postaciami innych chłoniaków B-komórkowych.

Rycina 1. Schemat rozpoznania różnicowego przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie immunofenotypu komórek nowotworowych (*PTHiT-PALG-CLL 2021*).



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 β-2-mikroglobulinę. Znaczenie rokownicze przypisuje się również markerom: CD38, *ZAP-70*, mutacji *IgHV*,

aberracjom *TP53* (Dziaczkowska-Suszek 2013). Szczegółowe dane dotyczące diagnostyki molekularnej i cytogenetycznej u pacjentów z rozpoznaniem CLL zostały zawarte w rozdziale poniżej.

W przypadku SLL 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 (Robak 2022).

W tabeli poniżej podsumowano badania użyteczne w diagnostyce CLL wraz z możliwymi wynikami (Robak 2022).

Tabela 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL (Robak 2022).

Badanie	Wynik
Morfologia krwi obwodowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ limfocytoza <math>&gt; 5000/\mu\text{l}</math> z przeważającymi małymi, dojrzałymi morfologicznie limfocytami i charakterystycznymi jądrami uszkodzonych limfocytów – tzw. cienie Gumprechta</li> <li>▪ niedokrwiłość i małopłytkowość – w zaawansowanych stadiach wskutek wyparcia prawidłowej hematopoezy przez nieprawidłowy klon białaczkowy</li> </ul>
Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prawidłowa lub zwiększona komórkowość szpiku</li> <li>▪ zwiększony odsetek limfocytów (<math>&gt; 30\%</math> limfocytów)</li> </ul>
Badanie immunofenotypowe krwi lub szpiku	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ charakterystyczna koekspresja antygenów B-komórkowych (<b>CD19</b>, <b>CD20</b>), CD23 oraz antygeny T-komórkowego CD5</li> </ul>
Badania cytogenetyczne i molekularne	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ najczęstsze anomalie to <b>del(13q)</b>, <b>trisomia 12</b>, <b>del(11q)</b>, <b>del(17p)</b></li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dodatni bezpośredni odczyn Coombsa</li> <li>▪ hipogammaglobulinemia</li> <li>▪ białko monoklonalne IgM</li> <li>▪ wyniki badań z surowicy wskazujące na hemolizę: zwiększona aktywność LDH, zwiększone stężenie bilirubiny niesprężonej, zwiększone stężenie haptoglobiny</li> <li>▪ hiperurykemia</li> </ul>

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić monoklonalną limfocytozę B-komórkową, inne chłoniaki z małych komórek B oraz inne przyczyny limfocytozy lub powiększenia węzłów chłonnych (Robak 2022).

### 2.4.1 Diagnostyka molekularna i cytogenetyczna

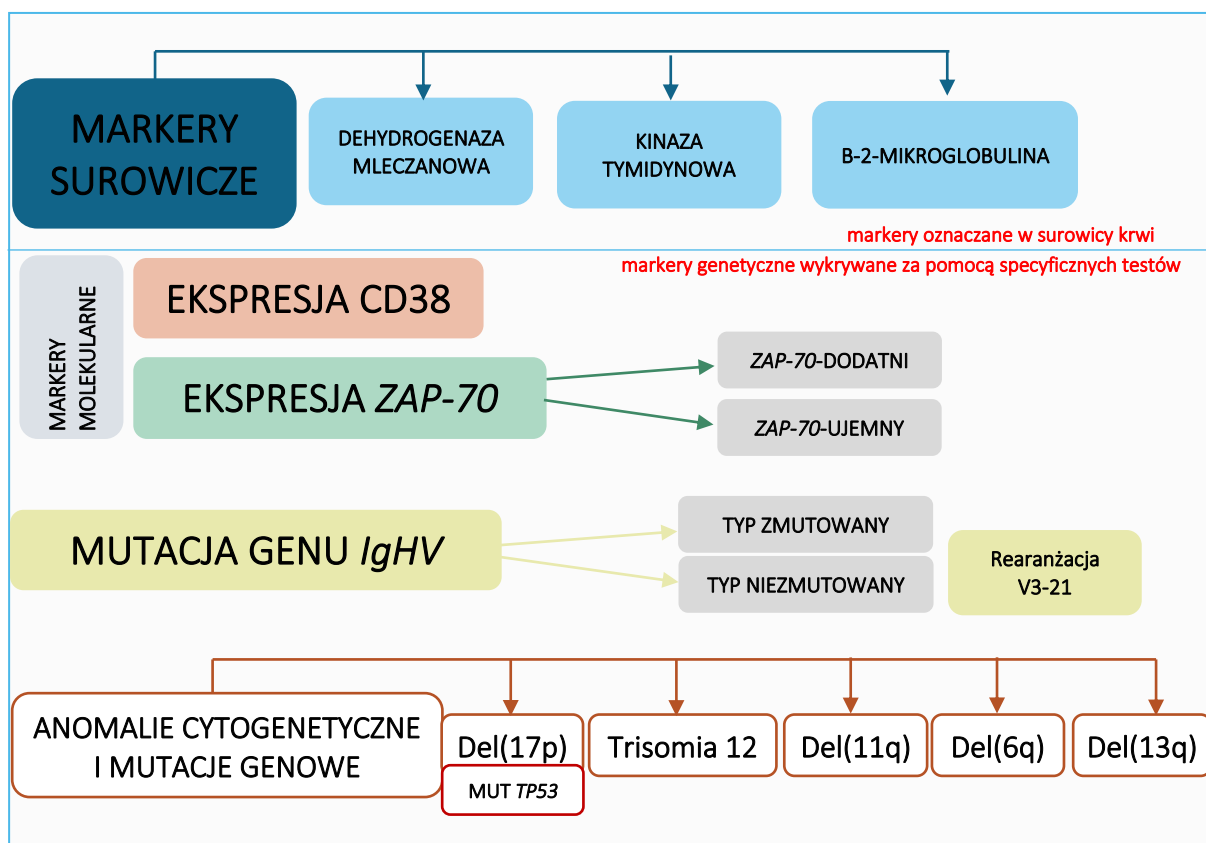
Badania cytogenetyczne i molekularne odpowiadają za wykrycie ponad 80% aberracji chromosomalnych wśród pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (Döhner 2000). Wyniki niniejszych badań umożliwiają ocenę rokowania u poszczególnych pacjentów, a także wybranie najbardziej



odpowiedniej terapii. Wśród anomalii genetycznych i markerów mających znaczenie w diagnostyce, leczeniu i ocenie rokowania CLL wyróżnia się:

- markery surowicze: dehydrogenaza mleczanowa (LDH, z ang. *lactate dehydrogenase*), aktywność kinazy tymidynowej,  $\beta$ -2-mikroglobulina;
- markery molekularne: ekspresja CD38 i niereceptorowej białkowej kinazy tyrozynowej o masie 70 kDa (ZAP-70, z ang. *zeta associated protein*);
- status mutacji genów 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 (*Dziaczkowska-Suszek 2013*).

Rycina 2. Markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej (*Matysiak 2014, Stelmach 2014*).



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 (Matysiak 2014, Stelmach 2014). 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 (Döhner 2000). 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 możliwa ocena całego chromosomu pod kątem wystąpienia innych, nieznanymi anomalii podczas tego badania (Mayr 2006).

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 on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL 2018)*.

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 (Döhner 2000).

W celu potwierdzenia aktualności hierarchii Döhnera, opracowanej prawie 20 lat temu, w 2016 roku ukazała się publikacja weryfikująca jego doniesienia (*Van Dyke 2016*). W obu doniesieniach 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 (*Döhner 2000, van Dyke 2016*).

Tabela 4. Hierarchia Döhnera (*Döhner 2000, van Dyke 2016*).

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

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

*TP53* jest czynnikiem transkrypcyjnym, który podlega aktywacji w momencie uszkodzenia DNA i posiada zdolność do rozpoczęcia procesu apoptozy komórki lub zatrzymania cyklu komórkowego. Wobec powyższego odpowiada za integralność genomu i zapobiega klonalnemu rozrostowi nieprawidłowych komórek (*Lin 2002*). Gen *TP53* jest umiejscowiony na 17 chromosomie. Do aberracji niniejszego genu może dojść w przypadku wystąpienia delecji chromosomalnej [del(17p)] lub mutacji genu albo obu tych zjawisk (z ang. *TP53 disruption*) (*ESMO 2021*). W przebiegu delecji 17p dochodzi do inaktywacji białka p53, co odpowiada za wystąpienie oporności na chemioterapię (*Warzocha 2009*). 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 sekwencjonowania nowej generacji. 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 (*Campo 2018*). Sekwencjonowanie polega na dokładnej analizie mutacji genetycznych poprzez ocenę poszczególnych nukleotydów. Metoda Sangera dotyczy sekwencjonowania przeprowadzonego za pomocą kontrolowanego zakończenia replikacji (*Nikliński 2000*). 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 (*Białopiotrowicz 2016*). Obecność del17p i/lub mutacji *TP53* ma istotne znaczenie prognostyczne oraz predykcyjne. Pacjenci obarczeni tymi aberracjami mają wysokie ryzyko braku odpowiedzi na immunochemioterapię pierwszej linii lub wczesnej wznowy po osiągnięciu remisji. W codziennej praktyce klinicznej zaleca się stosowanie u nich terapii celowanej (np. ibrutynibu, wenetoklaksu, akalabrutynibu). Pomimo wyższej skuteczności tych leków (w porównaniu do immunochemioterapii) pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją *TP53* charakteryzują się gorszymi wynikami leczenia w porównaniu do populacji bez del17p/mut. *TP53* poddanej tej samej terapii. U młodych pacjentów *fit* opcją leczenia po wznowie choroby pozostaje allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego (*Rai 2021a*).

### Markery molekularne

Wśród markerów molekularnych wyróżnia się użyteczność oznaczania **białka ZAP-70**, które stanowi kinazę tyrozynową istotną z punktu widzenia przeżywalności komórek T (*Orchard 2004*). W celu oceny ekspresji białka ZAP-70 wykorzystuje się cytometrię przepływową przy użyciu mikromacierzy cDNA i ekspresji mRNA (*Orchard 2004*). 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 (*Nikliński 2000*). 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 (*Orchard 2004*). Podobnie, jak w przypadku ZAP-70, CD38 jest oznaczane za pomocą cytometrii przepływowej (*Ibrahim 2001*).

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, cyklofosamid i rytuksymab (*iwCLL 2018*). Ocena obecności mutacji *IgHV* przeprowadza się za pomocą analizy obecności mutacji przy pomocy mikromacierzy cDNA (*Orchard 2004*). 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 (*Orchard 2004, Nikliński 2000*). Niezależnie od stanu mutacji *IgHV*, wyróżnia się podgrupę pacjentów z **rearanżacją V3-21**, która stanowi negatywny czynnik prognostyczny (*Matysiak 2014*). Status mutacji *IgHV* ma wpływ na wybór terapii początkowej. U pacjentów z niezmutowaną częścią zmienną ciężkiego łańcucha immunoglobuliny bez del17p lub mut. *TP53* zaleca się stosowanie terapii celowanej (np. ibrutynibu, ibutynibu z rytuksymabem, wenetoklaksu z obinutuzumabem lub akalabrutynibu) ze względu na wyniki badań sugerujące jej wyższość nad standardową immunochemioterapią (*Rai 2021a*).

### **Markery surowicze**

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

- aktywności kinazy tymidynowej;
- stężenia  $\beta$ -2-globuliny;
- dehydrogenazy mleczanowej.

Według 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 (*iwCLL 2018*). Podwyższonych poziomów powyższych wskaźników świadczy o gorszym rokowaniu wśród chorych (*Orchard 2004*). 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 (*Matysiak 2014*).

**Rekomendacje International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) oraz Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Polish Adult Leukemia Group-CLL (Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych) dotyczące diagnostyki molekularnej**

Według autorów zaleceń *iwCLL 2018* istotnymi parametrami prognostycznymi przydatnymi wśród pacjentów z CLL są: del(13q), del(11q), del(17p), trisomii 12 chromosomu, aberracje *TP53*, mutacje *IgHV* oraz markery surowicze. Wg wytycznych *PTHIT-PALG-CLL 2021* ocena innych mutacji tj. *NOTCH1*, *SF3B1*, *BIRC3*, *RPS15* oraz obecności kariotypu złożonego, który jest związany z pogorszeniem rokowania u chorych bez del 17p/mut. *T53* nie ma obecnie zastosowania w praktyce klinicznej.

W tabeli poniżej podsumowano obowiązkowe, pożądane i niewskazane markery diagnostyki genetycznej zgodnie z wytycznych *iwCLL 2018*.

Tabela 5. Markery prognostyczne zalecane przez *iwCLL (iwCLL 2018)*.

Badanie	W ramach badań klinicznych	W codziennej praktyce
Badania molekularne i cytogenetyczne (FISH): del13q, del11q, del17p, trisomii 12 chromosomu	<b>obowiązkowe</b>	<b>obowiązkowe</b>
Konwencjonalne kariotypowanie limfocytów z krwi obwodowej (po swoistej stymulacji)	pożądane	niewskazane*
Ocena mutacji <i>TP53</i>	<b>obowiązkowe</b>	<b>obowiązkowe</b>
Stan mutacji genu <i>IgHV</i>	<b>obowiązkowe</b>	<b>obowiązkowe</b>
Ocena surowiczej $\beta$ -2-globuliny	<b>obowiązkowe</b>	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. Według ekspertów *iwCLL 2018* obecność delecji 17p oraz mutacji *TP53* powinny być oceniane zarówno metodą sekwencjonowania DNA wg Sangera 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 (*iwCLL 2018, PTHIT-PALG-CLL 2021*). Zarówno w ramach badań klinicznych, jak i w codziennej praktyce badaniu należy poddać ocenie stan mutacji genu *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. Według autorów *iwCLL 2018* ocena markerów surowiczych powinna być przeprowadzana w ramach prospektywnych badań klinicznych w celu ich walidacji i oceny wartości w postępowaniu z pacjentami z CLL (*iwCLL 2018*).

## 2.4.2 Kryteria rozpoczęcia leczenia wg iwCLL

Wytyczne *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* z 2018 r. opisują kryteria dotyczące zasadności rozpoczęcia terapii u pacjentów z CLL. Według ekspertów iwCLL przy podejmowaniu decyzji o leczeniu chorego należy uwzględnić kontekst terapii (codzienna praktyka lub badanie kliniczne), stopień zaawansowania choroby oraz jej aktywność (*iwCLL 2018*).

W ramach codziennej praktyki klinicznej nie zaleca się leczenia pacjentów bezobjawowych z CLL na wczesnym etapie zaawansowania (Rai 0 lub Binet A – klasyfikacje te opisano szczegółowo w rozdziale 2.5), pacjentów tych należy obserwować do czasu wystąpienia progresji lub pojawienia się objawów. Aktywne monitorowanie jest możliwe także u niektórych pacjentów w wyższych stopniach zaawansowania (zwłaszcza 0 wg klasyfikacji Raia lub B wg klasyfikacji Bineta). Chorzy w wyższych stadiach zaawansowania lub z chorobą aktywną powinni otrzymywać odpowiednie leczenie. Zalecenia dotyczące rozpoczęcia terapii CLL w zależności od kontekstu klinicznego i stadium zaawansowania choroby zebrano w tabeli poniżej (*iwCLL 2018*).

Tabela 6. Rekomendacje dotyczące wskazań do leczenia pacjentów z CLL (*iwCLL 2018*).

Stadium/aktywność CLL	W codziennej praktyce	W ramach badań klinicznych
Rai 0	leczenie niezalecane rutynowo <sup>^</sup>	leczenie możliwe w celu testowania nowych środków
Binet A	leczenie niezalecane rutynowo <sup>^</sup>	leczenie możliwe w celu testowania nowych środków
Binet B lub Rai I/II	możliwe wskazanie do leczenia <sup>^</sup>	możliwe wskazanie do leczenia <sup>^</sup>
Binet C lub Rai III/IV <sup>&amp;</sup>	leczenie zalecane	leczenie zalecane
Choroba aktywna/progresja choroby	leczenie zalecane	leczenie zalecane
Brak dowodów na aktywność lub progresję choroby	leczenie niezalecane	leczenie możliwe w celu testowania nowych środków

<sup>^</sup> leczenie wskazane w przypadku choroby aktywnej;

<sup>&</sup> należy wykluczyć niedokrwistość i/lub małopłytkowość z przyczyn niezwiązanych z CLL.

Wskazanie do rozpoczęcia terapii stanowi stwierdzenie aktywności choroby, co obejmuje występowanie objawów lub progresję CLL. Do rozpoznania choroby aktywnej wymagane jest spełnienie co najmniej jednego z kryteriów:

- dowody na postępującą niewydolność szpiku kostnego, objawiająca się jako wystąpienie lub pogorszenie niedokrwistości (poziom hemoglobiny  $< 10$  g/dl) lub małopłytkowości (liczba płytek  $< 100 \times 10^9/l$ ; jeśli liczba płytek jest stabilna w dłuższym okresie, nie stanowi to bezwzględnie wskazania do rozpoczęcia terapii);
- masywna (tj.  $\geq 6$  cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępująca lub objawowa splenomegalia;
- masywna (tj. węzły chłonne  $\geq 10$  cm w największym wymiarze), postępująca lub objawowa limfadenopatia;
- postępująca limfocytoza: wzrost liczby limfocytów o co najmniej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwajania liczby limfocytów (LDT, z ang. *lymphocyte doubling time*)  $< 6$  miesięcy (wskaźnik ten może być ekstrapolowany przy użyciu regresji liniowej na podstawie liczby limfocytów mierzonej co 2 tygodnie przez 2-3 miesiące; pacjenci z wyjściową liczbą limfocytów  $< 30 \times 10^9/l$  mogą wymagać dłuższego czasu obserwacji do obliczenia LDT); należy wykluczyć inne niż CLL przyczyny limfocytozy;
- powikłania autoimmunologiczne, w tym anemia lub małopłytkowość słabo reagująca na glikokortykosteroidy;
- objawowe lub czynnościowe zajęcie narządów pozaszpikowych (np. skóry, nerek, płuca, kręgosłupa);
- objawy związane z CLL:
  - niezamierzona utrata  $\geq 10\%$  masy ciała w ciągu 6 miesięcy;
  - znaczne osłabienie (tj. 2 lub więcej w skali sprawności ECOG, niezdolność do pracy lub do podejmowania codziennych aktywności);
  - gorączka  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  przez co najmniej 2 tygodnie bez objawów infekcji;
  - poty nocne przez  $\geq 1$  miesiąc bez objawów infekcji (*iwCLL 2018*).

Hipogammaglobulinemia lub paraproteinemia mono- lub oligoklonalna jako izolowany objaw nie stanowi wskazania do rozpoczęcia terapii. W przypadku leczenia chorego należy ocenić zmianę tych nieprawidłowości proteinogramu. Dodatkowo izolowana podwyższona bezwzględna liczba limfocytów nie



powinna stanowić wskazania do leczenia, gdyż u pacjentów z CLL pomimo leukocytozy rzadko występują objawy leukostazy (*iwCLL 2018*).

Ogółem decyzja o rozpoczęciu leczenia w 2 i kolejnych liniach leczenia powinna być oparta na tych samych przesłankach co terapia pierwszej linii. Samo wystąpienie wznowy nowotworu nie powinno przesądzać o rozpoczęciu leczenia, jeśli nie wystąpiły objawy choroby. W przypadku, gdy po zastosowaniu pierwszej linii terapii nie ustąpiło podstawowe wskazanie do leczenia, rozsądne wydaje się rozpoczęcie następnej linii leczenia bez oczekiwania na progresję choroby (pod warunkiem ustąpienia działań niepożądanych zastosowania terapii). Ponadto należy uwzględnić, że progresja choroby po niektórych spośród nowych terapii może przebiegać gwałtownie. W takich przypadkach można rozpocząć następną linię leczenia bez formalnego stwierdzenia progresji choroby, gdy u chorego nie ustępuje znaczne obciążenie chorobą. Dodatkowo wytyczne wymieniają czynniki mogące świadczyć o oporności choroby na drugą linię immunochemioterapii: pierwotna oporność na immunochemioterapię, krótki czas do progresji (2-3 lata) po immunochemioterapii pierwszej linii opartej na fludarabinie oraz komórki białaczkowe z delecją 17p lub mutacją *TP53*. Takim pacjentom należy zaoferować leczenie inne niż chemioterapia i/lub udział w badaniu klinicznym. W wybranych przypadkach można rozważyć allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego (*iwCLL 2018*).

## 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

**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 < 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. U 2-3% pacjentów obserwuje się transformację przewlekłej białaczki limfocytowej w bardziej agresywnego chłoniaka – zespół Richtera. Niniejszy zespół 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 hiperkalcemię (*Robak 2022*).

Wśród czynników **rokowniczych** uwzględnia się: typ nacieczenia szpiku, poziom leukocytozy, czas podwojenia liczby limfocytów, poziom markerów surowiczych, cytogenetycznych i molekularnych (*Robak 2022*).

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 (*iwCLL 2018*).

Klasyfikacja Bineta to system oceny stopnia zaawansowania choroby na podstawie zajętych narządów limfatycznych (powiększone węzły chłonne  $\geq 1$  cm średnicy lub organomegalia) oraz występowania niedokrwistości i/lub małopłytkowości (*iwCLL 2018*).

Szczegółowe dane dotyczące klasyfikacji Bineta zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta (*Robak 2022*).

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

Hb – hemoglobina; PLT – płytki krwi (z ang. *platelets*);

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

W początkowej wersji klasyfikacja Raia zawierała 5 grup pacjentów z CLL. Szczegóły niniejszej klasyfikacji zostały przedstawione w tabeli poniżej (*Robak 2022*).

Tabela 8. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia (*Robak 2022*).

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

Hb – hemoglobina; PLT – płytki krwi (z ang. *platelets*).

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

Szczegółowe kryteria dotyczyły:

- niskie ryzyko – limfocytoza  $\geq 5000/\mu$  i/lub  $\geq 30\%$  szpiku (stopień 0);
- pośrednie ryzyko – kryterium rozpoznania, limfadenopatia w każdej lokalizacji i splenomegalia i/lub hepatomegalia nawet bez limfadenopatii (stopień I lub II);
- wysokie ryzyko – kryteria rozpoznania, niedokrwistość lub małopłytkowość (stopień III lub IV) (*PTHiT-PALG-CLL 2014, iwCLL 2018*).

W codziennej praktyce klinicznej zarówno klasyfikacja Raia jak i Bineta pomagają w określeniu ryzyka choroby pacjentów z CLL (*iwCCL 2018*).

W związku z oceną wielu narzędzi służących do oceny parametrów prognostycznych wśród chorych z CLL proponuje się wykorzystywanie prognostycznej klasyfikacji CLL-IPI (z ang. *international prognostic index*), która uwzględnia stadium zaawansowania choroby, wiek, stan mutacji *IgHV*, poziom surowiczej  $\beta$ -2-mikroglobuliny oraz obecność mutacji *del(17p)* i/lub *TP53* (*iwCLL 2018*).

Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2023 r. wymieniają obecność mutacji *IgHV* jako istotny czynnik rokowniczy wśród pacjentów z rozpoznaniem CLL, rzutujący na wyniki przeżycia. Brak powyższej mutacji (*U-IgHV*, z ang. *unmutated IgHV*) wiąże się z gorszym rokowaniem i istotnie skraca przeżycie w porównaniu do pacjentów z obecną mutacją *IgHV* (niezależnie od stadium choroby). W tabeli poniżej zebrano główne czynniki prognostyczne u pacjentów z CLL/SLL wymieniane w wytycznych NCCN (*NCCN 3.2023*).

Tabela 9. Czynniki prognostyczne u chorych z CLL/SLL<sup>5</sup> (*NCCN 3.2023*).

Czynnik prognostyczny	Korzystne	Neutralne	Niekorzystne
<b>Sekwencjonowanie DNA<sup>^</sup></b>			
<i>TP53</i>	typ dziki	-	mutacja
<i>IGHV</i>	> 2% mutacji		≤ 2% mutacji
<b>Cytogenetyka interfazy (FISH)<sup>@</sup></b>			
Kariotyp	izolowana delecja 13q	kariotyp normalny +12	delecja 11q delecja 17p
<b>Kariotyp złożony<sup>&amp;</sup></b>			
Zmiany w kariotypie	-	-	≥ 3 niezwiązane ze sobą zmiany w > 1 komórce

<sup>5</sup> dane dotyczą przeżycia oraz czasu do progresji u pacjentów otrzymujących leczenie;

<sup>^</sup> rearanżacja *IGHV* zawierająca *VH3-21* łączy się ze złą prognozą nawet w przypadku występowania mutacji. Status mutacji genu *TP53* dostarcza dodatkowych informacji prognostycznych dla badania FISH;

- ® trwają badania dotyczące wpływu liczebności nieprawidłowych komórek wykrytych przy pomocy FISH na prognozę pacjenta; dane wskazują, że populacje mniej liczne niż 10% zdają się nie wpływać istotnie na wyniki kliniczne. Obecność delekcji 11q i/lub del17p są związane z krótkim okresem bez progresji przy zastosowaniu chemioterapii lub chemioimmunoterapii;
- ® na podstawie kariotypowania w metafazie komórek CLL stymulowanych CpG.

Wytyczne NCCN wskazują również na obecność innych czynników, dla których wykazano wartość prognostyczną, w tym: ekspresja markera powierzchni komórek CD49d, ekspresja CD38 i/lub obecność ZAP-70 (co do którego istnieją przesłanki, że jest silniejszym predyktorem efektów klinicznych niż status mutacji *IgHV* lub CD37), a także metylacja ZAP-70 (skorelowana z ekspresją ZAP-70 i statusem mutacji *IgHV*) i poziom beta-2 mikroglobuliny w surowicy krwi (NCCN 3.2023).

Istotnym aspektem w kontekście diagnostyczno-terapeutycznym pacjentów z CLL jest podział chorych na podgrupy *fit* oraz *unfit*. Uwzględniając, że najlepsze wyniki uzyskuje się schematami zawierającymi analogi puryn, 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*). Drugą grupę stanowią osoby, u których chemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek (*unfit*). U niektórych pacjentów stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek chemioterapii (*frail*). Zaliczenie chorego do grupy *fit* opiera się w praktyce klinicznej na nieobecności przeciwwskazań do podania mu analogu puryn w pełnej dawce. Ogólnie przyjęte przeciwwskazania opracowane przez grupę niemiecką (GCLLSG, *German CLL Study Group*) to: klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min i/lub brak istotnych chorób współistniejących, liczba punktów w skali CIRS (z ang. *Cumulative Index Rating Scale*) powyżej 6 (PTOK 2020).

## 2.6 Epidemiologia

### Świat

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej i stanowi 30–40% wszystkich białaczek w tej populacji. Zachorowalność na CLL wynosi 4,2:100 000 osób rocznie i jest większa u osób rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami (ESMO 2021, PTOK 2020). Mężczyźni chorują prawie 2-krotnie częściej niż kobiety (PTOK 2020). CLL jest chorobą osób starszych, mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 67-72 lata (ESMO 2021, PTOK 2020). Osoby w wieku powyżej 65. roku życia stanowią ponad 70% chorych na CLL, a jedynie 10–15% pacjentów ma mniej niż 50 lat. Opisano rodzinne występowanie CLL — ryzyko zachorowania wśród krewnych pierwszej linii jest

2,5-8,5-krotnie większe w porównaniu z osobami bez wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby (*PTOK 2020*).

Szacuje się, że w momencie diagnozy delecja 17p stwierdzana jest u 7% pacjentów (*NCCN 3.2023*), chociaż niektóre źródła wskazują na rozpowszechnienie w zakresie 4-8,5% (*Campo 2018*) czy 5-10% (*Robak 2022*). Częstość występowania delecji 17p zwiększa się do 30–40% wraz z progresją CLL (*PTOK 2020*). Mutacja *TP53* wykrywana jest w 5-12% przypadków CLL. Należy przy tym podkreślić, że często delecja 17p i mutacja *TP53* wykrywane są jednocześnie (*Campo 2018*).

## Europa

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez Jeyakurmaran i współautorów zapadalność na CLL w Europie w 2015 r. wahała się między 3,6:100 000 a 6,9:100 000 osób rocznie, co daje średnią zapadalność na poziomie 4,88: 100 000 osób rocznie. Zakładając, że populacja krajów Unii Europejskiej w 2015 r. liczyła 508 243 000 osób szacunkowo pierwszą linię leczenia mogło otrzymywać 15 545 pacjentów (zakres 11 468-21 980), spośród których 10 484 osób (zakres 7 735-14 825) nie mogło otrzymywać leczenia pełnymi dawkami fludarabiny. Pośród nich wyróżniono 1 119 chorych (zakres 826-1 583) z del17p/mutacją *TP53* oraz 9 365 pacjentów (zakres 6 909-13 242) z ciężkimi schorzeniami współistniejącymi (bez względu na ich wiek) (*Jeyakumaran 2016*).

## Polska

Według danych raportowanych na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zachorowalność na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 w 2020 r. wynosiła 1 709 osób, natomiast śmiertelność 1 284 osoby (Tabela 10). Standaryzowane wg wieku współczynniki zachorowalności i umieralności na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 w 2020 r. wynosiły odpowiednio 3,28 i 1,38 względem standardowej populacji Europy oraz 3,72 i 4,68 względem standardowej populacji świata. Zgodnie z założeniami przedstawionymi przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1) (*AOTMiT AWA 294/2020*) przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w 2020 r. wynosiła około 1 196 osób.

Tabela 10. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2023).

	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013
<b>Zachorowalność</b>								
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91	1 709	2 105	1 953	1 801	1 754	1 883	1 989	2 234
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91.1*	1 196	1 474	1 367	1 261	1 228	1 318	1 392	1 564
<b>Śmiertelność</b>								
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91	1 284	1 344	1 430	1 284	1 334	1 279	1 201	1 307

\* obliczenia własne, przy założeniu, że rozpoznanie ICD-10 C91.1 stanowi 70% przypadków rozpoznania C91.

Dane dotyczące zachorowalności i umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową opracowane na podstawie danych KRN przedstawiono również w publikacji „Przewlekła białaczka limfocytowa – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Biała Księga” (Tabela 11 i Tabela 12). Postać przewlekła białaczki limfocytowej (C91.1) jest najczęstszą formą białaczki limfocytowej (C91) – w 2013 r. stanowiła ona prawie 80 proc. zachorowań u obu płci wśród wszystkich białacek limfocytowych (C91). Jak wskazują autorzy zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfatyczną charakteryzuje rosnący trend w populacji mężczyzn i kobiet. Wartość współczynnika zachorowalności w latach 1999-2013 wzrosła o ponad 150 proc. u obu płci osiągając u mężczyzn poziom 3,3:100 000, a u kobiet 1,7:100 000 (2,4: 100 000 w populacji ogólnej). Wzrost zachorowalności obserwuje się również we wszystkich grupach wiekowych. Przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) stanowiła w 2013 r. około 80 proc. zgonów z powodu wszystkich typów białacek limfocytowych (C91). Tempo wzrostu zachorowalności mężczyzn w grupach wiekowych jest wyższe niż kobiet. Umieralność mężczyzn z powodu CLL wzrastała w Polsce w obserwowanym okresie, z 1,4: 100 000 w 2000 r. do 1,8: 100 000 w 2013 r. Trend umieralności kobiet w okresie 2000-2013 nie wykazywał znaczących zmian, 0,6-0,8:100 000. Standaryzowany współczynnik umieralności dla populacji ogólnej w 2013 r. wynosił 1,2:100 000. Wśród osób w średnim wieku umieralność pozostawała na stałym poziomie u obu płci, natomiast u osób powyżej 65 r. ż. notuje się wzrost umieralności u obu płci, przy czym wyraźnie większy u mężczyzn (Didkowska 2016).

Tabela 11. Liczba zachorowań, współczynnik surowy i standaryzowany zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 – opracowanie na podstawie danych KRN (*Didkowska 2016*).

Rok	Mężczyźni			Kobiety			Ogółem		
	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.
1999	402	2,1	1,7	380	1,9	1,1	782	2,0	1,4
2000	510	2,7	2,1	426	2,1	1,2	936	2,4	1,6
2001	516	2,7	2,1	400	2,0	1,1	916	2,4	1,6
2002	547	3,0	2,2	434	2,2	1,2	981	2,6	1,6
2003	630	3,4	2,5	425	2,2	1,2	1 055	2,8	1,7
2004	658	3,6	2,6	484	2,5	1,3	1 142	3,0	1,8
2005	631	3,4	2,5	495	2,5	1,3	1 126	3,0	1,8
2006	665	3,6	2,5	507	2,6	1,3	1 172	3,1	1,8
2007	671	3,6	2,5	540	2,7	1,4	1 211	3,2	1,9
2008	755	4,1	2,8	581	2,9	1,4	1 336	3,5	2,0
2009	864	4,7	3,1	605	3,1	1,5	1 469	3,9	2,2
2010	705	3,8	2,5	567	2,9	1,3	1 272	3,3	1,8
2011	741	4,0	2,6	493	2,5	1,1	1 234	3,2	1,8
2012	731	3,9	2,4	526	2,6	1,2	1 257	3,3	1,7
2013	992	5,3	3,3	757	3,8	1,7	1 749	4,5	2,4

wsp. stand.      współczynnik standaryzowany wg populacji świata; wsp. sur.      współczynnik surowy.

Tabela 12. Liczba zgonów, współczynnik surowy i standaryzowany umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 – opracowanie na podstawie danych KRN (*Didkowska 2016*).

Rok	Mężczyźni			Kobiety			Ogółem		
	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.
1999	299	1,6	1,3	507	2,6	1,4	806	2,1	1,3
2000	328	1,7	1,4	217	1,1	0,6	545	1,4	0,9
2001	356	1,9	1,4	263	1,3	0,7	619	1,6	1,0
2002	365	2,0	1,5	242	1,2	0,6	607	1,6	1,0
2003	400	2,2	1,6	290	1,5	0,7	690	1,8	1,1
2004	388	2,1	1,4	248	1,3	0,6	636	1,7	0,9
2005	412	2,2	1,6	279	1,4	0,6	691	1,8	1,0
2006	452	2,5	1,6	304	1,5	0,7	756	2,0	1,1
2007	427	2,3	1,5	333	1,7	0,7	760	2,0	1,0
2008	479	2,6	1,6	351	1,8	0,7	830	2,2	1,1

Rok	Mężczyźni			Kobiety			Ogółem		
	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.
2009	493	2,7	1,7	382	1,9	0,8	875	2,3	1,2
2010	499	2,7	1,7	362	1,8	0,7	861	2,2	1,1
2011	538	2,9	1,8	355	1,8	0,7	893	2,3	1,1
2012	524	2,8	1,6	413	2,1	0,8	937	2,4	1,1
2013	604	3,2	1,8	384	1,9	0,7	988	2,6	1,2

wsp. stand. współczynnik standaryzowany wg populacji świata; wsp. sur. współczynnik surowy.

W opracowanej przez AOTMiT analizie weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1) opublikowano również dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 leczonych na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 2014-I połowa 2020 r. według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (AOTMiT AWA 294/2020). Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 leczonych różnymi substancjami na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 2014-I połowa 2020 r. według danych NFZ (AOTMiT AWA 294/2020).

Rok realizacji	bendamustyna	cyklofosfamid	fludarabina doustna	ibrutynib	rytuksymab	wenetoklaks	Liczba pacjentów ogółem
2014	741	1 891	572	-	2 051	-	2 887
2015	836	1 740	285	-	2 265	-	2 791
2016	1 094	1 633	316	-	2 580	-	2 991
2017	1 083	1 437	321	-	2 500	-	2 826
2018	1 032	1 453	244	253	2 515	-	2 925
2019	950	1 156	454	492	2 341	71	2 976
I poł. 2020	527	574	178	479	1 347	184	1 974

Na portalu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) oraz w Uchwale Rady NFZ z dnia 20 września 2022 r. przedstawiono dane NFZ dotyczące leczenia pacjentów z CLL za pomocą obinutuzumabu, ibrutynibu i wenetoklaksu (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem) w latach 2020-2022. Dane te zaprezentowano poniżej.



Tabela 14. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 leczonych obinutuzumabem, ibrutynibem i wenetoklaksem (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem) w latach 2020-2022 r. według danych NFZ (JGP 2023, NFZ 19/2022/IV).

Rok realizacji	obinutuzumab	ibrutynib	wenetoklaks	Liczba pacjentów ogółem
2020	351	572	320	1 243
2021	361	710	645	1 716
2022	333	620	910	1 863

Pacjenci leczeni w ramach programów lekowych: B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”, B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)” i B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)”.

Należy jednak zauważyć, że nie uwzględniają one innych substancji stosowanych w leczeniu CCL (w tym akalubrutynibu objętego refundacją od 1 stycznia 2023 r.), przez co mogą być zaniżone.

Wniosek ten potwierdzają dane zawarte w opracowaniu analitycznym dla leku Calquence® przygotowanym przez AOTMiT w ramach oceny tej technologii w ramach Funduszu Medycznego dotyczące chorobowości na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 2012-2015 (AOTMiT 005/2020) oraz dane zaprezentowane w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla leku Imbruvica za lata 2014-2021 (AOTMiT 073/2022). Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia) w roku 2015 wynosiła bowiem 3 342 osoby (AOTMiT 005/2020). Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące według danych NFZ (AOTMiT 005/2020, AOTMiT 073/2022).

2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące									
20 464 <sup>^</sup>	19 996 <sup>^</sup>	20 772 <sup>^</sup>	19 764 <sup>^</sup>	18 866 <sup>^</sup>	17 945 <sup>^</sup>	16 704* 16 668 <sup>^</sup>	15 742* 15 711 <sup>^</sup>	13 581*	12 656*
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia)									
						3 342*	3 382*	3 258*	3 251*

\* za AOTMiT 005/2020;

<sup>^</sup> za AOTMiT 073/2022.

W odniesieniu do częstości występowania mutacji genu *TP53* należy mieć na uwadze, że na terenie Polski prowadzony jest projekt zainicjowany przez Polską Grupę ds. Białaczek Dorosłych pt. „Ocena genetycznych i immunologicznych czynników rokowniczych i predykcyjnych odpowiedzi na leczenie chorych

z oporną i nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową, w szczególności leczonych inhibitorami receptora B-komórkowego. Badanie obserwacyjne Polskiej Grupy ds. Białaczek Dorosłych (PALG)”. Do badania kwalifikowani są pacjenci z nawrotową lub/i oporną postacią CLL/SLL, którzy nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia w programie lekowym, ale u których nie stwierdzono del17p w badaniu FISH (PALG 2018, PALG 2020). Mutację genu TP53 wykryto w 17% analizowanych próbek (u 42/249 pacjentów) (Pepek 2021).

W analizie weryfikacyjnej dla leku Imbruvica podano, iż Wnioskodawca zakładał, że odsetek chorych bez del17p/mutTP53 wynosi 67,7% (AOTMiT 073/2022). Z kolei wg publikacji Pula 2020 24,6% polskich chorych na oporną/nawrotową CLL leczonych ibrutynibem miało stwierdzoną del17p.

## 2.7 Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej

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. Postęp, jaki się dokonał w ostatnich latach w poznaniu biologii CLL, przyczynił się do wprowadzenia nowych leków do terapii tej choroby, co wpłynęło na zmianę obowiązujących standardów leczenia (*PTOK 2020*). Pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą oraz małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji, podczas gdy wskazaniem do rozpoczęcia terapii jest stwierdzenie **choroby aktywnej**, czyli spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- oznaki progresji choroby w szpiku kostnym objawiające się pojawieniem się lub pogorszeniem niedokrwistości i/lub trombocytopenii. Punkty odcięcia dla Hb to  $< 100$  g/l ( $< 6,21$  mmol/l) lub dla PLT  $< 100 \times 10^9/l$ . Należy zwrócić uwagę, że dla niektórych pacjentów poziom PLT  $< 100 \times 10^9/l$  może być stabilny przez dłuższy okres czasu i nie stanowić automatycznie wskazania do rozpoczęcia leczenia;
- masywna (tj.  $\geq 6$  cm poniżej lewego łuku żeberowego) lub postępująca lub objawowa splenomegalia;
- masywna (tj.  $\geq 10$  cm w osi długiej) lub postępująca lub objawowa limfadenopatia;
- postępująca limfocytoza ze wzrostem  $\geq 50\%$  przez 2 miesiąca lub LDT (z ang. *lymphocyte doubling time*)  $< 6$  mies.
- komplikacje autoimmunologiczne np. niedokrwistość lub trombocytopenia nieodpowiadająca na leczenie GKS;
- objawowe lub funkcjonalne zajęcie pozawęzłowe (np. skóra, nerki, płuca, kręgosłup);
- objawy związane z chorobą, tzn. wystąpienie któregoś z poniższych:
  - niezamierzona utrata masy ciała  $\geq 10\%$  w ciągu 6 miesięcy;
  - istotne zmęczenie (tj. ECOG PS  $\geq 2$ , uniemożliwiające prace lub codzienne aktywności);
  - gorączka  $\geq 38,0$  st. przez  $\geq 2$  tygodnie bez objawów infekcji;
  - nocne poty przez  $\geq 1$  miesiąc bez objawów infekcji (*ESMO 2021*).

### 2.7.1 Wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie dokumentów stanowiących wytyczne praktyki klinicznej postępowania w II i kolejnych liniach leczenia CLL, opracowane przez wiodące towarzystwa medyczne, międzynarodowe i krajowe. W związku z dynamicznymi zmianami zachodzącymi w obrębie rekomendowanych ścieżek postępowania wyszukiwanie ograniczono do dokumentów opublikowanych w latach 2020-2023. Zidentyfikowano następujące dokumenty:

- Wytyczne krajowe:
  - *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHiT-PALG-CLL 2021);*
  - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);*
- Wytyczne zagraniczne i międzynarodowe:
  - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 3.2023);*
  - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2023);*
  - *British Society for Haematology (BSH 2022);*
  - *European Society for Medical Oncology (ESMO 2021);*
  - *Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON 2021);*
  - *French CLL Study Group (FILO 2020);*
  - *Grupo Español ~ de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC 2020).*

Data ostatniego wyszukiwania: 29.06.2023 r.

#### 2.7.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

##### 2.7.1.1.1 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHiT-PALG-CLL)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dokument opublikowany w 2021 r. opracowany przez zespół ekspertów towarzystw naukowych **Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów** oraz **Polish Adult Leukemia Group-CLL** (Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych) (PTHiT-PALG-CLL 2021).

W leczeniu II i kolejnych liniach leczenia decyzja terapeutyczna zależy od czasu trwania remisji, rodzaju wcześniejszego leczenia, obecności del17p/mutacji *TP53*, stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków. Zgodnie z zaleceniami optymalną metodą leczenia

chorych na oporną nawrotową CLL są nowe terapie celowane — inhibitory BCR i BCL2 (*PTHIT\_PALG-CLL 2021*).

Leczenie pierwszej linii można powtórzyć w sytuacji, gdy w ciągu 3 lat po leczeniu nie obserwowano nawrotu. Schemat B+R powinien być preferencyjnie wybieranym schematem immunochemioterapii u chorych z nawrotami, również leczonych wcześniej FCR lub CCR. Nie zaleca się powtórzenia schematu FCR ze względu na zwiększoną toksyczność oraz ryzyko wtórnych nowotworów układu krwiotwórczego. Nie jest możliwe powtórzenie terapii skojarzeniem obinutuzumab + chlorambucyl, z uwagi na jego rejestrację wyłącznie w I linii leczenia (*PTHIT-PALG-CLL 2021*).

W przypadku objawowego nawrotu w ciągu 3 lat po terapii ograniczonej w czasie należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od typu leczenia. W takiej sytuacji powinno się zastosować jedną z dwóch opcji leczenia: 1) skojarzenie **wenetoklaks + rytuksymab** (24 miesiące) lub 2) **inhibitory BTK** (jako leczenie ciągłe). Alternatywą jest zastosowanie skojarzenia idelalizyb + rytuksymab (leczenie ciągłe). Immunochemioterapia może być zastosowana u chorych z brakiem del17p/mutacji *TP53*, wyłącznie jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia.

U chorych z del17p lub mutacją *TP53*, niezależnie od długości odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, należy zastosować nowe terapie celowane:

- inhibitory BTK (ibrutynib, **akalabrutynib**),
- skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab lub wenetoklaks w monoterapii,
- skojarzenie idelalizyb + rytuksymab (*PTHIT-PALG-CLL 2021*).

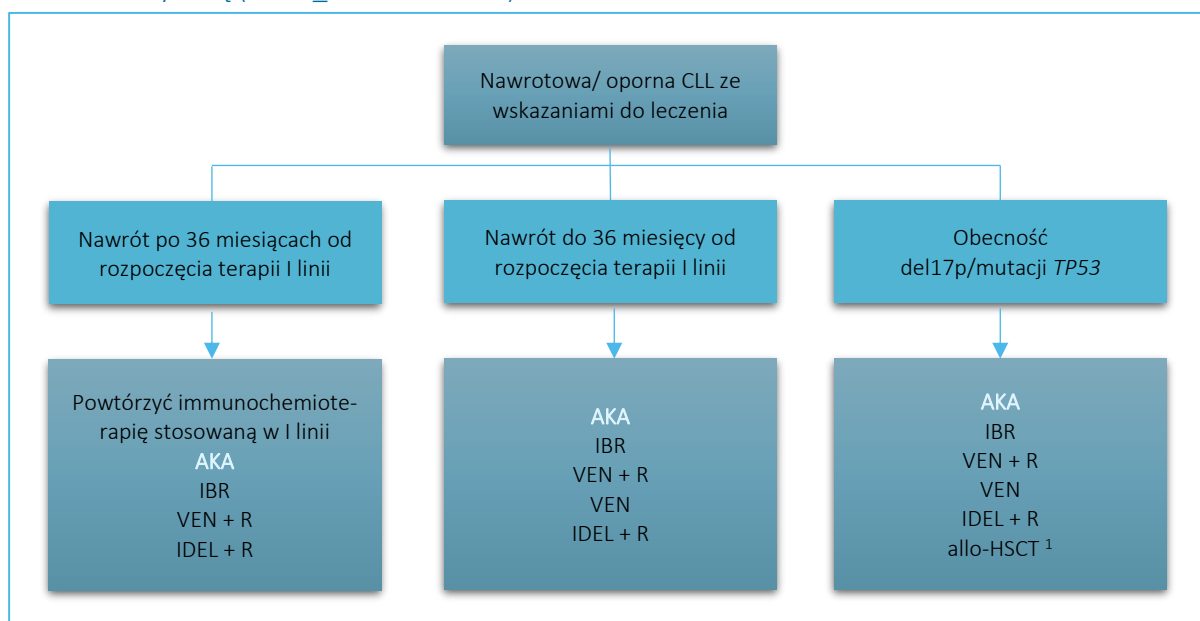
U wcześniej leczonych chorych można również stosować schematy zawierające alemtuzumab, choć obecnie dostępność do tego leku jest ograniczona do darowizny firmy i ze względu na politykę podmiotu odpowiedzialnego jest to wskazanie *off-label*. Stosowanie immunochemioterapii R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) ma aktualnie coraz bardziej ograniczone znaczenie w terapii chorych na CLL i nie jest ona zalecana w leczeniu chorych na CLL innych niż zespół Richtera. Leczenie cytopenii autoimmunologicznych powinno się odbywać z wykorzystaniem schematu RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon).

Allo-HSCT zaleca się w następujących sytuacjach klinicznych:

- oporność na immunochemioterapię u chorych z del17p/mutacją *TP53* z dobrą odpowiedzią na nowe terapie celowane. Procedurę allo-HSCT należy omówić z chorym jako możliwość uzyskania wyleczenia CLL, jeśli ryzyko okołoprzeszczepowe jest niskie;
- oporność na immunochemioterapię i nowe terapie celowane nawet przy wyższym ryzyku śmiertelności związanej z procedurą przeszczepową (wskaźnik HCT-CI [*Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*]  $\geq 3$ );
- transformacja do zespołu Richtera, klonalnie związana z CLL po uzyskaniu remisji po leczeniu farmakologicznym.

Strategie leczenia zalecane chorym na CLL w ramach II i kolejnych linii leczenia przedstawiono na schemacie poniżej.

Schemat 1. Zalecenia dotyczące leczenia drugiej i kolejnych linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PTHiT\_PALG-CLL 2021).



AKA – akalubrutynib; allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; IBR – ibrutynib; IDEL + R – idelalizyb + rytuksymab; VEN – wenetoklaks; VEN + R – wenetoklaks + rytuksymab;

1 do rozważenia u chorych w dobrym stanie ogólnym.

### 2.7.1.1.2 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dokument opracowany przez polskich ekspertów dotyczący leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej opublikowany przez **Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej** w 2020 r. W nawiasach podano siłę rekomendacji i poziom dowodów naukowych.

Za najistotniejsze czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie wytyczne wskazują delecję 17p/mutację *TP53* oraz stan mutacji genów *IgHV*. Na dobór terapii wpływ ma również stan wydolności fizycznej chorego.

Wybór odpowiedniej terapii u pacjentów ze wznową CLL zależy przede wszystkim od obecności mutacji del. 17p/mut. *TP53* oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie I linii, a ponadto od stanu ogólnego chorego i chorób współistniejących. U chorych bez powyższej aberracji chromosomowej można powtórzyć schemat stosowany w pierwszej linii, jeśli czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy niż 24-36 miesięcy (IIB). Ponadto, można w tej grupie pacjentów również zastosować schemat **FCR/CCR** (ew. w zmniejszonych dawkach), **B+R, inhibitory BCR, HDMP + rytuksymab**. Z kolei, jeśli czas trwania odpowiedzi był krótszy lub pojawiła się oporność na immunochemioterapię (definiowana jako brak odpowiedzi lub wznowa po okresie krótszym niż 6 miesięcy), należy podać schematy leków inne niż wcześniej stosowane (IIB). U pacjentów, u których nie można zastosować mielusupresyjnej chemioterapii, należy rozważyć **HDMP** i/lub **rytuksymab** lub schemat **RCD** (cyklofosamid, rytuksymab, deksametazon), który jest szczególnie zalecany u chorych z cytopeniami autoimmunizacyjnymi (IVC). Jeżeli stwierdzana zostaje del. 17p/mut. *TP53* to zalecaną opcją terapeutyczną przez ekspertów PTOK są (niezależnie od czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) inhibitory BCR (**ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab**) (IIA). Nową opcją leczenia R/R CLL jest antagonistą BCL-2 – **wenetoklaks** (IIB), który pozwala uzyskać odpowiedź u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BCR. W razie braku dostępności do nowych metod leczenia inne opcje terapeutyczne obejmują **alemtuzumab, duże dawki kortykosteroidów** i/lub **rytuksymab** (IVC). Obecnie u pacjentów z grupy standardowego ryzyka (brak del. 17p/mut. *TP53*, złożonego kariotypu, delecji 11q) procedura allo-HSCT jest zalecana w przypadku braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inhibitorami BCR (IVB). U osób z grupy wysokiego ryzyka (obecność del. 17p/mut. *TP53* i/lub złożonego kariotypu) allo-HSCT jest zalecana po niepowodzeniu dwóch linii terapii i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorem BCR lub lekiem w badaniu klinicznym oraz u pacjentów z opornością lub progresją po leczeniu inhibitorami BCR, którzy otrzymywali leczenie w postaci antagonisty BCL2, niezależnie od tego, czy uzyskano odpowiedź (IVB) (PTOK 2020).

## 2.7.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

### 2.7.1.2.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

W czerwcu 2023 r. amerykańskie towarzystwo **National Comprehensive Cancer Network** zaktualizowało wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenie przewlekłej białaczki limfatycznej (*NCCN 3.2023*). W nawiasach podano kategorię dowodów dotyczącą siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.

Wśród preferowanych terapii w ramach II i kolejnych linii dla chorych na CLL z obecną delecją 17p/mutacją TP53 wyróżniono **akalabrutynib** [kategoria 1]. Wśród innych preferowanych schematów leczenia w opornej lub nawrotowej CLL w tej grupie pacjentów wyróżnia się: **wenetoklaks + rytuksymab** [kategoria 1], **zanubrutynib** [kategoria 1] i **wenetoklaks** [2A]. Ponadto, wśród innych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu rekomendowano: **ibrutynib** [kategoria 1], **alemtuzumab ± rytuksymab** [kategoria 2A], **duwelizyb** [kategoria 2A], **HDMP + rytuksymab** [kategoria 2A], **idelalizyb ± rytuksymab** [kategoria 2A] oraz **lenalidomid ± rytuksymab** [2A]. Jako użyteczny w specjalnych sytuacjach wskazano **pirtobrutynib** [2A], który można zastosować w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii kowalencyjnym BTKi. W przypadku pacjentów z oporności lub nawrotem po terapii kowalencyjnym BTKi i wenetoklaksem jako inną opcję terapeutyczną w tym wskazaniu rekomendowano **pirtobrutynib**, o ile nie był wcześniej zastosowany [2A] (*NCCN 3.2023*).

Leczenie chorych bez obecnej delecji 17p/mut. *TP53* zależy od stanu ogólnego chorego (możliwość zastosowania analogów purynowych) oraz wieku. Wśród preferowanych terapii w ramach II i kolejnych linii dla chorych na CLL bez delecji 17p/mutacji TP53 wskazano **akalubrutynib** [kategoria 1], **zanubrutynib** [kategoria 1] oraz **wenetoklaks + rytuksymab** [kategoria 1] (*NCCN 3.2023*).

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie rekomendacji NCCN dla II i kolejnych linii leczenia w tych podgrupach chorych.

Tabela 16. Wytyczne praktyki klinicznej dla II i kolejnych linii leczenia u pacjentów z CLL (*NCCN 3.2023*).

Podgrupa pacjentów	Schemat preferowany	Inne schematy	Użyteczne w specjalnych sytuacjach
chorzy z obecną delecją 17p/mut. <i>TP53</i>	<b>AKA</b> [kat. 1] <b>VEN + R</b> [kat. 1] <b>ZAN</b> [kat. 1] <b>VEN</b> [kat. 2A]	IBR [kat. 1] <sup>1</sup> ALEM ± R [kat. 2A] <sup>2</sup> DUV [kat. 2A] HDMP + R [kat. 2A] IDEL ± R [kat. 2A] <sup>3</sup> LEN ± R [kat. 2A] <sup>4</sup>	PIR [kat. 2A] <sup>6</sup>
chorzy z obecną delecją 17p/mut. <i>TP53</i> , którzy	-	PIR [kat. 2A]	-



Podgrupa pacjentów	Schemat preferowany	Inne schematy	Użyteczne w specjalnych sytuacjach
otrzymywali wcześniej kowalencyjne BTKi i schematy z VEN			
chorzy bez obecnej delecji 17p/mut. TP53	AKA [kat. 1] ZAN [kat. 1] VEN + R [kat. 1]	IBR [kat. 1] <sup>1</sup> VEN [kat. 2A]	ponowne leczenie VEN + OBI [kat.2A; do zastosowania po okresie remisji, w przypadku gdy był zastosowany w ramach I linii] PIR [kat. 2A] <sup>6</sup>
chorzy bez obecnej delecji 17p/mut. TP53, którzy otrzymywali wcześniej BTKi i schematy z VEN	-	PIR [kat. 2A] DUV [kat. 2A] IDEL ± R [kat. 2A] B + R [kat. 2A] <sup>5</sup> FCR [kat. 2A] LEN+R [kat. 2A] OBI [kat. 2A] HDMP + R / OBI [kat. 2B]	-

AKA – akalabrutynib; ALEM – alemtuzumab; B – bendamustyna; DUV – duwelizyb; FCR – fludarabiny, cyklofosfamid, rytuksymab; HDMP – wysokie dawki GKS; IBR – ibrutynib; IDEL – idelalizyb; LEN – lenalidomid; OBI – obinutuzumab; PCR – pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab; PIR – pirtobrutynib; R – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; ZAN – zanubrutynib;

- 1 konsensus panelu ekspertów dotyczący umieszczenia ibrutynibu w „innych zalecanych schematach” opiera się na profilu toksyczności tego leku. Przed rozpoczęciem leczenia ibrutynibem należy przeprowadzić podstawową ocenę czynności serca. U pacjentów bez nietolerancji podawanie ibrutynibu można kontynuować do czasu progresji choroby;
- 2 pomimo, iż alemtuzumab nie jest już dostępny na rynku, wciąż może być pozyskiwany do użytku klinicznego. Alemtuzumab jest mniej skuteczny w przypadku masowego powiększenia węzłów chłonnych (>5 cm). Podczas leczenia zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem reaktywacji zakażenia CMV;
- 3 wskazany dla pacjentów, u których monoterapia rytuksymabem byłaby wskazana ze względu na obecność innych chorób współistniejących (zaburzenia czynności nerek z CrCl <60 ml/min, neutropenię stopnia ≥3 wg NCI CTCAE lub małopłytkowością stopnia ≥3 wynikającą z mielotoksycznego działania wcześniejszej terapii lekami cytotoksycznymi);
- 4 lenalidomid można podawać w dawce ciągłej lub przerywanej. Może być konieczne podanie czynników wzrostu i (lub) dostosowanie dawki w celu leczenia cytopenii, bez konieczności jego przerywania;
- 5 kategoria 2B w przypadku pacjentów w wieku ≥65 lat lub pacjentów w wieku ≤65 lat ze znaczącymi schorzeniami współistniejącymi;
- 6 wskazany dla pacjentów, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na wcześniejszą terapię kowalencyjnym BTKi.

### 2.7.1.2.1 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

W styczniu 2023 r. opublikowano zalecenia niemieckiego towarzystwa specjalistycznego *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* dotyczące diagnostyki i leczenia chorób hematologicznych i onkologicznych (DGHO 2023).

Wybór leczenia w nawrotowej/opornej na leczenie CLL zależy od wielu indywidualnych czynników. Poza wiekiem i chorobami współistniejącymi u pacjenta są to przede wszystkim parametry kliniczne, takie jak rodzaj zastosowanego leczenia pierwszego rzutu, czas trwania uzyskanej dzięki niemu remisji oraz zmiany właściwości biologicznych CLL stwierdzone po początkowym postawieniu rozpoznania, np. wykrycie mutacji del(17p13) lub TP53 czy pojawienie się swoistych mutacji nadających oporność (w genach BTK, PLCG2 lub BCL2) po leczeniu inhibitorami BTK lub BCL2 (w przypadku ich obecności powtórzenie poprzedniego leczenia wydaje się nie być uzasadnione). Pacjenci, którzy okazali się być oporni na aktualne leczenie lub uzyskali po nim jedynie krótką remisję (< 2-3 lata), a także pacjenci z nawrotem choroby

z obecnością mutacji del(17p13) lub *TP53*, mają niekorzystne rokowanie (DGHO 2023). W leczeniu tych pacjentów dostępne są obecnie inhibitory BTK – **akalabrutynib**, **ibrutynib** i **zanubrutynib**, inhibitory BCL2 – **wenetoklaks (+ rytuksymab)** oraz inhibitor PI3Kdelta – **idelalizyb (+ rytuksymab)**.

U pacjentów leczonych wcześniej wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem zaleca się podawanie inhibitorów BTK (**akalabrutynibu**, **ibrutynibu** lub **zanubrutynibu**) lub ponowne leczenie wenetoklaksem (w skojarzeniu z rytuksymabem, zgodnie z aktualnym statusem rejestracyjnym), zwłaszcza jeśli utrzymywała się po nim dłuższa remisja (ponad 2 do 3 lat) (DGHO 2023).

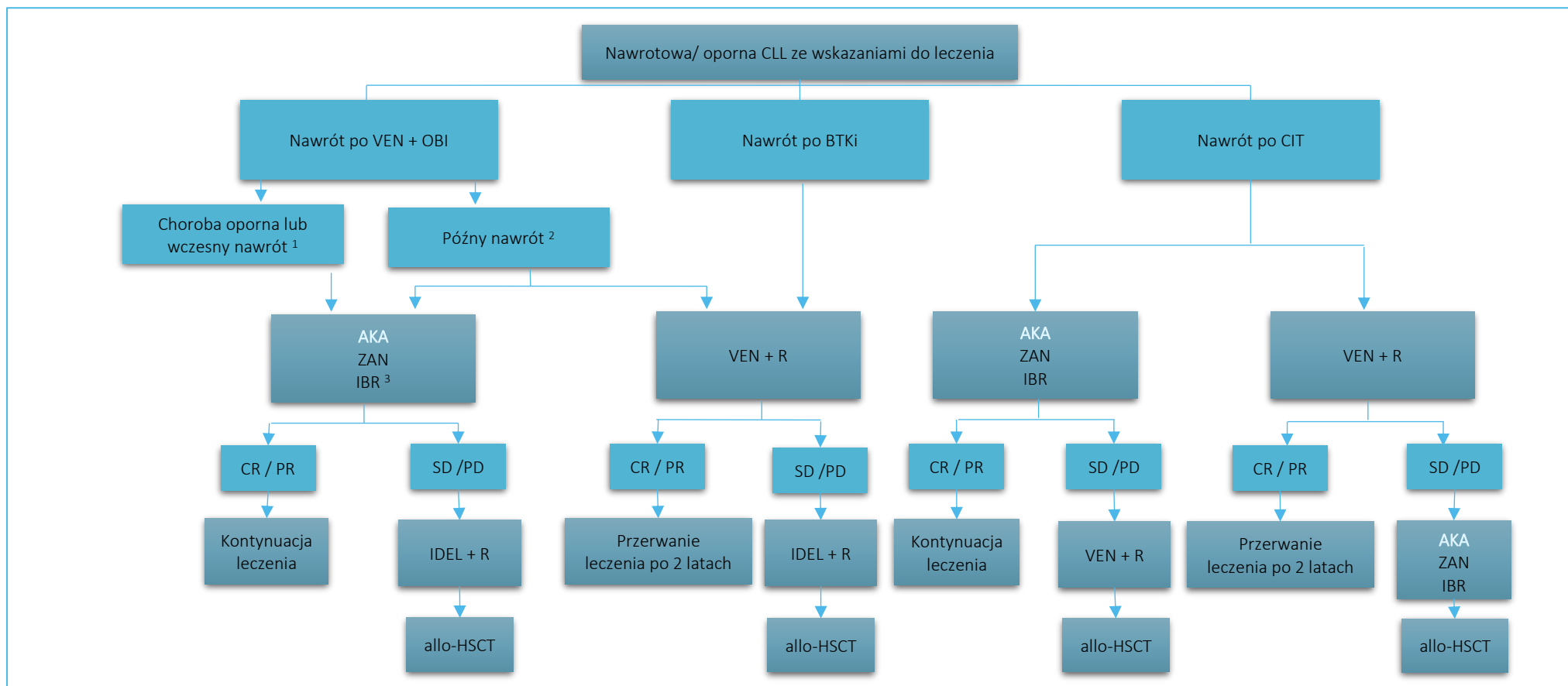
Z kolei u pacjentów leczonych wcześniej BTKi, niezależnie od czynników ryzyka (aberracja w genie *TP53*) i stanu sprawności, zaleca się jako leczenie preferowane w II linii skojarzenie **wenetoklaks + rytuksymab** lub **monoterapię wenetoklaksem**, ze względu na ich wysoką skuteczność i ograniczony czas trwania leczenia (2 lata w przypadku skojarzenia wenetoklaks + rytuksymab) (DGHO 2023).

Z uwagi na brak dostępnych dowodów naukowych w wytycznych nie poruszono kwestii leczenia pacjentów z nawrotem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem skojarzenia ibrutynib + wenetoklaks (DGHO 2023).

W leczeniu pacjentów, u których zastosowano chemioimmunoterapię w ramach leczenia pierwszego rzutu nie zaleca się jej powtórzenia, nawet jeśli remisja trwała >24 miesięcy. U pacjentów z tej grupy zastosowane mogą być inhibitory BTK – **akalabrutynib**, **ibrutynib** i **zanubrutynib** oraz **inhibitor BCL2 – wenetoklaks (+ rytuksymab)** (DGHO 2023).

Strategie leczenia zalecane chorym na CLL w ramach II i kolejnych linii leczenia przedstawiono na schemacie poniżej.

Schemat 2. Zalecenia dotyczące leczenia drugiej i kolejnych linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (DGHO 2023).



AKA – akalabrutynib; allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; BTKi – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; CR – remisja całkowita; IBR – ibrutynib; IDEL – idelalizyb; OBI – obinutuzumab; PD – progresja choroby; PR – remisja częściowa; R – rytuksymab; SD – choroba stabilna; VEN – wenetoklaks; ZAN – zanubrutynib;

1 czas trwania remisji <2-3 lat; w przypadku progresji lub wczesnego nawrotu należy wykluczyć transformację Richtera za pomocą badania PET-CT i badania histologicznego węzłów chłonnych;

2 czas trwania remisji >2-3 lat;

3 w przypadku przeciwwskazań do zastosowania akalabrutynibu lub zanubrutynibu lub gdy leki te nie są dostępne opcję leczenia pozostaje ibrutynibu, jednak należy wziąć pod uwagę wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego.

### 2.7.1.2.1 British Society for Haematology (BSH)

Wytyczne brytyjskiego *British Society for Haematology*, opublikowane w 2022 r. (*BSH 2022*) wskazują, że w leczeniu choroby nawrotowej opcją preferowaną są terapie celowane, inhibitory BTK lub BCL2 stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem. W chwili tworzenia wytycznych na terenie Wielkiej Brytanii do obrotu dopuszczone były **akalabrutynib**, **ibrutynib** oraz **wenetoklaks ± rytuksymab** (GRADE IB) (*BSH 2022*).

Zależnie od rodzaju stosowanego leczenia I linii rekomenduje się:

- u pacjentów z nawrotem po leczeniu inhibitorem BTK zaleca się schematy oparte na **wenetoklaksie**, niezależnie od statusu mutacji *TP53* (GRADE IIB);
- u pacjentów z nawrotem po schemacie opartym na wenetoklaksie (leczenie o określonym czasie) należy rozważyć ponowne leczenie **inhibitorami BTK** (GRADE III) lub **wenetoklaksem** w zależności od trwania PFS1 (GRADE III);
- u pacjentów z nawrotem, którzy nie tolerują ibrutynibu zaleca się schematy oparte na **wenetoklaksie** lub **akalabrutynib**, w zależności od przyczyny nietolerancji (GRADE IIB);
- u pacjentów z nawrotem podczas leczenia inhibitorem BTK należy kontynuować leczenie do momentu rozpoczęcia terapii alternatywnej (GRADE III);
- u pacjentów, u których nie można zastosować inhibitorów BTK lub BCL2 zaleca się **idelalizyb + rytuksymab** (GRADE IIB);
- pacjenci z podwójnie oporną CLL po leczeniu inhibitorami BTK i BCL2 powinni zostać skierowani do badań klinicznych (*BSH 2022*).

### 2.7.1.2.2 European Society for Medical Oncology (ESMO)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej opracowane przez europejskie towarzystwo *European Society for Medical Oncology* w 2020 r. i opublikowane w 2021 r. W kwadratowych nawiasach ([ ]) podano siłę rekomendacji i poziom dowodów naukowych.

W przypadku pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby leczenie powinno być rozpoczęte przede wszystkim u chorych objawowych. Bezobjawowi pacjenci mogą być obserwowani przez dłuższy okres czasu bez wdrażania leczenia. Objawowy nawrót choroby w ciągu 3 lat po I linii leczenia lub oporność na zastosowaną terapię jest wskazaniem do zmiany schematu leczenia niezależnie od I linii (CIT lub nowe

technologie). W powyższym przypadku zaleca się wdrożenie terapii **wenetoklaksem** z **rytuksymabem** przez 24 miesiące lub **ibrutynibem** lub **akalabrutynibem** lub innym BTKis (jeśli dostępny) w terapii przewlekłej. Alternatywnie zastosowani znajdują również skojarzenie **idelalizybu** z **rytuksymabem** lub **CIT** (szczególnie u chorych bez delecji 17p/mutacji *TP53* oraz gdy inne terapie nie są dostępne). Skojarzenie **bendamustyny** z **rytuksymabem** może być powtórzone, jeśli odpowiedź na leczenie trwała co najmniej 3 lata. Z kolei, powtórne leczenie schematem **FCR** nie jest rekomendowane z uwagi na toksyczność takiego postępowania i wysokie ryzyko wtórnych nowotworów. W przypadku progresji na leczeniu BCRI po wcześniejszej terapii CIT preferowanym postępowaniem jest wdrożenie schematu zawierającego **wenetoklaks**. Jeśli odpowiedź na leczenie była długotrwała (> 3 lat) dopuszcza się ponowne zastosowanie wcześniejszego schematu, jednak dane dotyczące takiego postępowania są ograniczone oraz brak jest długotrwałych obserwacji (*ESMO 2021*).

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia objawowej nawrotowej CLL.

Tabela 17. Rekomendacje ESMO dotyczące leczenia nawrotowej CLL (*ESMO 2021*).

Objawowa nawrotowa CLL		
del. 17p/mut. <i>TP53</i>	krótka remisja (< 36 mies.)	długa remisja (> 36 mies.)
<b>IBR</b> lub <b>AKA</b> [IA] <b>VEN + R<sup>1</sup></b> [IA] <b>VEN<sup>2</sup></b> [IIIB] <b>IDEL+R</b> [IIB]	<b>IBR</b> lub <b>AKA</b> [IA] <b>VEN + R<sup>1</sup></b> [IA] <b>VEN<sup>2</sup></b> [IIIB] <b>IDEL+R</b> [IIB]	powtórzenie I linii leczenia [IIB] <u>lub</u> zmiana na: <b>IBR</b> lub <b>AKA</b> <b>VEN + R<sup>1</sup></b> <b>IDEL+R</b> <b>CIT<sup>3</sup></b>

rozważyć allo-SCT u odpowiednich pacjentów

**allo-SCT** – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (z ang. *allogeneic stem cell transplantation*); **BCRI** – inhibitory receptora B-komórkowego (z ang. *B-cell receptor inhibitor*); **CIT** – chemioimmunoterapia; **FCR** – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; **AKA** – akalabrutynib;

<sup>1</sup> po wcześniejszej terapii ibrutynibem;

<sup>2</sup> po wcześniejszej CIT i BCRI;

<sup>3</sup> powtórzenie FCR nie rekomendowane.

### 2.7.1.2.3 Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

Odnaleziono holenderskie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej zaktualizowane w kwietniu 2021 r - *Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON 2021)*. W nawiasach podano kategorię dowodów dotyczącą siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.

Leczenie choroby nawrotowej leczenie zależne jest od ogólnego stanu pacjenta, jego wieku, zastosowanego uprzednio leczenia oraz czasu trwania remisji:

W przypadku nawrotu/progresji podczas chemioimmunoterapii:

- u pacjentów *fit* tj. młodszych ( $\leq 65-70$  rż), bez chorób towarzyszących i bez delecji 17p/mut. *TP53*, z późnym nawrotem 4-6 lat po leczeniu FCR zaleca się **wenetoklaks** z **rytuksymabem** (I wybór) [A], **chemioterapię FCR/B+R** (II wybór) [C] oraz **akalabrutynib** lub **ibrutynib** (III wybór) [C];
- u pacjentów *unfit*, z nawrotem po co najmniej 3 latach od leczenia B+R lub co najmniej 12 miesiącach po terapii chlorambucylem zaleca się leczenie **wenetoklaksem** z **rytuksymabem** (I wybór) [A], **bendamustyną** z **rytuksymabem** lub **chlorambucylem** z **rytuksymabem** (II wybór) [C] lub **akalabrutynibem** lub **ibrutynibem** (III wybór) [C];
- w przypadku wczesnego nawrotu choroby, choroby odpornej lub nawrotu u pacjentów z obecną delecją 17p/mut. *TP53* zaleca się leczenie **wenetoklaksem** z **rytuksymabem** (I wybór) [A], **akalabrutynibem** lub **ibrutynibem** (II wybór) [B] lub **idelalizybem** z **rytuksymabem** [C];
- w tej grupie należy również rozważyć przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (*HOVON 2021*).

W przypadku nawrotu lub oporności na leczenie po terapii celowanej (ibrutynibie, wenetoklaksie lub idelalizybie):

- u pacjentów bez delecji 17p/mut. *TP53* rekomenduje się **ibrutynib** lub **wenetoklaks** podawany przewlekłe lub skojarzenie **wenetoklaksu** z **rytuksymabem** (I wybór) [B] lub **chemioimmunoterapię** lub **idelalizyb** z **rytuksymabem** [C];
- u pacjentów z delecją 17p/mut. *TP53* rekomenduje się **ibrutynib** lub **wenetoklaks** podawany przewlekłe lub skojarzenie **wenetoklaksu** z **rytuksymabem** (I wybór) [B] lub **idelalizyb** z **rytuksymabem** [C];
- w tej grupie należy również rozważyć przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. (*HOVON 2021*).

#### 2.7.1.2.4 French CLL Study Group (FILO)

Eksperti *French CLL Study Group* opublikowali w 2020 r. wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Leczenie choroby nawrotowej uzależnia się m.in. od rodzaju zastosowanego uprzednio leczenia. U chorych stosujących wcześniej chemioimmunoterapię zaleca się stosowanie **ibrutynibu**, niezależnie od statusu mutacji *TP53*. W przypadku pacjentów, u których stosowano wcześniej ibrutynib i nastąpiła u nich

progresja choroby można zastosować **wenetoklaks** lub skojarzenie **rytuksymab + wenetoklas**, a w przypadku mutacji *TP53* allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (**allo-HSCT**). Jeśli leczenie ibrutynibem zostało przerwane z powodu toksyczności terapii należy rozważyć zastosowanie **wenetoklaksu** lub skojarzenia **rytuksymab + wenetoklas**, ponowne zastosowanie ibrutynibu lub skojarzenie **rytuksymab + idelalizyb**. Jeśli doszło do niepowodzenia leczenia inhibitorami kinaz i wenetoklaksem należy rozważyć leczenie chorego w ramach badań klinicznych (*FILLO 2020*).

### 2.7.1.2.1 Grupo Espanol de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC)

Odnaleziono hiszpańskie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia CLL opublikowane w 2020 r. przez towarzystwo *Grupo Espanol de Leucemia Linfocítica Crónica*. W nawiasach podano kategorię siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.

W leczeniu pacjentów z opornością na I linię leczenia należy przede wszystkim uwzględnić rodzaj otrzymanego wcześniej leczenia. Wszystkim pacjentom można proponować udział w badaniach klinicznych. Chorzy poddawani uprzednio immunochemioterapii mogą otrzymać **ibrutynib** [Ib] lub skojarzenie **wenetoklaksu z rytuksymabem** [Ib] lub jeśli nie można zastosować ibrutynibu/wenetoklaksu skojarzenie **idelalizybu z rytuksymabem** [Ib]. U chorych, u których stwierdzono nawrót po terapii ibrutynibem lub oporność lub nietolerancję takiego leczenia należy zastosować **wenetoklaks** [IIa] lub **idelalizyb z rytuksymabem** [IIa], natomiast u pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie wenetoklaksem należy stosować **ibrutynib** lub skojarzenie **idelalizybu z rytuksymabem**. Ponadto u młodych pacjentów z dalszą progresją choroby po leczeniu ibrutynibem lub wenetoklaksem i kryteriami wysokiego ryzyka, należy rozważyć alogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych lub badanie kliniczne z użyciem limfocytów CAR T (*GELLC 2020*).

W tabeli poniżej zestawiono zalecenia dotyczące odpornej lub nawrotowej CLL.

Tabela 18. Rekomendacje dotyczące leczenia odpornej lub nawrotowej CLL (*GELLC 2020*).

Oporna lub nawrotowa CLL z chorobą aktywną		
Nawrót/oporność na leczenie CIT	Nawrót/oporność/nietolerancja IBR	Nawrót/oporność/ na leczenie VEN
IBR [Ib] VEN + R [Ib] IDEL + R [Ib]^	udział w badaniu klinicznym VEN + R [Ib] IDEL + R [Ib]	IBR IDEL + R
Badanie kliniczne CAR T*		

CIT – chemioimmunoterapia; IDEL + R – idelalizyb + rytuksymab; IBR – ibrutynib; VEN – wenetoklaks;

^ przeciwwskazania do ibrutynibu/wenetoklaksu.

### 2.7.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Przełgdem wytycznych praktyki klinicznej objęto (1) wytyczne wydane przez polskie towarzystwa naukowe oraz (2) wytyczne międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych lub grup ekspertów dotyczące leczenia II i kolejnych linii chorych na CLL, opublikowane od 2020 roku do dnia wyszukiwania, tj. 29 czerwca 2023 roku. Zidentyfikowano 9 dokumentów spełniających przyjęte kryteria włączenia. Poniżej podsumowano zalecenia terapeutyczne dla wnioskowanej populacji docelowej.

Zgodnie z powszechnie przyjętymi zasadami leczenia chorych na oporną lub nawrotową CLL wybór odpowiedniej terapii zależy przede wszystkim od obecności mutacji del. 17p/mut. *TP53* oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie I linii, a ponadto od stanu ogólnego chorego i chorób współistniejących. Należy podkreślić, że w przypadku rozważanego problemu decyzyjnego (zrównanie kryteriów refundacyjnych akalabrutynibu i ibrutynibu u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez delecji 17p / mutacji w genie *TP53*), wytyczne nie wyróżniają któregoś z tych leków wskazując ogólnie na inhibitory BTK lub wskazując je równolegle.

#### Pacjenci bez obecnej delecji 17p/mut. *TP53*

W chwili obecnej uważa się, że optymalną metodą leczenia chorych na oporną nawrotową CLL są nowe terapie celowane — inhibitory BCR i BCL2 (*PTHiT\_PALG-CLL 2021*). Zaleca się zastosowanie:

- **akalabrutynibu** (*PTHiT\_PALG-CLL 2021; NCCN 3.2023; ESMO 2021; DHGO 2023* – w przypadku nawrotu po CIT oraz po skojarzeniu VEN + OBI oraz w III linii u pacjentów z chorobą stabilną lub progresją choroby po leczeniu VEN + R w II linii; *BSH 2022* – u pacjentów z nawrotem po schemacie opartym na wenetoklaksie oraz u chorych, którzy nie tolerują ibrutynibu; *HOVON 2021* – u pacjentów *fit* tj.  $\leq 65-70$  rż, bez chorób towarzyszących, z późnym nawrotem 4-6 lat po leczeniu FCR) lub
- **zanubrutynibu** (*PTHiT\_PALG-CLL 2021; NCCN 3.2023; DHGO 2023* – w przypadku nawrotu po CIT oraz po skojarzeniu VEN + OBI oraz w III linii u pacjentów z chorobą stabilną lub progresją choroby po leczeniu VEN + R w II linii) lub
- **ibrutynibu** (*PTHiT\_PALG-CLL 2021; ESMO 2021; FILO 2020; DHGO 2023* – w II linii w przypadku nawrotu po CIT oraz po skojarzeniu VEN + OBI oraz w III linii u pacjentów z chorobą stabilną lub



progresją choroby po leczeniu VEN + R w II linii; *BSH 2022* – u pacjentów z nawrotem po schemacie opartym na wenetoklaksie; *HOVON 2021* – u pacjentów *fit* tj.  $\leq 65-70$  rż, bez chorób towarzyszących, z późnym nawrotem 4-6 lat po leczeniu FCR lub w przypadku nawrotu lub oporności na leczenie po terapii celowanej) lub

- skojarzenia **wenetoklaks + rytuksymab** (*PTHiT\_PALG-CLL 2021; NCCN 3.2023; DHGO 2023* – w II linii w przypadku nawrotu po CIT, inhibitorach BTK lub po skojarzeniu VEN + OBI u osób z późnym nawrotem oraz w III linii leczenia u pacjentów z chorobą stabilną lub progresją choroby po leczeniu II linii; *BSH 2022* – u pacjentów z nawrotem po leczeniu inhibitorem BTK oraz u pacjentów z nawrotem po schemacie opartym na wenetoklaksie zależnie od czasu trwania choroby bez progresji; *HOVON 2021* – u pacjentów *fit* tj.  $\leq 65-70$  rż, bez chorób towarzyszących, z późnym nawrotem 4-6 lat po leczeniu FCR lub w przypadku nawrotu lub oporności na leczenie po terapii celowanej; *FILO 2020* – jeśli leczenie ibrutynibem zostało przerwane z powodu toksyczności terapii) lub
- skojarzenia **idelalizyb + rytuksymab** (*PTHiT\_PALG-CLL 2021; ESMO 2021; DGHO 2023* – w III linii leczenia u pacjentów z chorobą stabilną lub progresją choroby po leczeniu II linii; *BSH 2022* – u pacjentów, u których nie można zastosować inhibitorów BTK lub BCL2; *HOVON 2021* – w przypadku nawrotu lub oporności na leczenie po terapii celowanej; *FILO 2020* – jeśli leczenie ibrutynibem zostało przerwane z powodu toksyczności terapii) lub
- rzadziej **monoterapii wenetoklaksem** (*PTHiT\_PALG-CLL 2021; HOVON 2021; ; FILO 2020* – jeśli leczenie ibrutynibem zostało przerwane z powodu toksyczności terapii).

Zgodnie z wytycznymi polskimi, w leczeniu odpornej lub nawrotowej CLL u pacjentów bez zaburzeń jak mutacja del. 17p/mut. *TP53* **można rozważyć powtórzenie terapii stosowanej w ramach I linii leczenia, jeśli remisja była wystarczająco długa** (powyżej 2-3 lat) (*PTHiT\_PALG-CLL 2021, PTOK 2020*). Podobnie, eksperci ESMO wskazują, że jeśli odpowiedź na leczenie była długotrwała (> 3 lat) dopuszcza się ponowne zastosowanie wcześniejszego schematu, **jednocześnie podkreślając, że dane dotyczące takiego postępowania są ograniczone oraz brak jest długotrwałych obserwacji** (*ESMO 2021*). Eksperci PTOK wskazują na możliwość zastosowania w tej grupie pacjentów schematów **FCR/CCR, B + R, inhibitorów BCR** czy skojarzenia **HDMP + rytuksymab** (*PTOK 2020*). Również wytyczne holenderskiego *HOVON* wskazują, że po leczeniu chemioimmunoterapią (CIT) w schemacie FCR z późnym nawrotem 4-6 lat i u pacjentów *fit* tj. młodszych ( $\leq 65-70$  rż), bez chorób towarzyszących można ponownie zastosować FCR lub B+R, a u pacjentów *unfit*, z nawrotem po co najmniej 3 latach od leczenia B+R lub co najmniej

12 miesiącach po terapii chlorambucylem leczenie **B+R** lub **chlorambucylem z rytuksymabem**, jednak również te terapie określane są jako II wybór (*HOVON 2021*). Przeciwnie do przedstawionych zaleceń najnowsze wytyczne niemieckiego DGHO nie zalecają powtórzenia chemioimmunoterapii, nawet jeśli remisja trwała >24 miesiące (*DGHO 2023*), a wytyczne amerykańskiego NCCN wskazują jedynie, że w terapii pacjentów bez del. 17p/mut. *TP53* można powtórzyć leczenie skojarzeniem wenetoklaks + obinutuzumab, przy czym jest to terapia określana jako użyteczna w specjalnych sytuacjach, a nie schemat preferowany (*NCCN 3.2023*).

### Pacjenci z delecją 17p/mut. *TP53*

U chorych z del17p lub mutacją *TP53*, niezależnie od długości odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, należy zastosować nowe terapie celowane (*PTHiT-PALG-CLL 2021, PTOK 2020; DGHO 2023*):

- inhibitory BTK – **akalabrutynib** (*PTHiT-PALG-CLL 2021; NCCN 3.2023; DGHO 2023; HOVON 2021; ESMO 2021*), **ibrutynib** (*PTHiT-PALG-CLL 2021; PTOK 2020; NCCN 3.2023; DGHO 2023; HOVON 2021; ESMO 2021; FILO 2020*), zanubrutynib (*NCCN 3.2023; DGHO 2023*);
- skojarzenie **wenetoklaks + rytuksymab** (*PTHiT-PALG-CLL 2021; NCCN 3.2023; DGHO 2023; HOVON 2021; ESMO 2021*) lub **wenetoklaks w monoterapii** (*PTHiT-PALG-CLL 2021; PTOK 2020; NCCN 3.2023; HOVON 2021; ESMO 2021*);
- skojarzenie **idelalizyb + rytuksymab** (*PTHiT-PALG-CLL 2021; PTOK 2020; DGHO 2023; HOVON 2021; ESMO 2021*).

W razie braku dostępności do nowych metod leczenia inne opcje terapeutyczne obejmują **alemtuzumab** (*PTOK 2020; NCCN 3.2023*) lub **HDMP** (*PTOK 2020; NCCN 3.2023*) lub **lenalidomid** (*NCCN 3.2023*) ± **rytuksymab** (*PTOK 2020; NCCN 3.2023*), **duwelizyb** (*NCCN 3.2023*). W tej grupie pacjentów istnieje również możliwość zastosowania **allo-HSCT** (*PTHiT-PALG-CLL 2021; HOVON 2021; ESMO 2021; FILO 2020*).

## 2.8 Status refundacyjny substancji stosowanych w leczeniu opornej/nawrotowej CLL w Polsce

W chwili obecnej refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do *MZ 20/06/2023*) objęte są dla:

- pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*): począwszy od II linii – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib w monoterapii, akalabrutynib

w monoterapii, począwszy od III linii (po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem) – wenetoklaks w monoterapii;

- pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*): począwszy od II linii – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib w monoterapii, akalabrutynib w monoterapii.

Poniżej wyszczególniono główne założenia programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do *MZ 20/06/2023*; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 12.6.). Należy zauważyć, że kryteria włączenia do terapii akalabrutynibem dla pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) są najbardziej restrykcyjne i zakładają spełnienie szeregu warunków: stwierdzenia nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20) lub toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Tabela 19. Schematy leczenia finansowane w programie B.79. w II i kolejnych liniach leczenia.

Refundacja w PL B.79. w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów:		akalabrutynib	ibrutynib	wenetoklaks + rytuksymab
Po co najmniej jednej linii leczenia bez względu na status del 17p / mutTP53	bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> po leczeniu wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub gdy to leczenie jest przeciwwskazane	TAK	TAK	nd
	bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> <u>po leczeniu innym schematem terapii niż wenetoklaks + przeciwciało anti-CD20</u>	NIE (populacja wnioskowana)	TAK	TAK
	z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> po co najmniej jednej linii leczenia	TAK	TAK	TAK

Tabela 20. Główne założenia programu lekowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023) dotyczące pacjentów z oporną/nawrotową CLL.

Założenia programu lekowego	Ibrutinib	Akalabrutynib	Wenetoklaks w monoterapii	Wenetoklaks + rytuksymab	
<b>Chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53</b>					
Kryteria kwalifikacji	Ogólne	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej</li> <li>stan sprawności według WHO: 0-2</li> <li>rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej</li> <li>obecność wskazań do leczenia wg IWCLL</li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL</li> <li>brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku</li> <li>wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią</li> <li>zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL</li> <li>nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o ChPL</li> <li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii</li> <li>udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>)</li> </ul>			
	Wczesniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu</li> <li><u>stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>niepowodzenie po leczeniu ibrutinibem</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu</li> <li><u>stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia</u></li> </ul>
<b>Chorzy bez delecji 17p lub mutacji TP53</b>					
Kryteria kwalifikacji	Ogólne kryteria kwalifikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej</li> <li>stan sprawności według WHO: 0-2</li> <li>rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej</li> <li>obecność wskazań do leczenia wg IWCLL</li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL</li> <li>brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku</li> <li>wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią</li> <li>zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL</li> </ul>			

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Założenia programu lekowego	Ibrutinib	Akalabrutynib	Wenetoklaks w monoterapii	Wenetoklaks + rytuksymab
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o ChPL</li> <li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii</li> <li>wykluczenie obecności delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li><u>spełnienie jednego z poniższych kryteriów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub</li> <li>przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20) lub</li> <li>toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20</li> </ul> </li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li><u>stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia</u></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li><u>stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia</u></li> </ul>
Schemat dawkowania leku w programie	Ibrutinib- 420 mg (3 kapsułki) podawane 1 x na dobę Leczenie należy przerwać po wystąpieniu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania	Akalabrutynib- 100 mg podawane 2 x na dobę co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.	Wenetoklaks - dawka początkowa – 20 mg ) podawane 1 x na dobę przez 7 dni; następnie stopniowo zwiększać przez okres 5 tyg. do 400 mg. Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.	Wenetoklaks (w skojarzeniu z rytuksymabem)- dawka początkowa – 20 mg podawane 1 x na dobę przez 7 dni; następnie stopniowo zwiększać przez okres 5 tyg. do 400 mg.

Założenia programu lekowego	Ibrutynib	Akalabrutynib	Wenetoklaks w monoterapii	Wenetoklaks + rytuksymab	
	zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z ChPL.			Leczenie trwa do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1 dniu 1 cyklu, o ile nie wystąpią kryteria uniemożliwiające udział w programie.	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka</li> <li>• wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku</li> <li>• stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej na dzień wydania decyzji ChPL</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> <li>• rezygnacja pacjenta;</li> <li>• pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii</li> <li>• wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona)</li> </ul>

Dodatkowo finansowane są następujące substancje czynne wskazywane przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w II i kolejnych liniach leczenia

- w ramach katalogu chemioterapii – chlorambucyl (załącznik C.8), kladrybina (załącznik C.12), cyklofosfamid (załącznik C.13), fludarabiną (załącznik C.25), rytuksymab (załącznik C.51), bendamustyna (załącznik C.67; w przypadku leczenia II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyną);
- w ramach refundacji aptecznej – chlorambucyl, cyklofosfamid, metyloprednizolon (MZ 20/06/2023).

Wskazania rejestracyjne omówionych powyżej produktów leczniczych refundowanych w II i kolejnych liniach leczenia w ramach katalogu chemioterapii i refundacji aptecznej podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych rekomendowanych w II i kolejnych liniach leczenia CLL, refundowanych w ramach katalogu chemioterapii i refundacji aptecznej.

Lek	Zarejestrowane wskazanie (CLL)	Rejestracja	Refundacja
<b>Przeciwciała monoklonalne</b>			
<b>Rytuksymab</b> (MabThera, Blitzima, Riximyo)	Produkt leczniczy MabThera jest wskazany do stosowania w leczeniu <b>skojarzonym z chemioterapią u pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych</b> oraz u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.		
	Produkt leczniczy Blitzima <b>w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.</b> Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem leczniczym Blitzima, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem leczniczym Blitzima w skojarzeniu z chemioterapią.	<b>TAK</b>	<b>TAK</b>
	Produkt Riximyo <b>w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.</b> Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym rytuksymabem, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią.		

Lek	Zarejestrowane wskazanie (CLL)	Rejestracja	Refundacja
<b>Kortykosteroidy</b>			
<b>Metylprednizolon</b> (Depo-Medrol, Medrol, Metypred)	Metylprednizolon jest wskazany do stosowania w leczeniu paliatywnym <b>białaczek</b> i chłoniaków u dorosłych pacjentów	<b>TAK</b>	<b>TAK</b>
Metylprednizolon (Solu-Medrol)			NIE
<b>Leki alkilujące</b>			
<b>Pochodne nitrozomocznika</b>			
<b>Bendamustyna</b> (Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva)	Bendamustyna jest wskazana do leczenia: <b>pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych</b> , u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę	<b>NIE</b>	C91.1 z ograniczeniami do: a) stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, b) leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny
<b>Pochodne iperytu azotowego</b>			
<b>Chlorambucyl</b> (Leukeran)	Leukeran wskazany jest do leczenia <b>przewlekłej białaczki limfatycznej</b> .	<b>TAK</b>	C91 C91.1
<b>Cyklofosfamid</b> (Endoxan)	Produkt leczniczy Endoxan jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu w leczeniu <b>przewlekłej białaczki limfocytowej</b>	<b>TAK</b>	C91 C91.1
<b>Antymetabolity</b>			
<b>Purynowe</b>			
<b>Fludarabina</b> (Fludara Oral)	Produkt Fludara Oral jest wskazany w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u <b>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.</b>	<b>TAK</b>	C91 C91.1
<b>Kladrybina</b> (Biodribin)	Produkt leczniczy Biodribin jest wskazany do leczenia <b>pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną i chłoniakiem nieziarnicznym o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami.</b>	<b>TAK</b>	C91 C91.1

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*



### 3 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na przewlekłą białaczkę limfocytową stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego.

*Global Burden of Disease (GBD)* to projekt, w ramach którego na przestrzeni lat gromadzono i analizowano dane dotyczące wskaźników zdrowotnych, pozwalających na ilościową ocenę obciążenia związanego z wieloma chorobami na poziomie światowym oraz w poszczególnych regionach i krajach. Na podstawie danych pochodzących z GBD przeprowadzono ocenę obciążenia związanego z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 1990-2019 na świecie. Do istotnych analizowanych wskaźników należą: zapadalność, śmiertelność czy wskaźnik DALY (z ang. *Disability-Adjusted Life Years* – lata życia skorygowane niesprawnością). W 2019 r. odnotowano 103 467 przypadków przewlekłej białaczki limfocytowej, co stanowiło znaczący wzrost zapadalności na tę chorobę w porównaniu do roku 1990 – o 155,24%. Wzrost śmiertelności związanej z CLL w analizowanym okresie był mniejszy i wynosił 107,03%. Największy wzrost częstości występowania choroby zaobserwowano w krajach Azji Wschodniej i Europy Środkowej. Jednocześnie, zaobserwowano dużą zmienność w częstości występowania CLL w poszczególnych regionach świata, co ma związek z czynnikami genetycznymi oraz socjodemograficznymi (Ou 2022).

Tabela 22. Liczba przypadków CLL oraz zgonów z powodu CLL na świecie w latach 1990-2019 (Ou 2022).

	1990 n (95% CI)	2019 n (95% CI)	Zmiana [%]
Liczba przypadków CLL	40 537 (37 118; 42 752)	103 467 (93 464; 118 942)	155,24%
Liczba zgonów z powodu CLL	21 548 (19 811; 23 027)	44 613 (40 393; 50 074)	107,03%

W 2019 r. zapadalność standaryzowana do wieku – ASIR (z ang. *age-standardized incidence rate*) wynosiła 1,28/100 tys. ludności, a śmiertelność standaryzowana do wieku – ASDR (z ang. *age-standardized death rate*) była równa 1,28/100 tys. Ogółem, zapadalność standaryzowana do wieku (ASIR) wzrosła w analizowanym okresie, wzrost wskaźnika ASIR zaobserwowano we wszystkich regionach oprócz Ameryki Północnej i Oceanii (regiony o wysokim dochodzie). Na całym świecie wskaźnik śmiertelności standaryzowanej do wieku zmniejszył się, choć zaobserwowano znaczne różnice w zależności od kraju. W krajach rozwijających się wskaźnik ASDR znacząco wzrósł, a w krajach rozwiniętych istotnie spadł. Może to być związane z nierównym dostępem do nowych, skutecznych leków (Ou 2022).

Tabela 23. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności z powodu CLL standaryzowane do wieku na świecie w latach 1990-2019 (Ou 2022).

	1990 n/100 tys. (95% CI)	2019 n/100 tys. (95% CI)	Oszacowana zmiana roczna [%]
ASIR	1,31 (1,15; 1,4)	1,28 (1,16; 1,48)	0,47% (95% CI: 0,33%; 0,61%)
ASDR	1,09 (1; 1,14)	1,28 (1,16; 1,48)	-0,34% (95% CI: -0,43%; -0,25%)

Wskaźnik DALY podwoił się od 492074 w 1990 do 948 464 w 2019 roku. Jednocześnie wskaźnik DALY standaryzowany dla wieku spadł. Jednak, podobnie jak dla wskaźnika ASDR, występowały istotne różnice pomiędzy krajami – w krajach o niskim dochodzie zaobserwowano znaczący wzrost wskaźnika, a w krajach o wysokim dochodzie – jego spadek, co mogło wskazywać na różnice w dostępie do leczenia (Ou 2022).

Tabela 24. Lata życia skorygowane niesprawnością dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową na świecie w latach 1990-2019 (Ou 2022).

	1990	2019	Zmiana [%]
Wskaźnik DALY standaryzowany do wieku (na 100 tys.)	12,5 (95%CI: 11,41; 13,48)	11,65 (95% CI: 10,72; 13,1)	-0,34% (95% CI: -0,4%; -0,27%) <sup>^</sup>
Wskaźnik DALY (wartość bezwzględna)	492 074 (95% CI: 445 250; 532 284)	948 464 (95% CI: 874 197; 1 065 254)	92,75%

<sup>^</sup> średnia zmiana roczna, oszacowana na podstawie różnicy wartości pomiędzy 1990 i 2019 rokiem.

Liczba zachorowań na CLL, zgonów i wskaźnik DALY wzrosły, do czego przyczyniło się zwiększenie liczby ludności w krajach rozwijających się oraz starzenie się społeczeństwa w krajach rozwiniętych. Wskaźniki zapadalności, śmiertelności i DALY znacząco wzrastają z wiekiem, co może stanowić wyzwanie dla krajów, w których średnia wieku populacji znacząco rośnie. Zaobserwowano istotne różnice w obciążeniu związanym ze śmiertelnością i DALY pomiędzy krajami w zależności od indeksu demograficznego, co może odzwierciedlać różnice w dostępie do nowych opcji leczenia CLL (Ou 2022).

Wg danych GBD w Polsce w 2019 r. współczynnik zapadalności na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosił 7,2/100 tys. osób, a chorobowość była równa 43/100 tys. u obu płci. Do istotnych parametrów przedstawiających obciążenie chorobowe należą wskaźniki DALY i YLL. Wskaźnik DALY jest wyrażany jako suma liczby utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu oraz liczby lat przeżytych w niepełnosprawności. Jeden DALY oznacza jeden rok utraconego życia w pełnym zdrowiu. Wskaźnik DALY dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową wynosił w Polsce w 2019 r. 60,2/100 tys. ludności (AOT-MIT 2023, AOTMIT 4/2022).

Tabela 25. Lata życia skorygowane niesprawnością dla roku 2019 dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce (AOTMiT 4/2022).

	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
Współczynnik DALY (na 100 tys.)	60,2 (47,2; 84,8)	44,3 (34,2; 65,6)	77,3 (40,7; 113,5)
DALY (wartość bezwzględna)	23 156,20	8 775,20	14 381,00

Innym wskaźnikiem istotnym dla oceny obciążenia chorobowego jest wskaźnik YLL (z ang. *Years of Life Lost*), odnoszący się do liczby lat życia utraconych z powodu przedwczesnego zgonu wynikającego z choroby. Przy jego ocenie bierze się pod uwagę liczę zgonów w danej grupie oraz wartość oczekiwanej dalszej długości życia dla wieku, w którym nastąpił zgon. Współczynnik YLL dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową wynosił 54,9/100 tys. ludności polskiej w 2019 r. (AOTMiT 2023, AOTMiT 4/2022).

Tabela 26. Utracone lata życia dla roku 2019 dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce (AOTMiT 4/2022)

	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
Współczynnik YLL (na 100 tys.)	54,9 (42,6; 77,0)	40,0 (30,3; 58,4)	70,7 (38,1; 104,8)
YLL (wartość bezwzględna)	21 091,60	7 938,10	13 153,50

W latach 1990-2019 zaobserwowano znaczny, kilkukrotny wzrost obciążenia chorobowego, mierzonego za pomocą wskaźników DALY oraz YLL dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (AOTMiT 4/2022).

W publikacji „Przewlekła białaczka limfocytowa – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Biała Księga” oszacowano, na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) koszty procedur medycznych rozliczanych w rozpoznaniu C91.1 przez NFZ (szczegółowe dane przedstawia Tabela 27). W latach 2013-2015 odnotowano trend wzrostowy w zakresie liczby leczonych chorych, jak i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. oraz wartości zrealizowanych procedur z rozpoznaniem C91.1 ogółem, jak i odsetka wartości zrealizowanych procedur z rozpoznaniem C91.1 u chorych > 65 r.ż. W 2015 r. leczonych było 15 571 chorych (w tym 64,70% pacjentów > 65 r.ż.), dla których wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych przekroczyła 53 mln zł (Gierczyński 2016).

Tabela 27. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem liczby i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. (*Gierczyński 2016*).

Rok	Liczba chorych ogółem	Liczba chorych > 65 r.ż.	Odsetek chorych > 65 r.ż.
2013	12 235	7 516	61,43%
2014	14 547	9 255	63,62%
2015	15 571	10 074	64,70%

Tabela 28. Wartość rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem wartości procedur i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. (*Gierczyński 2016*).

Rok	Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych [zł]	Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych chorych > 65 r.ż. [zł]	Odsetek chorych > 65 r.ż.
2013	45 924 521,04	20 570 806,92	45%
2014	48 238 591,77	23 587 499,87	49%
2015	53 578 946,05	27 498 004,46	51%

Pod względem wartości i rodzaju rozliczonych świadczeń u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, najwięcej środków NFZ przeznaczono na leczenie szpitalne. W 2015 r. ich wartość wyniosła 47 132 981,75 zł (93,05% ogółu wydatków). Drugim pod względem kosztocłonności rodzajem świadczeń u chorych z rozpoznaniem C91.1 były ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne – 3 517 189,43 zł (6,94% ogółu wydatków) (*Gierczyński 2016*).

Tabela 29. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w latach 2013-2015 wg rodzajów świadczeń NFZ oraz wartość i odsetek rodzajów świadczeń rozliczonych przez NFZ (*Gierczyński 2016*).

Rok	Rodzaj świadczenia	Liczba chorych	Odsetek chorych	Wartość uznanych jednostek rozliczeniowych (zł)	Odsetek
2013	Podstawowa opieka zdrowotna	894	5,96%	180,00	0,00%
	Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	10 217	68,10%	2 603 901,90	5,74%
	specjalistyczne Leczenie szpitalne	3 891	25,94%	42 730 227,24	94,26%
2014	Podstawowa opieka zdrowotna	1 174	6,65%	60,00	0,00%
	Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	12 589	71,31%	3 235 962,77	6,82%
	specjalistyczne Leczenie szpitalne	4 122	23,35%	44 212 931,85	93,18%
2015	Podstawowa opieka zdrowotna	1 606	8,21%	3 940,00	0,01%
	Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	13 512	69,07%	3 517 189,43	6,94%
	specjalistyczne Leczenie szpitalne	4 446	22,73%	47 132 981,75	93,05%

W latach 2013-2015 jeden chory z przewlekłą białaczką limfocytową był hospitalizowany średnio dwukrotnie w ciągu roku. W 2015 r. NFZ rozliczył 8 948 hospitalizacji 4 446 pacjentów (*Gierczyński 2016*).

Tabela 30. Liczba hospitalizowanych chorych oraz liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015 (*Gierczyński 2016*).

Rok	Liczba chorych z rozpoznaniem C91.1	Liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1
2013	3 891	7 609
2014	4 122	8 315
2015	4 446	8 948

Przewlekła białaczka limfocytowa jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Na portalu statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) prezentowane są jedynie dane statystyczne dotyczące świadczeń udzielonych w związku z rozpoznaniem ICD-10 C91 – białaczka limfatyczna. Wartości uzyskane dla rozpoznania ICD-10 C91.1 przedstawione poniżej oszacowano w oparciu o założenie przedstawionej przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Venclxyto (wenetoklaks) (*AOTMiT AWA 294/2020*) [tj. przyjęto, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi około 70% białaczek limfatycznych] oraz dane prezentowane na portalu statystycznym ZUS.

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie danych uzyskanych z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w 2020 roku wydano 2 479 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 44 162. Liczba ta jest podobna w porównaniu z rokiem poprzednim (*ZUS 2023*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 i C91.1 (*ZUS 2023*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej		Liczba zaświadczeń lekarskich	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
2022	63 088	44 162	3 542	2 479
2021	64 879	45 415	3 245	2 272
2020	85 971	60 180	4 205	2 944
2019	70 486	49 340	3 499	2 449
2018	75 244	52 671	3 439	2 407
2017	73 556	51 489	3 352	2 346

2016	78 821	55 175	3 514	2 460
2015	73 481	51 437	3 252	2 276

\* obliczenia własne, przy założeniu, że rozpoznanie ICD-10 C91.1 stanowi 70% przypadków rozpoznania C91.

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. Zgodnie z oszacowaniami w 2022 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C91.1 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 111 osób, natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 58 osób. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem CLL zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 32. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C91 i C91.1 (ZUS 2023).

rok	Pierwszorazowe		Ponowne	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
2022	158	111	83	58
2021	165	116	80	56
2020	169	118	83	58
2019	143	100	62	43
2018	162	113	62	43
2017	141	99	70	49
2016	133	93	53	37
2015	130	91	50	35

\* obliczenia własne, przy założeniu, że rozpoznanie ICD-10 C91.1 stanowi 70% przypadków rozpoznania C91.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. Oszacowano, że w roku 2022 ogółem wydano 71 pierwszorazowych i 204 ponowne orzeczenia rentowe. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 33. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C91 i C91.1 (ZUS 2023).

rok	Pierwszorazowe		ponowne	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
<b>ogółem</b>				
2022	101	71	291	204
2021	116	81	314	220
2020	118	83	334	234
2019	110	77	296	207
2018	105	74	316	221
2017	114	80	310	217
2016	126	88	344	241
2015	138	97	342	239
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>				
2022	12	8	24	17
2021	14	10	46	32
2020	10	7	47	33
2019	10	7	55	39
2018	14	10	55	39
2017	7	5	63	44
2016	12	8	88	62
2015	18	13	71	50
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>				
2022	60	42	154	108
2021	76	53	159	111
2020	82	57	155	109
2019	74	52	125	88
2018	64	45	145	102
2017	75	53	138	97
2016	77	54	154	108
2015	90	63	170	119
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>				
2022	29	20	85	60
2021	26	18	109	76
2020	26	18	132	92
2019	26	18	115	81

rok	Pierwszorazowe		ponowne	
	C91	C91.1*	C91	C91.1*
2018	27	19	116	81
2017	32	22	109	76
2016	37	26	102	71
2015	30	21	101	71

\* obliczenia własne, przy założeniu, że rozpoznanie ICD-10 C91.1 stanowi 70% przypadków rozpoznania C91.

Chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. Według szacunków, w ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: C91.1 przyznano 26 osobom, w tym 10 kobietom i 16 mężczyznom. Liczba orzeczeń nie różniła się znacząco w stosunku do roku 2021, gdzie rentę przyznano 25 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 34. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznań ICD-10: C91 i C91.1 (ZUS 2023).

rok	C91				C91.1*			
	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	37	23	14	-	26	16	10	-
2021	36	23	13	-	25	16	9	-
2020	48	34	14	-	34	24	10	-
2019	41	26	14	1	29	18	10	1
2018	43	31	12	-	30	22	8	-
2017	38	20	18	-	27	14	13	-
2016	45	30	13	2	32	21	9	1
2015	54	32	22	-	38	22	15	-

\* obliczenia własne, przy założeniu, że rozpoznanie ICD-10 C91.1 stanowi 70% przypadków rozpoznania C91.

Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej wywiera znaczący wpływ na jakość życia pacjentów. Ogółem, u chorych na CLL odnotowuje się istotne pogorszenie parametrów jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) w porównaniu z populacją ogólną. Obserwuje się zmiany w zakresie zwiększonej możliwości, pogorszenia funkcjonowania psychicznego i funkcjonowania społecznego, depresję, zaburzenia snu i nasilenie dolegliwości bólowych. Porównując zmiany HRQoL wśród pacjentów z CLL oraz chorych na inne nowotwory nie odnotowano znamienych różnic dla wartości całkowitych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (z ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire of cancer patients*), jednak chorzy na CLL charakteryzowali się istotnie obniżoną wartością



dla podskal funkcjonowania psychicznego i wpływu choroby na życie codzienne oraz obniżonymi wynikami kwestionariusza FACT (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*) (Waweru 2020).

## 4 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

CLL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, po początkowym okresie bezobjawowym dochodzi do wystąpienia i stopniowego nasilenia dolegliwości, a w dalszym przebiegu do ciężkich powikłań. Zgon następuje zwykle po ok. 5-10 latach, jednak w przypadku przebiegu od początku agresywnego okres ten może być krótszy (2-3 lata) (Robak 2022). Poza negatywnym wpływem na przeżycie pacjentów przewlekła białaczka limfocytowa obniża także ich jakość życia. Chorzy odczuwają m. in. zwiększoną męczliwość, depresję, zaburzenia snu, a także gorzej funkcjonują psychicznie i społecznie (Waweru 2020). Z tych powodów głównymi celami terapii są kontrola progresji choroby oraz przedłużenie życia pacjenta wraz z poprawą jego jakości.

Istotny wpływ na rokowanie chorych mają wyniki diagnostyki molekularnej i cytogenetycznej. Wytyczne kliniczne, w tym przykładowo wytyczne ESMO z 2020 r. i NCCN z 2023 r. zalecają oznaczanie obecności delecji 17p oraz mutacji *TP53* w ramach rutynowej diagnostyki chorych ze względu na istotne, obciążające znaczenie dla rokowania, a subpopulacja pacjentów z del 17p lub mutacją *TP53* jest wyodrębniana w odnalezionych rekomendacjach dotyczących leczenia opornej/nawrotowej CLL. Dowiedziono, że częstość występowania delecji 17p/mutacji genu *TP53* wzrasta w kolejnych liniach leczenia (NCCN 3.2023), a więc wraz z nabywaniem oporności na leczenie. Aktualnie wytyczne kliniczne zalecają stosowanie u pacjentów z oporną/nawrotową CLL, zarówno z jak i bez wspomnianych aberracji, nowych terapii celowanych, inhibitorów BCR i BCL2

W warunkach polskich dla podgrupy pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez wspomnianych, niekorzystnych cech genetycznych (del(17p)/m*TP53*) dostępne są, począwszy od II linii: wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib w monoterapii, akalabrutynib w monoterapii. Należy jednak zauważyć, że kryteria włączenia do terapii akalabrutynibem dla pacjentów bez del17p / mut*TP53* są najbardziej restrykcyjne i zakładają spełnienie szeregu warunków: stwierdzenia nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20) lub

toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20. Kryteria te nie znajdują odzwierciedlenia w rekomendacjach wiodących towarzystw medycznych – akalabrutynib jest w nich zazwyczaj pozycjonowany podobnie do ibrutynibu. Również zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.

Odpowiedzią na powyżej opisane niezaspokojone potrzeby kliniczne jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych akalabrutynibu w pełnej populacji chorych na oporną/ nawrotową CLL bez delecji 17p / mutacji w genie *TP53*.

## 5 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię (*ChPL Calquence® 2023*).

Do programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023) mogą być włączani pacjenci po spełnieniu kryteriów ogólnych:

1. wiek 18 lat i powyżej;
2. stan sprawności według WHO: 0-2;
3. rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej;
4. obecność wskazań do leczenia wg *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL)*;
5. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
6. brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
7. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
8. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;
9. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
10. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;
11. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

W chwili obecnej, zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023) akalubrytynib w monoterapii w II i kolejnych liniach leczenia jest udostępniany:

- pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) oraz
- chorym bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) pod warunkiem spełniania jednego z poniższych kryteriów:
  - nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub
  - przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20) lub
  - toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (szczegółowo przedstawionym w załączniku 12.7) proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*), czyli z kryteriami tożsamymi dla populacji objętej leczeniem ibrutynibem (oraz wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem). Oznacza to zniesienie dodatkowych kryteriów zawartych w programie dotyczących chorych bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53* (nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia). Oznacza to poszerzenie populacji o pacjentów stosujących inne schematy we wcześniejszej linii, z zastosowaniem obinutuzumabu (przeciwciało anti-CD20) (w przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny > 30ml/min oraz < 70 ml/min lub liczbą punktów wg skali CIRS > 6), rytuksymabu (przeciwciało anti-CD20), leków alkilujących lub analogów puryn.

Należy podkreślić, że w przypadku rozważanego problemu decyzyjnego (zrównanie kryteriów refundacyjnych akalabrutynibu i ibrutynibu u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez delecji 17p / mutacji w genie *TP53*), wytyczne nie wyróżniają któregośkolwiek z tych leków, wskazując ogólnie na zastosowanie inhibitorów BTK lub opisując je równolegle. Podobne są także kryteria rejestracyjne obu leków w nawrotowej lub odpornej CLL definiując ogólnie chorych „którzy otrzymali

co najmniej jedną wcześniejszą terapię”, bez precyzowania konkretnego schematu leczenia. Jest to populacja odzwierciedlana także w badaniach klinicznych dla akalabrutynibu w nawrotowej lub odpornej CLL, gdzie włączeni pacjenci byli przeleczeni różnymi terapiami, w tym przeciwciałami CD-20, lekami alkilującymi lub analogami puryn.

Wnioskowanie to znajduje także potwierdzenie w treści analizy weryfikacyjnej (AWA) dla leku Imbruvica (AOTMiT 073/2022), opracowanej w związku z oceną zasadności refundacji tego leku w populacji tożsamej z obecnie wnioskowaną dla leku Calquence. W ramach analizy tej oceniano możliwość porównania ibrutynibu ze skojarzeniem wenetoklaks + rytuksymab, jednak z uwagi na nieodnalezienie wyników badań umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego. Jak zaznaczono we wspomnianej AWA nie było możliwości przeprowadzenia prostego porównania, dlatego wykonano podwójne porównanie (porównanie dwustopniowe) z wykorzystaniem komparatorów pośrednich, w tym akalubrutynibu. Do porównania tego włączono wyniki prób: *MURANO* – porównujące wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem (VR) z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem (BR); *ASCEND* – porównujące akalubrutynib (AKA) z BR oraz idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (IR) oraz *ELEVATE-RR* – porównujące IBR z AKA. Należy jednak zauważyć, że pomimo wskazanych w AWA różnic w zakresie włączonej populacji (str. 27/73 AWA) oraz pomimo stwierdzonego zarówno przez Wnioskodawcę, jak i Analityków AOTMiT braku homogeniczności badań (str. 30/73 AWA), badania te zostały włączone do porównania pośredniego pod warunkiem akceptacji ich heterogeniczności (AOTMiT 073/2022). Oznacza to, że pomimo stwierdzonych różnic w populacjach badań, w których oceniano akalubrutynib i ibrutynib możliwe i uprawnione jest uznanie ich za wystarczająco zbliżone do populacji wnioskowanej, a tym samym do przeprowadzenia porównania pośredniego i akceptacji jego wyników.

Po wprowadzeniu wnioskowanych zmian populacja chorych na CLL leczonych akalabrutynibem w ramach II linii i w kolejnych liniach leczenia obejmować będzie pacjentów w wieku 18 lat i powyżej z przewlekłą białaczką limfocytową, w stanie sprawności 0-2 według WHO, ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p / mutacji w genie *TP53*, bez przeciwwskazań do danego leku, z adekwatną wydolnością narządową.

Ponieważ obowiązujące nadal szczegółowe kryteria refundacyjne odnośnie rodzaju wcześniejszego leczenia dotyczące akalubrutynibu w populacji, gdzie zastosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mutTP53) są pochodnymi wcześniejszych

zapisów programu (dotyczącymi ówczasnie ibrutynibu, do których został dostosowany program dla akalabrutynibu, a które obecnie zostały uproszczone w przypadku ibrutynibu) nie były pochodnymi wytycznych klinicznych lub kryteriów badań rejestracyjnych, nie należy oczekiwać dostępności prób klinicznych zaprojektowanych dla szczegółowej populacji; rozszerzenie refundacyjne populacji programu lekowego o pacjentów nie spełniających obecnych kryteriów refundacyjnych (czyli nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia) oznacza *de facto* ocenę w populacji nie stosującej uprzednio wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie musiał wystąpić na innym leczeniu przeciwnowotworowym lub schemat z wenetoklaksem nie mógł być zastosowany lub musiał być wcześniej przerwany z powodu toksyczności) – włączone badania należy ocenić pod kątem wcześniejszego stosowania wenetoklaksu i poddać ocenie wiarygodności zewnętrznej na podstawie kryteriów włączenia/wyłączenia oraz charakterystyk populacji.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się zatem w populacji rejestracyjnej, a kryteria kwalifikacji do programu stanowią uszczegółowienie wskazań rejestracyjnych głównie w zakresie oceny molekularnej i cytogenetycznej oraz stanu sprawności chorych.

## 6 Liczebność populacji docelowej

Liczbę chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez del(17p) i/lub mTP53, otrzymujących leczenie w 2. Linii można przybliżyć na podstawie danych z rejestru *The Connect® CLL (BIA Imbruvica 2022)*, z których wynika, że wyniosłaby ona ok. 604 pacjentów w 2024 r.

Korzystając z odnalezionych analiz *PTAC 2022* oraz *PBAC 2021*, odsetek chorych niespełniających aktualnych kryteriów związanych z nawrotem/opornością, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania wenetoklaksu z przeciwciałem anti-CD20, można oszacować na poziomie [REDACTED]. Oznacza to, że spośród pacjentów z rrCLL bez del(17p) i/lub mTP53, [REDACTED] stanowią chorzy u których akalabrutynib jest już refundowany w programie B.79, a [REDACTED] stanowią chorzy z populacji docelowej (ze wskazaniami, o które wnioskowane jest rozszerzenie programu)

W oparciu o powyższe liczebność populacji chorych z rrCLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*, wykluczanych dotychczas z programu ze względu na kryteria związane ze stosowaniem lub przeciwwskazaniami do podania schematu leczenia zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, oszacowano na [REDACTED] w pierwszym roku refundacji leku Calquence®.

## 7 Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)

Produkt leczniczy Calquence® (akalabrutynib) jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, z ang. *Brutons Tyrosine Kinase inhibitor*). Mechanizm działania leku polega na tworzeniu kowalencyjnego wiązania z resztą cysteinową w czynnym miejscu BTK, co prowadzi do trwałego zahamowania czynności enzymatycznej kinazy. Kinaza BTK należy do rodziny kinaz Tec i stanowi istotny element sygnałowy w szlaku BCR (z ang. *B-cell antigen receptor*) i receptorowym cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie przewlekłej białaczki limfocytowej, a także innych nowotworów złośliwych wywodzących się z komórek B, jak np. chłoniak z komórek płaszczka (MCL, z ang. *Mantle Cell Lymphoma*), chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, z ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*) oraz chłoniak grudkowy (FL, z ang. *Follicular Lymphoma*). Kinaza BTK uczestniczy w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B.

**Akalabrutynib w terapii chorych z CLL jest podawany doustnie dwa razy dziennie w dawce 100 mg zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z obinutuzumabem. Leczenie jest kontynuowane do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.**

Produkt leczniczy Calquence® (akalabrutynib) 23 lipca 2020 r. otrzymał pozytywną rekomendację komitetu *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) w zakresie dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL), wcześniej nie leczonych, lub którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

W USA akalabrutynib jest zarejestrowany od 2017 r. Aktualnie rejestracja obejmuje: leczenie MCL wśród chorych, którzy trzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (*accelerated approval*) oraz leczenie CLL/SLL. W USA we wskazaniu CLL/SLL akalabrutynib może być w stosowany, bez względu na linię leczenia, a także w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii (*FDA Calquence® 2019*).



## 7.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Wnioskowaną interwencję stanowi produkt leczniczy Calquence® 100 mg tabletki powlekane, 60 tabletek. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) z dnia 14 czerwca 2023 r. (*ChPL Calquence® 2023*).

Tabela 35. Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1479/001
		EU/1/20/1479/002
EU/1/20/1479/003 EU/1/20/1479/004		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	5 listopada 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	14 czerwca 2023 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
	Kod ATC	L01EL02
	Dostępne preparaty	Calquence® 100 mg kapsułki twarde, 56 kapsulek Calquence® 100 mg kapsułki twarde, 60 kapsulek Calquence® 100 mg tabletki powlekane, 56 tabletek <b>Calquence® 100 mg tabletki powlekane, 60 tabletek</b>

### Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

#### Mechanizm działania

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygeny limfocyty B (ang. *B-cell antigen receptor*, BCR) i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji.

Akalabrutynib i jego aktywny metabolit, ACP-5862, tworzą wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do nieodwracalnej dezaktywacji BTK przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania.

#### Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B, którym podawano dawkę 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę, mediana wysycenia BTK w stanie stacjonarnym  $\geq 95\%$  we krwi obwodowej utrzymywała się przez 12 godzin, co prowadziło do dezaktywacji BTK w okresie zalecanej przerwy między podaniem kolejnych dawek.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę (PK) akalabrutynibu i jego aktywnego metabolitu, ACP-5862, badano u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B. Akalabrutynib wykazuje proporcjonalność do dawki, a zarówno akalabrutynib, jak i ACP-5862 wykazują prawie liniową farmakokinetykę w zakresie dawek od 75 do 250 mg. Modelowanie PK w populacji sugeruje, że PK akalabrutynibu i ACP-5862 jest podobna u pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi z limfocytów B. Po podaniu zalecanej dawki 100 mg dwa razy na dobę pacjentom z nowotworami złośliwymi z limfocytów B (w tym z CLL), geometryczna średnia pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu ( $AUC_{24h}$ ) w stanie stacjonarnym i maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) akalabrutynibu wynosiły odpowiednio 1679 ng•h/ml i 438 ng/ml, a dla ACP-5862 wynosiły odpowiednio 4166 ng•h/ml i 446 ng/ml.

#### Wchłanianie

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $T_{max}$ ) wynosił 0,5-1,5 godziny dla akalabrutynibu i 1 godzinę dla ACP-5862. Bezwzględna dostępność biologiczna produktu leczniczego Calquence® wynosiła 25%.

#### Wpływ pokarmu na akalabrutynib

Podanie zdrowym osobom pojedynczej dawki 75 mg akalabrutynibu z wysokokalorycznym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (około 918 kalorii, 59 gramów węglowodanów, 59 gramów tłuszczu i 39 gramów białka) nie wpływało na średnie AUC w porównaniu z podawaniem leku na czczo. W wyniku tego  $C_{max}$  zmniejszyło się o 69%, a  $T_{max}$  był opóźniony o 1-2 godziny.

#### Dystrybucja

Odwracalne wiązanie z białkami osocza ludzkiego wynosiło 99,4% dla akalabrutynibu i 98,8% dla ACP-5862. Średni stosunek krew-osocze w warunkach *in vitro* wyniósł 0,8 dla akalabrutynibu i 0,7 dla ACP-5862. Średnia objętość dystrybucji akalabrutynibu w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) wynosiła około 34 l.

#### Metabolizm

W warunkach *in vitro* akalabrutynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A i w mniejszym stopniu na drodze sprzężania z glutationem oraz hydrolizy amidów. Głównym metabolitem zidentyfikowanym w osoczu był ACP-5862, który był następnie metabolizowany przede wszystkim

na drodze oksydacji z udziałem CYP3A, ze średnią geometryczną ekspozycji (AUC), która była około 2- do 3-krotnie większa niż ekspozycja na akalabrutynib. ACP-5862 jest o około 50% słabszy niż akalabrutynib w odniesieniu do hamowania BTK.

Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że akalabrutynib nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 i UGT2B7 w istotnych klinicznie stężeniach i jest mało prawdopodobne, aby wpływał na klirens substratów tych enzymów CYP.

Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że ACP-5862 nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 i UGT2B7 w istotnych klinicznie stężeniach i jest mało prawdopodobne, by wpływał na klirens substratów tych enzymów CYP.

#### Interakcje z białkami transportowymi

Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że akalabrutynib i ACP-5862 są substratami P-gp i BCRP. Jest jednak mało prawdopodobne, aby jednoczesne podawanie z inhibitorami BCRP powodowało klinicznie istotne interakcje między lekami. Jednoczesne podawanie z inhibitorem OATP1B1/1B3 (600 mg ryfampicyny, jedna dawka) powodowało zwiększenie  $C_{max}$  i AUC akalabrutynibu odpowiednio 1,2-krotnie i 1,4-krotnie (N=24, zdrowe osoby badane), co nie jest istotne klinicznie.

Akalabrutynib i ACP-5862 nie hamują P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i MATE2-K w istotnych klinicznie stężeniach. Akalabrutynib może hamować BCRP w jelitach, podczas gdy ACP-5862 może hamować MATE1 w klinicznie istotnych stężeniach. Akalabrutynib nie hamuje MATE1, podczas gdy ACP-5862 nie hamuje BCRP w klinicznie istotnych stężeniach.

#### Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg akalabrutynibu, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) akalabrutynibu wynosił 1 do 2 godzin.  $T_{1/2}$  aktywnego metabolitu, ACP-5862, wynosiło około 7 godzin.

Średni pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) wyniósł 134 l/h dla akalabrutynibu i 22 l/h dla ACP-5862 u pacjentów z nowotworami złośliwymi z komórek B.

Po podaniu osobom zdrowym pojedynczej dawki 100 mg znakowanego izotopowo [ $^{14}C$ ] akalabrutynibu, 84% dawki wykryto w kale, 12% dawki wykryto w moczu, przy czym mniej niż 2% dawki zostało wydalone w postaci niezmienionego akalabrutynibu.

#### Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej wiek (>18 lat), płeć, rasa (kaukaska, afroamerykańska) i masa ciała nie mają klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę akalabrutynibu i jego aktywnego metabolitu, ACP-5862.

#### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki produktu leczniczego Calquence® u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

#### Zaburzenia czynności nerek

Akalabrutynib jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Nie przeprowadzono badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych pomiędzy 408 pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, szacowany na podstawie MDRD), 109 pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 192 pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większe niż lub równe 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nie scharakteryzowano farmakokinetyki akalabrutynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejsze

## Wskazanie

niż 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) lub zaburzeniami czynności nerek wymagającymi dializowania. Pacjenci ze stężeniem kreatyniny przekraczającym 2,5-krotność GGN obowiązującej w danej instytucji nie zostali włączeni do badań klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Akalabrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W specjalnych badaniach dotyczących zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby (n=6), ekspozycja na akalabrutynib (AUC) była większa 1,9-krotnie, 1,5-krotnie i 5,3-krotnie, odpowiednio u osób z łagodnymi (n=6) (klasa A wg skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (n=6) (klasa B wg skali Childa-Pugha) i ciężkimi (n=8) (klasa C wg skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie wykazano jednak istotnego wpływu na markery zdolności eliminacji leków, więc wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby był prawdopodobnie niedoszacowany w tym badaniu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetycznych pomiędzy osobami z łagodnymi (n=79) i umiarkowanymi (n=6) zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od 1,5 do 3 razy GGN i dowolna aktywność AspAT) a osobami z prawidłową (n=613) czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność AspAT w GGN).

- Produkt leczniczy Calquence® w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL).
- **Produkt leczniczy Calquence® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.**

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Należy zapoznać się z charakterystyką obinutuzumabu, aby uzyskać informacje dotyczące zalecanego dawkowania obinutuzumabu.

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin.

Leczenie produktem Calquence® należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Dostosowanie dawkiDziałania niepożądane

Zalecane modyfikacje dawkowania produktu Calquence® z powodu wystąpienia działań niepożądanych o stopniu nasilenia  $\geq 3$  przedstawiono w tabeli poniżej.

Działanie niepożądane	Wystąpienie działania niepożądanego	Modyfikacja dawki (Dawka początkowa = 100 mg co około 12 godzin)
Małopłytkowość 3. stopnia z krwawieniem, Małopłytkowość 4. stopnia Lub Neutropenia 4. stopnia, trwająca dłużej niż 7 dni	Pierwsze i drugie	Przerwać podawanie produktu Calquence® Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence® w dawce 100 mg co około 12 godzin
	Trzecie	Przerwać podawanie produktu Calquence

## Dawkowanie i sposób podawania

## Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym	Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence® ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę
	Czwarte
	Zakończyć podawanie produktu Calquence

\* Stopień nasilenia działań niepożądanych oceniano zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) wersja 4.03.

#### Interakcje

Zalecenia dotyczące stosowania produktu Calquence® z inhibitorami lub induktorami CYP3A oraz lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A i lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego

Produkty lecznicze podawane jednocześnie		Zalecane podawanie produktu Calquence
Inhibitory CYP3A	Silny inhibitor CYP3A	Unikać jednoczesnego stosowania. Jeżeli te inhibitory będą stosowane krótkotrwale (np. leki stosowane w leczeniu zakażeń przez nie więcej niż siedem dni), należy przerwać podawanie produktu Calquence.
	Umiarkowany inhibitor CYP3A	Nie ma konieczności dostosowania dawki. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych, jeśli przyjmują umiarkowane inhibitory CYP3A.
	Słaby inhibitor CYP3A	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Induktory CYP3A	Silny induktor CYP3A	Unikać jednoczesnego stosowania.
	Inhibitory pompy protonowej	Unikać jednoczesnego stosowania.
Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego	Antagoniści receptora H2	Produkt Calquence® należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H2
	Leki zobojętniające sok żołądkowy	Odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny.

#### Pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Calquence® o ponad 3 godziny, należy go poinstruować, aby przyjął kolejną przepisaną dawkę o regularnej, wyznaczonej porze. Nie należy stosować podwójnej dawki produktu Calquence® w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

	<p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych z produktem Calquence® leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie oraz okresowo kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min) produkt Calquence® należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i takich pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów działań toksycznych. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha, klasa B wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące od 1,5 do 3-krotności górnej granicy normy [GGN] i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]). Jednakże, pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować pod kątem objawów toksyczności. Nie zaleca się stosowania produktu Calquence® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT).</p> <p><i>Ciężkie choroby serca</i></p> <p>Pacjenci z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego zostali wykluczeni z badań klinicznych z produktem leczniczym Calquence.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Calquence® u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Calquence® jest podawany doustnie. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, przyjmując je z pokarmem lub bez pokarmu. Kapsułek nie należy rozgryzać, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ może to wpłynąć na wchłanianie produktu leczniczego w organizmie.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><u>Krwotok</u></p> <p>U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zdarzenia krwotoczne, w tym krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego, niektóre zakończone zgonem. Takie zdarzenia wystąpiły u pacjentów zarówno z małopłytkowością, jak i bez małopłytkowości. Krwawienia na ogół były mniej ciężkie i obejmowały występowanie siniaków oraz wybroczyn.</p> <p>Mechanizm odpowiedzialny za występowanie krwawienia nie został wyjaśniony.</p> <p>Pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe mogą być narażeni na zwiększone ryzyko krwotoku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz rozważyć dodatkowe monitorowanie pacjenta w kierunku przedmiotowych objawów krwawienia, gdy</p>

jednoczesne stosowanie jest medycznie konieczne. Nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem Calquence.

Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze wstrzymaniem podawania produktu leczniczego Calquence® przez co najmniej 3 dni przed i po zabiegu chirurgicznym.

#### Zakażenia

U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zakażenia (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Zakażenia te występowały przede wszystkim u pacjentów bez neutropenii 3. lub 4. stopnia, a zakażenia z neutropenią zgłaszano u 1,9% wszystkich pacjentów. Odnotowano zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) i wirusa półpaśca (HZV), aspergilozę oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

#### Reaktywacja wirusa

Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Calquence. Należy ustalić status wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) przed rozpoczęciem leczenia produktem Calquence. Jeżeli wynik badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B okaże się dodatni, przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z hepatologiem, a pacjenta należy monitorować i leczyć zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami medycznymi dotyczącymi zapobiegania reaktywacji zapalenia wątroby typu B.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym przypadki zakończone zgonem, po zastosowaniu produktu leczniczego Calquence® w kontekście wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania terapii immunosupresyjnej. Lekarze powinni brać pod uwagę PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi. W przypadku podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne, a leczenie produktem Calquence® należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa i przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki PML, w tym badania MRI, najlepiej z podaniem kontrastu, badania płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności DNA wirusa JC i ponowną ocenę neurologiczną.

Należy rozważyć profilaktykę zgodną ze standardami leczenia u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zakażenia i zastosować odpowiednie leczenie.

#### Cytopenie

Cytopenie o nasileniu 3. lub 4. stopnia występujące podczas leczenia, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Należy kontrolować pełną morfologię krwi zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

#### Drugi pierwotny nowotwór złośliwy

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory złośliwe skóry i nowotwory złośliwe o lokalizacji innej niż skóra, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Często zgłaszano nowotwory złośliwe skóry. Należy monitorować pacjentów w kierunku występowania nowotworów złośliwych skóry i zalecać im ochronę skóry przed ekspozycją na słońce.

#### Migotanie przedsionków

Migotanie/trzepotanie przedsionków występowało u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence® w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów (np. kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie, ból w klatce piersiowej, duszność) migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz wykonać badanie EKG zgodnie ze wskazaniami medycznymi. U pacjentów, u których podczas leczenia produktem Calquence® wystąpi migotanie przedsionków należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów narażonych na wysokie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej należy rozważyć ściśle kontrolowane leczenie lekami przeciwzakrzepowymi i opcje leczenia alternatywne do produktu Calquence.

#### Inne produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A z produktem leczniczym Calquence® może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do zwiększonego ryzyka działań toksycznych. Natomiast jednoczesne podawanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do ryzyka braku skuteczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A. W przypadku krótkotrwałego stosowania tych inhibitorów (np. leków przeciwwązających przez okres do siedmiu dni), należy przerwać leczenie produktem Calquence. Jeśli konieczne jest podanie umiarkowanego inhibitora CYP3A, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów działań toksycznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 ze względu na ryzyko braku skuteczności.

#### Calquence® zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.



### 7.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Aktualnie akalabrutynib w Polsce jest refundowany w leczeniu chorych z rozpoznaniem CLL w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 12.6.).

Tabela 37. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 20/06/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Acalabrutinibum</i>	Calquence, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- akalabrutynib	24840,00	26082,00	26082,00	B.79.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

## 8 Rekomendacji agencji HTA

### 8.1 Rekomendacje AOTMiT

Na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnaleziono dokument stanowiący opracowanie analityczne dotyczące akalabrutynibu przygotowane w ramach oceny pod kątem uwzględnienia tego produktu leczniczego na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, stworzonego w ramach Funduszu Medycznego. W opracowaniu rozpatrywano wskazania: leczenie dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową oraz leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię (*AOTMiT 005/2020*). Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku niezasadne jest umieszczenie produktu leczniczego Calquence® we wspomnianym wykazie (*AOTMiT 35/2021*).

W 2021 r. przeprowadzono również ocenę zasadności finansowania produktu leczniczego Calquence® zgodnie z art. 35 ust. 1 ust. ref. w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)” w leczeniu pierwszej linii chorych na CLL z wysokim ryzykiem genetycznym progresji (tj. z potwierdzoną w badaniu cytogenetycznym lub/i molekularnym: obecnością delekcji 17p lub/i mutacji w genie *TP53* lub/i niezmutowanym statusu genu kodującego część zmienną ciężkiego łańcucha immunoglobulin [IGHV]) oraz w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową CLL z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją akalabrutynibu w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia RSS. Rada nie zgłasza uwag do zapisów programu lekowego (*AOTMiT SRP 143/2021*). Przeciwnie, Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w programie lekowym: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)” [niejawne] na proponowanych warunkach. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w programie lekowym: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)” [niejawne] w nowej grupie limitowej oraz wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem zaproponowania dodatkowego mechanizmu, który zabezpieczałby budżet płatnika poprzez ustalenie maksymalnego pułapu wydatków płatnika na wnioskowany produkt leczniczy (*AOTMiT REK 143/2021*).

## 8.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania akalabrutynibu w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie CLL odnaleziono na stronach 7 agencji (*CADTH 2020, 2020a, HAS 2021, IQWiG 2021, IQWiG 2021a, IQWiG 2021b, NCPE 2021, NICE 2021, PBAC 2020, SMC 2021*). W uzasadnieniu rekomendacji pozytywnych wskazywano na przynajmniej porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii akalabrutynibem w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów. W rekomendacjach negatywnych wskazywano głównie na brak dowodów na skuteczność w porównaniu z wybranymi komparatorami lub brak możliwości porównania z nimi, należy jednak podkreślić, że wydano je przed opublikowaniem wyników końcowych/zaktualizowanych prób *ELEVATE-TN, ASCEND* i *ELEVATE-RR*.

Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 27.06.2023 r.

Tabela 38. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib).

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie	Uzasadnienie rekomendacji
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	bd.	bd.	bd.	bd.
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2020	Pozytywna	Leczenie pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL/SLL niekwalifikujących się do kolejnego leczenia z zastosowaniem analogów purynowych (PBAC 2020).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs ibrutynib.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	bd.	bd.	Produkt leczniczy nieanalizowany przez AWMSG z uwagi na ocenę NICE (AWMSG 2020).	bd.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2020	Pozytywna	Produkt oceniany we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej $\geq 1$ linię leczenia (CADTH 2020, CADTH 2020a).	Wyższa skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs SoC, z jednoczesną zachowaną jakością życia.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2021	Pozytywna	Oceniany we wskazaniu w: <ul style="list-style-type: none"> <li>1 linii leczenia CLL w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii jeśli u pacjenta nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji TP53, ale nie można zastosować fludarybiny w pełnej dawce lub u pacjenta stwierdza się delecję 17p lub mutację TP53, co świadczy o gorszym rokowaniu;</li> <li><math>\geq 2</math> linii leczenia w monoterapii, jeśli u pacjenta nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji TP53 (HAS 2021).</li> </ul>	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2021	Pozytywna	Ocena we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej $\geq 1$ linię leczenia, u których zastosowanie chemoimmunoterapii jest niewłaściwe (SMC 2021).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab.
Wielka Brytania	National Institute for Health	2021	Pozytywna	Pacjenci wcześniej nieleczeni z obecną delecją 17p lub mutacją TP53 lub bez delecji 17p lub mutacji TP53, niekwalifikujący się do chemioterapii FCR lub B+R oraz pacjenci wcześniej leczeni (NICE 2021).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs ibrutynib. Wykazano efektywność kosztową terapii.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie	Uzasadnienie rekomendacji
	and Care Excellence (NICE)				
		2021	Negatywna	<p>Produkt oceniany we wskazaniach <b>w leczeniu chorych na CLL wcześniej leczonych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u których stwierdza się delecję 17p lub mutację <i>TP53</i> lub u których leczenie chemioterapią jest przeciwwskazane;</li> <li>• u których nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> i które nie mogą otrzymać chemioterapii;</li> <li>• chorzy leczeni <math>\geq 2</math> liniami leczenia (<i>IQWiG 2021</i>).</li> </ul>	Brak dodatkowych korzyści klinicznych.
Niemcy	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen ( <i>IQWiG</i> )	2021	Pozytywna	Produkt oceniany we wskazaniach <b>w leczeniu chorych na CLL wcześniej leczonych:</b>	Stwierdzono przesłanki o istnieniu dodatkowej korzyści klinicznej w populacji pacjentów stosujących uprzednio 1 linię leczenia, u których nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> i które nie mogą otrzymać chemioterapii.
			Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosujących uprzednio 1 linię leczenia, u których stwierdza się delecję 17p lub mutację <i>TP53</i> lub u których leczenie chemioterapią jest przeciwwskazane;</li> <li>• stosujących uprzednio 1 linię leczenia, u których nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> i które nie mogą otrzymać chemioterapii;</li> <li>• chorzy leczeni <math>\geq 2</math> liniami leczenia (<i>IQWiG 2021a</i>).</li> </ul>	Brak dodatkowych korzyści klinicznych w pozostałych populacjach.
		2021	Pozytywna	Produkt oceniany we wskazaniach <b>w leczeniu chorych na CLL wcześniej leczonych:</b>	Stwierdzono przesłanki o istnieniu dodatkowej korzyści klinicznej w populacji pacjentów stosujących uprzednio 1 linię leczenia, u których nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> i które nie mogą otrzymać chemioterapii.
		2021	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u których stwierdza się delecję 17p lub mutację <i>TP53</i> lub u których leczenie chemioterapią jest przeciwwskazane;</li> <li>• u których nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> i które nie mogą otrzymać chemioterapii;</li> <li>• chorzy leczeni <math>\geq 2</math> liniami leczenia (<i>IQWiG 2021b</i>).</li> </ul>	Brak dodatkowych korzyści klinicznych w pozostałych populacjach.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2021	Negatywna	<p>Produkt oceniany we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii w leczeniu chorych na CLL <b>otrzymujących wcześniej <math>\geq 1</math> linię leczenia</b></li> </ul>	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie	Uzasadnienie rekomendacji
				<ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii w leczeniu <b>chorych wcześniej nieleczonych z delecją 17p lub mutacją TP53</b> niekwalifikujących się do leczenia chemioterapią (NCPe 2021).</li> </ul>	
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	bd.	bd.	bd.	bd.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Na portalu australijskiej agencji *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* odnaleziono dokument opublikowany w 2020 r. dotyczący oceny zasadności finansowania produktu leczniczego akalabrutynibu w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową/chłoniakiem z małych komórek niekwalifikujących się do leczenia lub ponownego leczenia z zastosowaniem analogów purynowych. We wniosku refundacyjnym jako komparator główny dla ocenianej interwencji uwzględniono ibrutynib oraz jako komparator dodatkowy – wenetoklaks+rytuksymab. W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że akalabrutynib cechuje się analogiczną skutecznością w kontekście PFS i OS w porównaniu do ibrutynibu oraz korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Z kolei, w zgłoszeniu nie zaprezentowano danych porównawczych ze skojarzeniem wenetoklaks+rytuksymab. Populacja docelowa dla ocenianej interwencji uwzględniała chorych z nawrotem lub opornością na leczenie co najmniej 1 wcześniejszą linią, o stanie sprawności WHO 0-1 oraz niekwalifikujących się do leczenia lub ponownego leczenia analogami purynowymi. Kryterium braku możliwości włączenia lub ponownego leczenia analogami purynowymi spełniają chorzy demonstrujący co najmniej jedno z poniższych:

- brak odpowiedzi na leczenie (choroba stabilna lub progresja choroby) lub PFS < 3 lata od terapii schematem opartym na analogach purynowych i anty-CD20 po co najmniej 2 cyklach;
- $\geq 70$  lat;
- $\geq 65$  lat oraz choroby współistniejące ( $\geq 6$  pkt w skali *Cumulative Illness Rating Scale* lub klirens kreatyniny  $\leq 70$  ml/min), które mogą narażać pacjenta na niedopuszczalne ryzyko toksyczności związanej z leczeniem w przypadku zastosowania terapii opartej na analogach purynowych pod warunkiem otrzymania  $\geq 1$  wcześniejszej linii leczenia schematami zawierającymi leki alkilujące (lub analogi purynowe) oraz anty-CD20 przez  $\geq 2$  cykle;
- niedokrwistość autoimmunologiczna związana z leczeniem analogami purynowymi lub autoimmunologiczna trombocytopenia;
- potwierdzona  $\geq 1$  delecja chromosomalna 17p.

Ostatecznie eksperci PBAC przyznali akalabrutynibowi pozytywną rekomendację dotyczącą słuszności objęcia finansowaniem w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfatyczną (CLL/SLL), którzy nie kwalifikują się do leczenia chemioterapią opartą na związkach purynowych. PBAC zalecił włączenie akalabrutynibu do istniejącego RSA (z ang. *risk sharing agreement*) dla R/R CLL/SLL, bez zmiany rocznych limitów wydatków (PBAC 2020).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) odnaleziono również na kanadyjskim portalu *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. Obecnie toczy się postępowanie mające na celu ocenę zasadności refundacji akalabrutynibu w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej  $\geq 1$  linię leczenia (CADTH 2021). W październiku 2020 r. wydano wstępną rekomendację dotyczącą słuszności objęcia finansowaniem akalabrutynibu ( $\pm$  obinutuzumab) we wskazaniu do leczenia CLL u pacjentów wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do terapii schematami zawierającymi fludarabinę. Populację docelową w przedłożonym wniosku stanowili pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat lub w wieku 18-65 z chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny 30-69 ml/min lub CIRS  $> 6$  pkt), spełniający kryteria choroby aktywnej zgodnie z definicją iwCLL z 2008 r. oraz w dobrym stanie sprawności. Zdaniem ekspertów objęcie refundacją analizowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu jest zasadne, pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Komitet CADTH wydał powyższą rekomendację argumentując satysfakcjonującymi doniesieniami klinicznymi monoterapii akalabrutynibu w porównaniu do skojarzenia chlorambucyl+obinutuzumab w kontekście statystycznie i klinicznie istotnej poprawy PFS, akceptowalnego profilu bezpieczeństwa i bez widocznego uszczerbku na jakości życia. Autorzy rozważali również kliniczne korzyści leczenia skojarzonego akalabrutynibu z obinutuzumabem jednak zgodnie stwierdzono, że monoterapia akalabrutynibem lepiej odpowiada na potrzeby pacjentów, ponieważ wykazano, że leczenie skojarzone cechuje się podobną skutecznością w zakresie PFS, ale gorszym profilem bezpieczeństwa i mniej wygodnym podaniem (dożylna postać obinutuzumabu) oraz wyższą ceną w porównaniu do monoterapii (CADTH 2020). W ostatecznej wersji rekomendacji wydano pozytywną, warunkową opinię dla refundacji akalabrutynibu w monoterapii w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na CLL, niekwalifikujących się do terapii schematami zawierającymi fludarabinę. Populację docelową zdefiniowano tak jak w rekomendacji wstępnej (CADTH 2020a). Dodatkowo agencja CADTH wydała w listopadzie 2020 r. pozytywną rekomendację ostateczną dotyczącą słuszności objęcia finansowaniem akalabrutynibu w monoterapii w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano co najmniej 1 linię leczenia pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Powyższa rekomendacja została wydana w oparciu o satysfakcjonujące wyniki badań porównujących efektywność kliniczną akalabrutynibu ze standardową terapią z wyboru lekarza (SoC, z ang. *standard of care*) (idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab). Wykazano statystycznie i klinicznie istotną poprawę PFS, akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz utrzymaną jakość życia w leczeniu akalabrutynibem w porównaniu do SoC. Zaletą akalabrutynibu jest ponadto doustne podanie i lepsza kontrola choroby przy mniejszej toksyczności. W raporcie podkreślono, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla akalabrutynibu byłby



ibrutynib, ale z uwagi na brak bezpośredniego i pośredniego porównania z tą technologią nie było możliwe opracowanie wniosków dotyczących efektywności klinicznej dla tego porównania (*CADTH 2020a*). W 2021 CADTH przedstawiła także raport, w którym podsumowano leki refundowane w leczeniu CLL oraz przedstawiono zalecenia dotyczące sposobu finansowania poszczególnych leków i wyboru leczenia w konkretnych sytuacjach klinicznych. Do leków uwzględnionych w raporcie należał akalabrutynib, który wcześniejszą decyzją Agencji uzyskał pozytywną rekomendację w następujących wskazaniach: w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na CLL otrzymujących wcześniej  $\geq 1$  linię leczenia oraz w monoterapii w leczeniu 1. linii dorosłych chorych na CLL niekwalifikujących się do terapii opartej na fludarabinie, pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. W związku z wydaniem rekomendacji zalecającej zrównanie zasad finansowania dla akalabrutynibu oraz ibrutynibu, jako dla leków należących do tej samej grupy, rozważano ich porównywalność w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. W momencie tworzenia raportu, badanie *ELEVATE-RR*, w którym porównywano bezpośrednio AKA vs IBR trwało i opublikowano jedynie wstępne wyniki, które wskazywały na podobną skuteczność AKA vs IBR w zakresie wydłużania PFS oraz na lepszy profil bezpieczeństwa AKA (obserwowano rzadsze występowanie migotania przedsionków). Z uwagi na brak wystarczającej ilości opublikowanych danych pozwalających wykazać przewagę AKA lub IBR, żaden z leków nie powinien być stosowany preferencyjnie, a przy wyborze leczenia dla każdego pacjenta, należy wziąć pod uwagę preferencje pacjenta, koszty terapii czy profil bezpieczeństwa. Zgodnie z rekomendacjami, standardowym leczeniem pierwszej linii dla kwalifikujących się do takiego leczenia pacjentów jest schemat FCR. Terapia taka może być niewskazana u pacjentów z powodu starszego wieku, złego stanu zdrowia lub niekorzystnych czynników prognostycznych (mutacja TP53, delecja chromosomu 17, niezmutowany IGHV), wtedy rekomenduje się stosowanie akalabrutynibu, ibrutynibu lub wenetoklaksu + obintuzumabu. Żaden lek nie jest preferowany, a przy ich wyborze należy wziąć pod uwagę inne czynniki. W przypadku ograniczonych możliwości finansowania, inhibitory kinazy Brutona powinny być zarezerwowane w pierwszej kolejności dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, którzy mają gorsze rokowanie, mniej dostępnych opcji terapeutycznych i mogą odnieść większą korzyść kliniczną z terapii. W drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie leku z innej grupy niż zastosowany w pierwszej linii, spośród dostępnych opcji: akalabrutynib, idelalizyb + rytuksymab, ibrutynib oraz wenetoklaks + rytuksymab (*CADTH 2021a*).

Leki finansowane na terenie Anglii i Walii podlegają refundacji decyzją NHS, która jest opracowywana w oparciu o dwa źródła: raporty agencji AWMMSG i NICE. AWMMSG podejmuje decyzje dotyczące rozpoczęcia oceny leku biorąc pod uwagę przyszły program NICE. Jeśli w planach NICE jest publikacja ostatecznej decyzji tego samego leku w ciągu 12 miesięcy od daty dopuszczenia leku do obrotu to zazwyczaj

komitet AWMSG odstępuje od podjęcia własnej oceny. Rekomendacja AWMSG jest tymczasowa w stosunku do wytycznych NICE, jeśli rekomendacje NICE zostaną opublikowane później (AWMSG 2018). Wobec powyższego, z uwagi na toczący się proces oceny Calquence® (akalabrutynib) przez NICE, AWMSG nie przeprowadziło własnej analizy (AWMSG 2020). Agencja **National Institute for Health and Care Excellence** 21 kwietnia 2021 r. opublikowała pozytywną rekomendację dla objęcia refundacją akalabrutynibu w monoterapii we wskazaniu do stosowania u pacjentów z CLL/SLL wcześniej nieleczonych: z del17p lub mutacją *TP53* lub bez tych zmian, jeśli nie mogą otrzymywać immunochemioterapii FCR lub bendamustyny skojarzonej z rytuksymabem oraz u pacjentów z CLL leczonych wcześniej co najmniej 1 linią. Dodatkowym warunkiem rekomendacji jest uzgodnione obniżenie ceny leku przez producenta. W analizie w ramach komparatorów dla populacji chorych wcześniej nieleczonych uwzględniono: ibrutynib (główny komparator dla populacji z del17p/mut. *TP53*), bendamustyna ± rytuksymab, rytuksymab + fludarabiny + cyklofosfamid (schematy FCR i B+R uznano za najczęściej stosowane u pacjentów bez del17p/mut. *TP53*), idelalizyby + rytuksymab, obinutuzumab + chlorambucyl, wenetoklaks + obinutuzumab. W populacji z del17p/mut. *TP53* porównano pośrednio akalabrutynib z ibrutynibem, jednak nie uzyskano wyników jednoznacznie preferujących jeden z leków. W analizie ekonomicznej założono podobną skuteczność tych terapii i wykazano, że terapia akalabrutynibem prawdopodobnie obniży koszty leczenia pacjentów z tej populacji. Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów bez del17p/mut. *TP53*, którzy nie mogą otrzymywać schematów terapii FCR i B+R, porównano akalabrutynib z chlorambucylem + obinutuzumabem. Wyniki badań klinicznych wskazują na wolniejszą progresję choroby u chorych leczonych akalabrutynibem, choć wyniki dla przeżycia całkowitego nie są jednoznaczne. Analiza kosztów efektywności wykazała akceptowalny poziom kosztów terapii akalabrutynibem w kontekście systemu opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii. Wśród komparatorów dla populacji pacjentów leczonych co najmniej 1 linią wyróżniono: wenetoklaks + rytuksymab oraz ibrutynib. Akalabrutynib nie był z nimi bezpośrednio porównywany w badaniach klinicznych. Wyniki porównania pośredniego akalabrutynibu z ibrutynibem są obarczone dużą niepewnością. W analizach ekonomicznych założono podobną skuteczność tych leków i wykazano wyższą efektywność kosztową akalabrutynibu. Przez korzystne wyniki analiz wydano pozytywne rekomendacje dla stosowania akalabrutynibu we wszystkich trzech wymienionych wyżej populacjach pacjentów z CLL (NICE 2021).

W opinii ekspertów irlandzkiego **National Centre for Pharmacoeconomics** refundacja akalabrutynibu we wskazaniach: w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej  $\geq 1$  linię leczenia oraz w monoterapii w leczeniu chorych wcześniej nieleczonych z delecją 17p lub mutacją *TP53*

niekwalifikujących się do leczenia chemioimmunoterapią, jest nieuzasadniona z uwagi na proponowaną cenę leku (*NCPE 2021*).

Również niemiecka agencja *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* oceniała produkt leczniczy Calquence. Dotychczas opracowano dokumenty odnoszące się do chorych uprzednio leczonych tj. pacjentów:

- u których stwierdza się delecję 17p lub mutację *TP53* lub u których leczenie chemioterapią jest przeciwwskazane;
- u których nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji *TP53* i które nie mogą otrzymać chemioterapii lub chorych,
- u których zastosowano  $\geq 2$  linie leczenia (*IQWiG 2021*).

Również w tym przypadku nie stwierdzono dodatkowych korzyści z zastosowania akalabrutynibu (*IQWiG 2021*). W kolejnej analizie przedłożonej do oceny przez IQWiG zaproponowano zmianę powyższych wskazań, ograniczając je do pacjentów:

- stosujących uprzednio 1 linię leczenia, u których stwierdza się delecję 17p lub mutację *TP53* lub u których leczenie chemioterapią jest przeciwwskazane;
- stosujących uprzednio 1 linię leczenia, u których nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji *TP53* i które nie mogą otrzymać chemioterapii lub,
- chorych u których zastosowano  $\geq 2$  linie leczenia (*IQWiG 2021a*).

Zmiana ta skutkowała stwierdzeniem przesłanek o istnieniu dodatkowej korzyści klinicznej w populacji pacjentów stosujących uprzednio 1 linię leczenia, u których nie stwierdza się obecności delecji 17p lub mutacji *TP53* i które nie mogą otrzymać chemioterapii, w której prowadzono porównanie vs idelalizyb + rytuksymab (*IQWiG 2021a*). W toku dalszych analiz nie zmieniono tego wnioskowania (*IQWiG 2021b*).

W 2021 r. ukazała się opinia francuskiej agencji *Haute Autorite de Sante* zgodnie z którą rekomenduje się refundację akalabrutynibu w:

- 1 linii leczenia CLL w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii jeśli:
  - u pacjenta nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji *TP53*, ale nie można zastosować fludarabiny w pełnej dawce

- u pacjenta stwierdza się delecję 17p lub mutację *TP53*, co świadczy o gorszym rokowaniu
- $\geq 2$  linii leczenia w monoterapii, jeśli u pacjenta nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji *TP53*.

Nie rekomenduje się stosowania akalabrutynibu w 1 linii leczenia w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii u chorych bez delecji 17p lub mutacji *TP53*, u których można zastosować terapię opartą na fludarabinie w pełnej dawce oraz w 2 linii leczenia w monoterapii, u pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53* (HAS 2021).

W 2021 przeprowadzono ponowną ocenę akalabrutynibu we wskazaniu: w monoterapii u dorosłych chorych na CLL w  $\geq 2$  linii leczenia. Wzięto pod uwagę opublikowane dane dotyczące akalabrutynibu, w tym końcowe wyniki badania *ELEVATE R/R* (AKA vs IBR) oraz wstępne wyniki badania ASCEND (AKA vs BEN + R lub IDEL + R). Na podstawie badań porównujących AKA vs IBR wykazano nie gorszą skuteczność AKA w zakresie wydłużania PFS, mniejszą częstość występowania migotania przedsionków (większość zdarzeń była 1. i 2. stopnia) oraz brak wpływu na OS. Ogółem podtrzymano poprzednią decyzję dotyczącą refundacji akalabrutynibu jako uzupełniającej opcji leczenia CLL w drugiej linii. Z uwagi na sygnały dotyczące kardiotoxyczności akalabrutynibu (w szczególności występowanie AF), dodano rekomendację dotyczącą wykonywania EKG podczas kwalifikacji do leczenia oraz prowadzenia nadzoru kardiologicznego w trakcie terapii, z wykonywaniem badań elektrokardiograficznych w razie potrzeby (HAS 2021a).

Eksperti szkockiej agencji HTA wydali w 2021 r. trzy oceny wskazujące na zasadność finansowania produktu leczniczego Calquence:

- w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej  $\geq 1$  linię leczenia, u których zastosowanie chemoimmunoterapii jest niewłaściwe (SMC 2021);
- w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych, z delecją 17p lub mutacją *TP53*, u których zastosowanie chemoimmunoterapii jest niewłaściwe (SMC 2021a);
- w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych, bez delecji 17p lub mutacji *TP53*, u których zastosowanie terapii w schemacie FCR jest niewłaściwe (SMC 2021b).

## 9 Wybór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W chwili obecnej, zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023) akalubrytynib w monoterapii w II i kolejnych liniach leczenia jest udostępniany:

- pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) oraz
- chorym bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) pod warunkiem spełniania jednego z poniższych kryteriów:
  - nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub
  - przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20) lub
  - toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Z kolei w programie B.79 ibrutynib w monoterapii oraz wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w II i kolejnych liniach leczenia jest udostępniany pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (szczegółowo przedstawionym w załączniku 12.7) proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*). Oznacza to

zniesienie dodatkowych kryteriów zawartych w programie dotyczących chorych bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53* (wymóg nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia).

W chwili obecnej w ramach programu lekowego refundacją dla pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie *TP53* (bez wspomnianych ograniczeń) objęte są wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem i ibrutynib w monoterapii. Należy więc uznać, że właściwym komparatorem dla akalubrutynibu we wnioskowanej populacji są **ibrutynib w monoterapii** oraz skojarzenie **wenetoklaks + rytuksymab**. W każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji.

Wnioskowanie to znajduje potwierdzenie w treści analizy weryfikacyjnej (AWA) dla leku Imbruvica, opracowanej w związku z oceną zasadności refundacji tego leku w populacji tożsamej z wnioskowaną dla leku Calquence (AOTMiT 073/2022), w której wskazano, że właściwym komparatorem dla ibrutynibu jest skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab (w momencie oceny akalubrutynib nie był objęty refundacją w polskich warunkach).

## 10 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT w celu oceny korzyści zdrowotnych należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: (1) punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności; (2) punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz (3) punkty końcowe odnoszące się do jakości życia; jak również (4) zdarzenia i działania niepożądane. Ponadto zaznaczono, że punkty końcowe raportowane w analizach powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami oraz mieć zasadnicze („krytyczne”) znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych (AOTMiT 2016).

Zarówno EMA, jak i FDA wskazują, że złotym standardem oceny terapii onkologicznych jest ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), jako iż OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej (tj. w badaniach III fazy) z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub też wyniki mogą być komplikowane przez kolejne, liczne linie leczenia u obserwowanych pacjentów. Efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może zatem być i w praktyce niejednokrotnie jest początkowo wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS. W wytycznych EMA (EMA 2017) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*). Ponieważ CLL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, głównymi celami terapii są kontrola choroby (odpowiedź na leczenie i wydłużenie czasu do progresji), co prowadzi do wydłużenia przeżycia pacjenta wraz z poprawą jego jakości. Z uwagi na powyższe do oceny akalubrutynibu wybrano przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby i przeżycie bez zdarzenia (EFS, z ang. *event-free survival*).

Dodatkowo wśród ocenianych punktów końcowych należy uwzględnić odpowiedź na leczenie (ogólna odpowiedź na leczenie oraz całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie), w tym wystąpienie minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*), której nieobecność (negatywizacja – MRD(-)) oznacza uzyskanie odpowiedzi głębszej niż konwencjonalnie zdefiniowana całkowita odpowiedź na leczenie (PTOK 2020, iwCLL 2018). Dodatkowo jak wykazano negatywizacja MRD koreluje z PFS,

a w niektórych przypadkach także z OS (*Cheson 2020*). Jak wskazano w wytycznych PTOK wśród chorych na CLL oceniana może być również odpowiedź częściowa z limfocytozą, gdyż w trakcie leczenia inhibitorami BCR obserwuje się przejściowe zwiększenie liczby limfocytów krwi obwodowej związane z ich redystrybucją z węzłów chłonnych, co wynika z mechanizmu działania leków (*PTOK 2020*). W grupie ocenianych punktów końcowych należy także zawrzeć czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT, z ang. *time to next treatment*).

Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić także ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby. Pod uwagę należy szczególnie wziąć punkty końcowe oceniane za pomocą zwalidowanych narzędzi/kwestionariuszy (*EMA 2017, EMA 2016*). W związku z powyższym ocenie podlegać będzie jakość życia pacjentów.

Istotna jest również ocena bezpieczeństwa stosowania terapii – częstość, rodzaj i nasilenie rodzaj odnotowywanych AEs, ocena AEs szczególnego zainteresowania (zaburzeń kardiologicznych – migotania przedsionków i tachyarytmii komorowych; cytopenii; krwotoków; nadciśnienia; zakażeń, zespołu rozpadu guza), ocena oznak życiowych i parametrów laboratoryjnych.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 39. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	CLL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu.
Przeżycie bez progresji choroby, przeżycia bez zdarzenia (EFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji oznacza nieskuteczność obecnego leczenia, pogorszenie objawów chorobowych i konieczność kolejnej linii leczenia lub leczenia paliatywnego



Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych
Odpowiedź na leczenie (w tym MDR), czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	zasadność oceny z uwagi na występujące u chorych czynniki rokownicze wpływające na przebieg choroby oraz odpowiedź na stosowane leczenie i konieczność rozpoczęcia leczenia kolejnej linii bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	CLL jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

## 11 Zakres analiz

### 11.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Calquence® w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 40. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P, z ang. <i>Population</i> )	Kryteria ogólne: <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 r.ż.</li> <li>stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2</li> <li>rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)</li> </ul> Kryteria szczegółowe <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy na oporną lub nawrotową CLL (stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia) bez delecji 17p lub mutacji w genie <i>TP53</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i młodzież</li> <li>inne nowotwory limfoproliferacyjne</li> <li>dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji pacjentów (tj. bez wykluczania delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i>), następnie poszukując wyników w docelowej populacji</li> <li>dopuszczano badania nie precyzujące szczegółowo rozszerzających kryteriów refundacyjnych (czyli definiujących populację nie spełniającą obecnych kryteriów włączających-nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia); należy podkreślić, że obowiązujące nadal szczegółowe kryteria refundacyjne odnośnie</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>rodzaju wcześniejszego leczenia dotyczące akalabrutynibu w populacji, gdzie zastosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) są pochodnymi wcześniejszych zapisów programu (dotyczącymi ówczesnie ibrutynibu, do których został dostosowany program dla akalabrutynibu, a które obecnie zostały uproszczone w przypadku ibrutynibu) nie były pochodnymi wytycznych klinicznych lub kryteriów badań rejestracyjnych, nie należy oczekiwać dostępności prób klinicznych zaprojektowanych dla szczegółowej populacji; rozszerzenie refundacyjne populacji programu lekowego o pacjentów nie spełniających obecnych kryteriów refundacyjnych oznacza <i>de facto</i> ocenę w populacji nie stosującej uprzednio wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie musiał wystąpić na innym leczeniu przeciwnowotworowym lub schemat z wenetoklaksem nie mógł być zastosowany lub musiał być wcześniej przerwany z powodu toksyczności) – włączone badania pod kątem wcześniejszego stosowania wenetoklaksu poddano ocenie wiarygodności zewnętrznej na podstawie kryteriów włączenia/wyłączenia oraz charakterystyk populacji</p>
<p><b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne interwencje</li> <li>• akalabrutynib (AKA) dawkowany niezgodnie z ChPL</li> <li>• akalabrutynib (AKA) w skojarzeniu</li> </ul>
<p><b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutynib (IBR)</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R)</li> <li>• w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami uwzględniano analizy pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (opublikowane pełnotekstowo dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę) oraz dodatkowo oceniano możliwość stworzenia klasycznego porównania pośredniego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycia bez zdarzenia (EFS), czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki</li> <li>badania eksperymentalne wczesnych faz I/II</li> <li>parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>akalabrutynib (AKA) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>klasyczne porównanie pośrednie – dla komparatorów badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC- opublikowane pełnotekstowo, dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (nie dotyczy porównań MAIC)</li> </ul>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 11.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Calquence® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY)

w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Calquence® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 11.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Calquence® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Calquence® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Calquence® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Calquence®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia CLL. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 12 Załączniki

### 12.1 Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 41. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020).

Jakość/kategoria	Szczegóły
<b>Jakość dowodów naukowych</b>	
I	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,
II	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),
III	Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.
<b>Kategoria rekomendacji</b>	
A	Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
B	Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.

Tabela 42. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 3.2023)* oraz wytycznych *Grupo Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC 2020)*.

	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych	1a Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną
	2b $\geq 1$ badanie z randomizacją
	2a $\geq 1$ poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją
	2b $\geq 1$ poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe
	3 Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne
	4 Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków.
Kategoria rekomendacji	1 Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o wysokiej jakości dowody naukowe
	2A Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	2B Konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	3 Brak konsensus ekspertów NCCN, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych

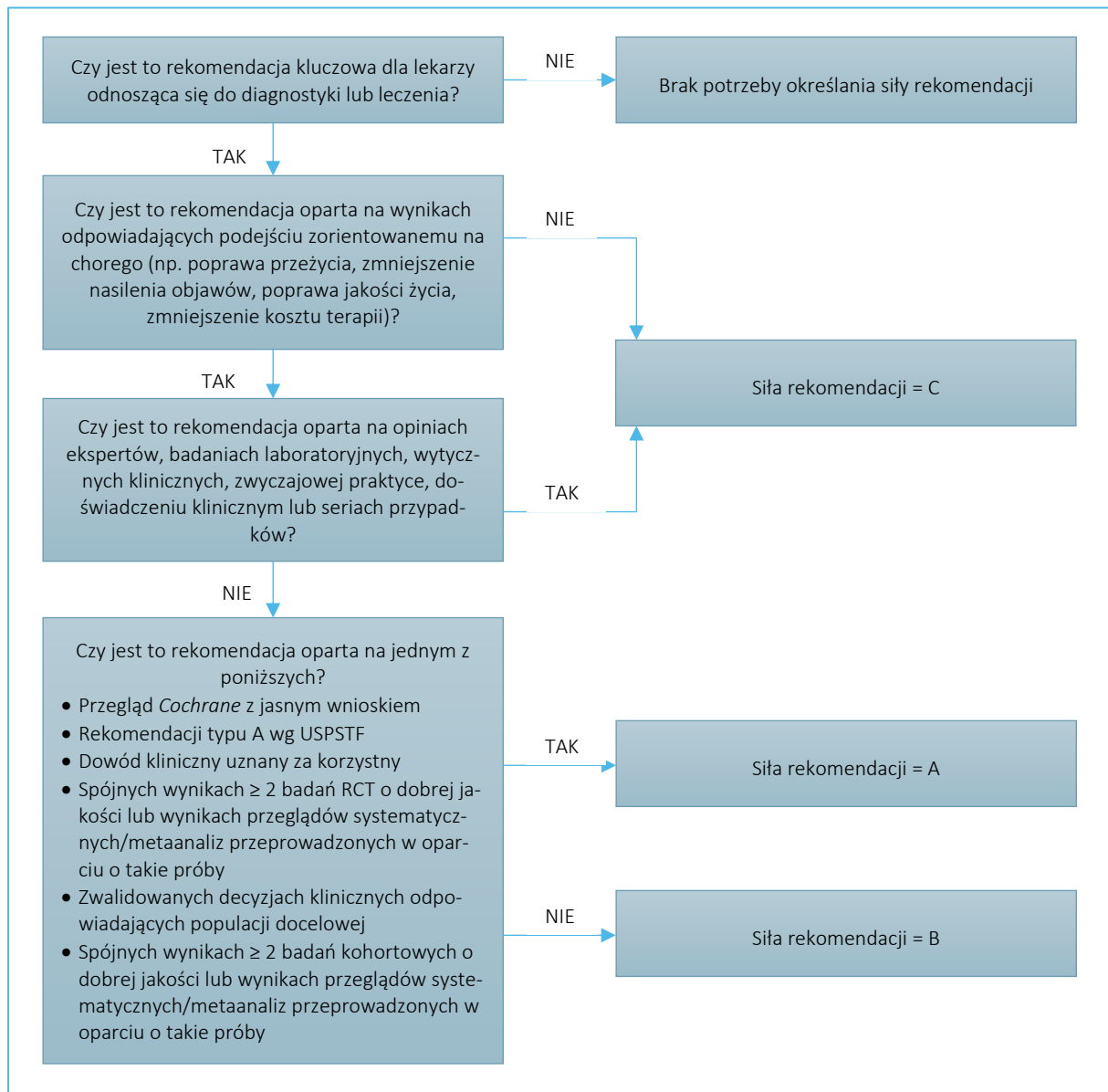
Tabela 43. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *European Society for Medical Oncology (ESMO 2021)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
<b>Poziom dowodów naukowych (LoE)</b>	
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności

Poziom/stopień	Szczegóły
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
<b>Stopień rekomendacji (SoR)</b>	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.



Wykres 1. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON 2021).



## 12.2 Opis komparatora – Imbruvica (ibrutynib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 24 kwietnia 2023 r. (*ChPL Imbruvica 2023*).

Tabela 44. Opis komparatora - Imbruvica (ibrutynib).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<u>IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/945/007 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/008 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.) <u>IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/945/009 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/0010 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.) <u>IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/945/011 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/005 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.) <u>IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/945/012 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.) EU/1/14/945/006 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.)
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:  Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019.  24 kwietnia 2023 r.

<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna</b></p> <p><b>Kod ATC</b></p> <p><b>Dostępne preparaty</b></p>	<p>Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych</p> <p>L01EL01</p> <p>IMBRUVICA 140 mg kapsułki twarde</p>
<p><b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b></p>	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Ibrutynib jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, 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. DLBCL, <i>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 ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie <i>in vivo</i> oraz migrację komórek i adhezję substratu <i>in vitro</i>.</p> <p><u>Limfocytoza</u></p> <p>U około 3/4 pacjentów z CLL leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano, po rozpoczęciu terapii, odwracalne zwiększenie liczby limfocytów (np. <math>\geq 50\%</math> zwiększenie od wartości początkowych i całkowitej liczby <math>&gt; 5000/\mu\text{l}</math>), często związane ze zmniejszeniem limfadenopatii. To działanie było także stwierdzane u około 1/3 pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL, leczonych produktem IMBRUVICA. Stwierdzano, że limfocytoza jest działaniem farmakodynamicznym i nie należy rozpatrywać jej jako progresji choroby przy nieobecności innych danych klinicznych. W obu typach choroby, limfocytoza zwykle występuje w pierwszym miesiącu stosowania produktu IMBRUVICA i zwykle ustępuje z czasem (mediana 8,0 tygodni u pacjentów z MCL i 14 tygodni u pacjentów z CLL). U niektórych pacjentów stwierdzano istotne zwiększenie liczby krążących limfocytów (np. <math>&gt; 400\ 000/\mu\text{l}</math>).</p> <p>Nie stwierdzano limfocytozy u pacjentów z WM leczonych produktem IMBRUVICA.</p> <p><u>Agregacja płytek <i>in vitro</i></u></p> <p>W badaniu <i>in vitro</i>, ibrutynib wykazywał hamowanie indukowanej kolagenem agregacji płytek. Ibrutynib nie wykazywał istotnego hamowania agregacji płytek z zastosowaniem innych agonistów agregacji płytek.</p> <p><u>Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologię serca</u></p> <p>Wpływ ibrutynibu na odstęp QTc oceniano u 20 zdrowych mężczyzn i kobiet w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu QT, z kontrolami placebo i pozytywną. Po podaniu dawki 1680 mg, większej niż dawka terapeutyczna, ibrutynib nie wydłużał odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie. Największy skok 2-stronnego 90% CI z punktu wyjścia dostosowanych średnich różnic między ibrutynibem, a placebo był mniejszy od 10 ms. W tym samym badaniu stwierdzono, zależne od stężenia, skrócenie odstępu QTc (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] przy <math>C_{\text{max}}</math> wynoszącym 719 ng/ml po podaniu dawki 1680 mg, większej od dawki terapeutycznej).</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie</u></p>

Ibrutynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym z medianą  $T_{max}$  wynoszącą od 1 do 2 godzin. Całkowita biodostępność na czczo ( $n = 8$ ) wynosiła 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) i zwiększała się dwukrotnie przy podawaniu z posiłkiem. Farmakokinetyka ibrutynibu nie różniła się istotnie u pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi komórek B. Ekspozycja na ibrutynib zwiększa się do dawki 840 mg. AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów otrzymujących dawkę 560 mg wyniosło (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe)  $953 \pm 705$  ng h/ml. Podawanie ibrutynibu na czczo skutkowało około 60% ekspozycją ( $AUC_{last}$ ) w porównaniu z warunkami zarówno 30 minut przed, 30 minut po posiłku lub 2 godzinach po bogatym w tłuszcze śniadaniu.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH. U zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni w porównaniu do przyjmowania samego ibrutynibu średnie geometryczne proporcje (90% CI) wyniosły odpowiednio 83% (68-102%), 92% (78-110%) i 38% (26-53%) dla  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{last}$  i  $C_{max}$ .

#### Dystrybucja

Odwracalne wiązanie ibrutynibu z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosiło 97,3% bez zależności od stężenia w zakresie od 50 do 1000 ng/ml. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{d,ss}/F$ ) wyniosła około 10 000 l.

#### Metabolizm

Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale CYP3A4 do dihydrodiolu, metabolitu, który ma o około 15 razy słabsze działanie hamujące BTK niż ibrutynib. Udział CYP2D6 w metabolizmie ibrutynibu jest minimalny.

Dlatego nie są konieczne środki ostrożności u pacjentów z różnymi genotypami CYP2D6.

#### Eliminacja

Pozorny klirens ( $CL/F$ ) wynosi około 1000 l/h. Okres półtrwania ibrutynibu wynosi od 4 do 13 godzin.

Po pojedynczym doustnym podaniu radioaktywnie znakowanego [ $^{14}C$ ]-ibrutynibu zdrowym osobom, około 90% promieniotwórczości zostało wydalone w ciągu 168 godzin, większość (80%) z kałem a < 10% z moczem. Niezmieniony ibrutynib stanowił około 1% radiologicznie znakowanych produktów wydalanych z kałem i 0% z moczem.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka populacyjna wykazała, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od wieku.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

##### *Płeć*

W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od płci.

##### *Rasa*

Nie ma wystarczających danych by ocenić możliwy wpływ rasy na farmakokinetykę ibrutynibu.

##### *Masa ciała*

	<p>W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że masa ciała (zakres: 41-146 kg; średnia [SD]: 83 [19 kg]) ma nieistotny wpływ na klirens ibrutynibu.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Ibrutynib ma niewielki klirens nerkowy; wydalanie metabolitów z moczem stanowi &lt; 10% dawki. Do chwili obecnej nie przeprowadzono badań u osób z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub dializowanych.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. Przeprowadzono badanie, w którym pacjenci bez raka z zaburzeniami czynności wątroby otrzymywali na czczo pojedynczą dawkę 140 mg produktu leczniczego. Wpływ zaburzeń czynności wątroby różnił się znacząco u poszczególnych osób, lecz stwierdzono zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (<math>AUC_{last}</math>) o średnio 2,7; 8,2 i 9,8 razy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi (n = 6, klasa A wg Child-Pugh), umiarkowanymi (n = 10, klasa B wg Child-Pugh) i ciężkimi (n = 8, klasa C wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Wolna frakcja ibrutynibu w osoczu także zwiększała się z nasileniem zaburzeń odpowiednio o: 3,0; 3,8 i 4,8% u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z 3,3% w dopasowanej grupie kontrolnej u zdrowych osób w tym badaniu. Odpowiadające zwiększenie ekspozycji (<math>AUC_{unbound, last}</math>) na niezwiązany ibrutynib szacuje się na 4,1-, 9,8-, 13-krotne u osób odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu</i></p> <p>Badania <i>in vitro</i> wykazały, że ibrutynib nie jest substratem P-gp ani innych istotnych białek transportujących, z wyjątkiem OCT2. Metabolit dihydrodiol i inne metabolity są substratami P-gp. Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i BCRP w warunkach <i>in vitro</i>.</p> <p>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).</p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL).</p>
Wskazanie	<p><b>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (B+R) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</b></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>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>CLL i WM</i></p> <p>Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.</p> <p>Podczas podawania produktu leczniczego IMBRUVICA w skojarzeniu z terapią anti-CD20, zaleca się podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA przed terapią anti-CD20, gdy jest podawana tego samego dnia.</p>

Dostosowanie dawki

Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutynib.

Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 140 mg raz na dobę lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia  $\geq 3$ , 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 zalecanej dawce zgodnie z poniższymi tabelami. Zalecane modyfikacje dawki dla zdarzeń niekardiologicznych przedstawiono poniżej.

Zdarzenia	Wystąpienie toksyczności	CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu
Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. lub 4. Neutropenia stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką Toksyczność hematologiczna stopnia 4.	Pierwsze*	wznović leczenie w dawce 420 mg na dobę
	Drugie	wznović leczenie w dawce 280 mg na dobę
	Trzecie	wznović leczenie w dawce 140 mg na dobę
	Czwarte	odstawić produkt IMBRUVICA

\* Podczas wznawiania leczenia należy ponownie rozpocząć je od tej samej lub mniejszej dawki w oparciu o ocenę korzyści i ryzyka. W przypadku ponownego wystąpienia toksyczności należy zmniejszyć dawkę dobową o 140 mg.

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń związanych z niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca opisano poniżej.

Zdarzenia	Wystąpienie toksyczności	CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu
Niewydolność serca stopnia 2.	Pierwsze	wznović leczenie w dawce 280 mg na dobę
	Drugie	wznović leczenie w dawce 140 mg na dobę
	Trzecie	odstawić produkt IMBRUVICA
Zaburzenia rytmu serca stopnia 3.	Pierwsze	wznović leczenie w dawce 280 mg na dobę†
	Drugie	odstawić produkt IMBRUVICA
Niewydolność serca stopnia 3. lub 4. Zaburzenia rytmu serca stopnia 4	Pierwsze	odstawić produkt IMBRUVICA

† Oceń bilans korzyści do ryzyka przed wznovieniem leczenia.

**Przeciwwskazania***Pominięcie dawki*

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 tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy*Osoby w podeszłym wieku*

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

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych produktu IMBRUVICA leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie i okresowo monitorować stężenie kreatyniny w surowicy. Produkt leczniczy IMBRUVICA można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) tylko gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i należy dokładnie obserwować pacjentów, w celu wykrycia objawów toksyczności. Brak danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutynib. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 280 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 140 mg na dobę. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA i w razie potrzeby, zastosować się do wytycznych modyfikacji dawki. Nie zaleca się podawania produktu IMBRUVICA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

*Ciężkie choroby serca*

Do badań klinicznych produktu IMBRUVICA nie włączano pacjentów z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego.

*Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejfrutowym lub gorzkimi pomarańczami.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Zdarzenia związane z krwawieniem

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne, takie jak uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiomocz.

Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem IMBRUVICA.

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi (leki przeciwplatekcyjne) jednocześnie z produktem IMBRUVICA zwiększa ryzyko poważnych krwawień.

Większe ryzyko poważnych krwawień obserwowano w przypadku leków przeciwzakrzepowych, niż w przypadku leków przeciwplatekcyjnych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego lub przeciwplatekcyjnego podczas jednoczesnego stosowania z produktem IMBRUVICA. Należy obserwować objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E.

Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym, w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.

Mechanizm zdarzeń krwotocznych nie został w pełni poznany. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.

#### Leukostaza

Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA. Duża liczba krążących limfocytów (> 400 000/ $\mu$ l) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu IMBRUVICA. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające, obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne.

#### Pęknięcie śledziony

Zgłaszano przypadki pęknięcia śledziony po przerwaniu terapii produktem leczniczym IMBRUVICA. Stan choroby i wielkość śledziony należy dokładnie monitorować (np. badaniem klinicznym, USG), gdy terapia produktem leczniczym IMBRUVICA zostanie przerwana lub zakończona. Pacjenci, u których wystąpią bóle lewego górnego odcinka jamy brzusznej lub barku powinni zostać zbadani i należy rozważyć możliwość pęknięcia śledziony.

#### Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano zakażenia (w tym posocznicę, posocznicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, neutropenii i zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwniektoryjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę, wg. standardów postępowania.

Po zastosowaniu ibrutynibu zgłaszano przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym zakażeń *Aspergillus*, *Cryptococcus* i *Pneumocystis jirovecii*. Zgłoszone przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych wiązały się ze skutkami śmiertelnymi.

Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutynibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej. W diagnozie różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub



podmiotowymi, lub nasileniem istniejących. W razie podejrzewania PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie, do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA występowały przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu E, które może mieć przebieg przewlekły.

#### Cytopenie

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano, związane z leczeniem, cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.

#### Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne, wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu IMBRUVICA i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc. Jeśli objawy będą utrzymywać się należy ocenić ryzyko i korzyści terapii produktem IMBRUVICA i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

#### Niemiarowość rytmu serca i niewydolność serca

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i przypadki tachyarytmii komorowej oraz niewydolności serca. Przypadki migotania i trzepotania przedsionków zgłaszano szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie. Należy okresowo badać wszystkich pacjentów, w celu wykrycia objawów sercowych, w tym niemiarowości rytmu i niewydolności serca. Pacjentów, u których wystąpią objawy niemiarowości lub duszność po raz pierwszy oraz zawroty głowy i omdlenia, należy zdiagnozować klinicznie i w razie potrzeby, wykonać elektrokardiogram (EKG).

U pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe tachyarytmii komorowej, należy czasowo odstawić produkt leczniczy IMBRUVICA i dokonać dokładnej oceny klinicznej korzyści do ryzyka przed ewentualnym wznowieniem leczenia.

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków, wymagających leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu IMBRUVICA. U pacjentów, u których wystąpi migotanie przedsionków podczas terapii produktem IMBRUVICA, należy dokonać szczegółowej oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem oraz gdy nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia do produktu IMBRUVICA, należy rozważyć dokładnie kontrolowane leczenie przeciwzakrzepowe.

Pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca podczas stosowania produktu leczniczego IMBRUVICA. W niektórych z tych przypadków niewydolność serca ustąpiła lub uległa poprawie po odstawieniu produktu leczniczego IMBRUVICA lub zmniejszeniu dawki.

#### Incydenty naczyniowo-mózgowe

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA zgłaszano występowanie incydentów naczyniowomózgowych, przemijających napadów niedokrwienych mózgu i udaru niedokrwienego, w tym także zakończonych zgonem, z jednoczesnym migotaniem przedsionków i (lub) nadciśnieniem tętniczym oraz bez nich. Wśród przypadków ze zgłoszonym opóźnieniem, od czasu rozpoczęcia leczenia produktem IMBRUVICA do wystąpienia

niedokrwiennych zmian naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym upływało kilka miesięcy (ponad 1 miesiąc w 78% i ponad 6 miesięcy w 44% przypadków), co podkreśla konieczność regularnego kontrolowania stanu pacjentów.

#### Zespół rozpadu guza

Podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza. Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.

#### Rak skóry niebędący czerniakiem

Raki skóry niebędące czerniakiem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.

#### Nadciśnienie

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA stwierdzano nadciśnienie tętnicze. Należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA i jeśli zajdzie taka potrzeba, włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe w trakcie terapii produktem IMBRUVICA.

#### Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH)

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA zgłaszano przypadki HLH (w tym przypadki śmiertelne). Limfohistiocytoza hemofagocytarna jest zagrażającym życiu zespołem patologicznej aktywacji immunologicznej, charakteryzującym się objawami klinicznymi i objawami skrajnego uogólnionego stanu zapalnego. Limfohistiocytoza hemofagocytarna charakteryzuje się gorączką, hepatosplenomegalią, hipertriglicerydemią, wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy i cytopenią. Pacjenci powinni być informowani o objawach HLH. Pacjenci, u których występują wczesne objawy patologicznej aktywacji immunologicznej, powinni być natychmiast poddani ocenie klinicznej i należy rozważyć rozpoznanie HLH.

#### Interakcje lekowe

Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem leczniczym IMBRUVICA może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutinib, a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt IMBRUVICA, a tym samym do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe, jednoczesnego stosowania produktu IMBRUVICA z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA, jeśli musi być zastosowany inhibitor CYP3A4. W przypadku konieczności stosowania induktora CYP3A4, należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu IMBRUVICA.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji**

Każda tabletką powlekana zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i jest zasadniczo wolna od sodu.

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

### 12.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Imbruvica jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych z rozpoznaniem CLL w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 12.6.).

Tabela 45. Obecny sposób finansowania komparatora – ibrutynib (MZ 20/06/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powl., 140 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	10908,00	11453,40	8164,80	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg	90 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	23328,00	24494,40	24494,40	B.79.	bezpłatny	0
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powl., 280 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy	21816,00	22906,80	16329,60	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			tyrozynowej Brutona- ibrutynib						
<i>Ibrutinibum</i>	Imbruvica, tabl. powł., 420 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	32724,00	34360,20	24494,40	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

## 12.3 Opis komparatora – Venclyxto (wenetoklaks)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Venclyxto z dnia 28 lutego 2023 r. (*ChPL Venclyxto 2023*).

Tabela 46. Opis komparatora - Venclyxto (wenetoklaks).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 tabletek) EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tabletek) EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 tabletek) EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tabletek) EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 tabletek) EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tabletek) EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tabletek)
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 września 2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	28 lutego 2023 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnowotworowe
	Kod ATC	L01XX52
	Dostępne preparaty	Venclyxto 10 mg tabletki powlekane Venclyxto 50 mg tabletki powlekane Venclyxto 100 mg tabletki powlekane

### Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

#### Mechanizm działania

Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. *mitochondrial outer membrane permeabilization*, MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### Elektrofizjologia serca

Wpływ wielokrotnych dawek wenetoklaksu do 1200 mg raz na dobę na odstęp QTc oceniano w otwartym badaniu z jednym ramieniem u 176 pacjentów. Wenetoklaks nie miał wpływu na odstęp QTc i nie było związku między ekspozycją na wenetoklaks i zmianą w odstępie QTc.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

##### Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu doustnym maksymalne stężenie wenetoklaksu w osoczu osiągnięto 5-8 godzin po podaniu dawki. Wartość AUC wenetoklaksu w stanie stacjonarnym zwiększała się proporcjonalnie w zakresie dawki 150-800 mg. W warunkach spożywania posiłków o małej zawartości tłuszczu, średnia ( $\pm$  odchylenie standardowe) wartość  $C_{max}$  wenetoklaksu w stanie stacjonarnym wynosiła  $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ , a  $AUC_{24}$   $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , gdy stosowano dawkę 400 mg raz na dobę.

##### Wpływ pokarmu

Podanie z posiłkiem o małej zawartości tłuszczu zwiększyło ekspozycję na wenetoklaks około 3,4-krotnie, a podanie z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyło ekspozycję na wenetoklaks od 5,1 do 5,3-krotnie w porównaniu do podawania na czczo. Zaleca się podawanie wenetoklaksu podczas posiłku.

##### Dystrybucja

Wenetoklaks w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza ludzkiego, a niezwiązana frakcja w osoczu stanowi  $< 0,01\%$  w zakresie stężeń 1-30  $\mu\text{M}$  (0,87-26  $\mu\text{g/ml}$ ). Stosunek stężeń we krwi do stężeń w osoczu wynosił średnio 0,57. Pozorna objętość dystrybucji ( $V_{d_{ss}}/F$ ) wenetoklaksu oceniana w populacji pacjentów wynosiła od 256 do 321 l.

##### Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że wenetoklaks jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. M27 zidentyfikowano jako główny metabolit w osoczu o działaniu hamującym Bcl-2, które *in vitro* jest co najmniej 58-krotnie mniejsze niż wenetoklaksu.

##### Badania interakcji in vitro

*Podawanie w skojarzeniu z substratami CYP i UGT*

Badania *in vitro* wskazały, że wenetoklaks w istotnych klinicznie stężeniach nie jest inhibitorem lub induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4. Wenetoklaks jest słabym inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 i UGT1A1 *in vitro*, ale nie przewiduje się, aby powodował istotne klinicznie hamowanie. Wenetoklaks nie jest inhibitorem UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7.

#### Podawanie w skojarzeniu z substratami/inhibitorami nośników

Wenetoklaks jest substratem P-gp i BCRP oraz inhibitorem P-gp i BCRP i słabym inhibitorem OATP1B1 *in vitro*. Nie oczekuje się, aby wenetoklaks w istotnych klinicznie stężeniach hamował OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 lub MATE2K.

#### Eliminacja

Zgodnie z oceną populacyjną okres półtrwania wenetoklaksu w końcowej fazie eliminacji wynosił w przybliżeniu 26 godzin. Wenetoklaks wykazuje minimalną kumulację ze współczynnikiem kumulacji 1,30-1,44. Po pojedynczym podaniu doustnym 200 mg wenetoklaksu znakowanego <sup>14</sup>C zdrowym osobom, > 99,9% dawki odzyskano z kału, a < 0,1% dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 9 dni. Wenetoklaks w postaci niezmienionej wydany z kałem stanowił 20,8% podanej dawki radioaktywnej. Farmakokinetyka wenetoklaksu nie ulega zmianie w czasie.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z populacyjną analizą farmakokinetyczną, którą objęto 219 osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl  $\geq$ 60 i <90 ml/min), 86 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl  $\geq$  30 i < 60 ml/min) oraz 217 osób z prawidłową czynnością nerek (CrCl  $\geq$  90 ml/min), ekspozycja na wenetoklaks u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek była podobna do stwierdzonej u osób z prawidłową czynnością nerek. Nie badano farmakokinetyki wenetoklaksu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) lub u pacjentów dializowanych.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Zgodnie z populacyjną analizą farmakokinetyczną, którą objęto 74 osoby z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 7 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz 442 osoby z prawidłową czynnością wątroby, ekspozycja na wenetoklaks była podobna u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób z prawidłową czynnością wątroby. Łagodne zaburzenia czynności wątroby zdefiniowano jako prawidłowe stężenie całkowitej bilirubiny i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > górnej granicy normy (GGN) lub stężenie całkowitej bilirubiny > 1,0 do 1,5 x GGN, umiarkowane zaburzenia czynności wątroby jako stężenie całkowitej bilirubiny > 1,5 do 3,0 x GGN i ciężkie zaburzenia czynności wątroby jako stężenie całkowitej bilirubiny > 3,0 x GGN.

W badaniu stosowania w zaburzeniach czynności wątroby, po podaniu pojedynczej dawki 50 mg wenetoklaksu wartości  $C_{max}$  i AUC wenetoklaksu u osób z łagodnymi (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha; n = 6) lub umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha; n = 6) zaburzeniami czynności wątroby były podobne do wartości u osób z prawidłową czynnością wątroby. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha; n = 5), średnia wartość  $C_{max}$  wenetoklaksu była zbliżona do średniej u osób z prawidłową czynnością wątroby, ale  $AUC_{inf}$  wenetoklaksu był średnio 2,7-krotnie wyższy (zakres: bez zmian do 5-krotnie wyższy) niż  $AUC_{inf}$  wenetoklaksu u osób z prawidłową czynnością wątroby.

##### Wpływ wieku, płci i masy ciała

Zgodnie z populacyjnymi analizami farmakokinetycznymi wiek, płeć i masa ciała nie mają wpływu na klirens wenetoklaksu.

## Wskazanie

Produkt Venclxyto w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL).

Produkt Venclxyto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Produkt Venclxyto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:

- u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją *TP53*, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub
- u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji *TP53*, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Produkt Venclxyto w skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (OBS, ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.

Dawkowanie*Schemat miareczkowania dawki*

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 tabeli poniżej.

Tabela 47. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu.

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

## Dawkowanie i sposób podawania

5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki ma na celu stopniowe zmniejszanie masy guza (ang. *debulking*) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*)

Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem

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.



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.

Należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu (patrz tabela powyżej) w 22. dniu pierwszego cyklu i kontynuować do 28. dnia drugiego cyklu łącznie.

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.

*Dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem po zakończeniu miareczkowania dawki*

Zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę.

Należy rozpocząć podawanie rytuksymabu, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania dawki i przyjmował wenetoklaks w zalecanej dawce dobowej 400 mg przez 7 dni.

Wenetoklaks jest przyjmowany przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu.

*Dawka wenetoklaksu podawanego w monoterapii po zakończeniu miareczkowania dawki*

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.

*Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza (TLS)*

Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w początkowej, trwającej 5 tygodni fazie miareczkowania dawki. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki.

Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, w tym współistniejących chorób. U pacjentów z dużą masą guza [np. węzeł chłonny o średnicy  $\geq 5$  cm lub zwiększona bezwzględna liczba limfocytów,  $ALC \geq 25 \times 10^9/l$  (ang. *absolute lymphocyte count*)], ryzyko TLS jest większe w momencie rozpoczęcia leczenia wenetoklaksem. Zaburzenia czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCl)  $< 80$  ml/min] dodatkowo zwiększają ryzyko. Ryzyko może się zmniejszać wraz ze zmniejszaniem się masy guza podczas leczenia wenetoklaksem.

Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem, u wszystkich pacjentów należy dokonać oceny masy guza, w tym badań obrazowych (np. tomografia komputerowa). Należy wykonać badania biochemiczne krwi (potas, kwas moczowy, fosfor, wapń i kreatynina) i dokonać korekty występujących już nieprawidłowości. Należy zastosować wymienione poniżej działania profilaktyczne. Działania należy zintensyfikować, gdy zwiększa się ogólne ryzyko.

*Modyfikacja dawki do stosowania z inhibitorami CYP3A*

Jednoczesne stosowanie wenetoklaksu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zwiększa ekspozycję na wenetoklaks (np.  $C_{max}$  i AUC) i może zwiększać ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczęcia leczenia i w fazie miareczkowania dawki oraz innych działań toksycznych.

U pacjentów z PBL jednoczesne stosowanie wenetoklaksu z silnymi inhibitorami CYP3A jest przeciwwskazane w momencie rozpoczęcia leczenia i w trakcie fazy miareczkowania dawki.

U wszystkich pacjentów, jeśli konieczne jest stosowanie inhibitora CYP3A, należy postępować zgodnie z przedstawionymi w Tabeli 7 zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku wystąpienia interakcji między lekami. Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich

objawy przedmiotowe toksyczności i może być konieczne dalsze dostosowanie dawki. Podawanie wenetoklaksu w dawce, jaką stosowano przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A, należy wznowić 2 do 3 dni po zaprzestaniu stosowania inhibitora.

Tabela 48. Postępowanie w przypadku możliwych interakcji wenetoklaksu z inhibitorami CYP3A.

Inhibitory	Faza	PBL
Silny inhibitor CYP3A	Rozpoczynanie leczenia oraz faza miareczkowania dawki	Przeciwwskazane
	Stała dawka dobową (po fazie miareczkowania dawki)	Zmniejszyć dawkę wenetoklaksu do 100 mg lub mniej (lub o co najmniej 75%, jeśli została już zmodyfikowana z innych przyczyn)
Umiarkowany inhibitor CYP3A <sup>a</sup>	Wszystkie	Zmniejszyć dawkę wenetoklaksu o co najmniej 50%

a - U pacjentów z PBL należy unikać jednoczesnego stosowania wenetoklaksu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A w momencie rozpoczęcia leczenia i w trakcie fazy miareczkowania dawki. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków lub zmniejszenie dawki wenetoklaksu w sposób opisany w tej tabeli..

#### Pominięcie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki wenetoklaksu, jeśli od czasu, w którym jest zwykle przyjmowana upłynęło mniej niż 8 godzin, pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej tego samego dnia. Jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i wznowić przyjmowanie leku następnego dnia zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Jeśli po przyjęciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, tego dnia nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $CrCl \geq 30$  ml/min i  $< 90$  ml/min). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $CrCl < 80$  ml/min) może być konieczna bardziej intensywna profilaktyka i monitorowanie w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia TLS podczas rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki (patrz powyżej). Nie określono bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CrCl < 30$  ml/min) lub pacjentów dializowanych, ani nie ustalono dawki zalecanej u tych pacjentów. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wenetoklaks należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności z powodu zwiększonego ryzyka TLS.

**Przeciwwskazania***Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy dokładnie obserwować pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności podczas rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki o co najmniej 50% przez cały okres leczenia. Należy starannie obserwować tych pacjentów czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wenetoklaksu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Venclxyto 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.

W trakcie fazy miareczkowania dawki, wenetoklaks należy przyjmować rano, aby ułatwić wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych.

Podczas leczenia wenetoklaksem należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilskich (gorzkich) i karamboli (oskoman pospolity) oraz ich przetworów.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- U pacjentów z PBL, jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki
- U wszystkich pacjentów, jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny.

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza, w tym przypadki zgonów, występował u pacjentów z PBL z dużą masą guza, gdy leczono ich wenetoklaksem.

Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję masy guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w początkowej, trwającej 5 tygodni fazy miareczkowania dawki. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki.

Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, w tym współistniejących chorób. U pacjentów z dużą masą guza [np. węzeł chłonny o średnicy  $\geq 5$  cm lub zwiększona bezwzględna liczba limfocytów,  $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ ] ryzyko TLS jest większe w momencie rozpoczynania leczenia wenetoklaksem. Zaburzenie czynności nerek ( $CrCl < 80$  ml/min) dodatkowo zwiększa to ryzyko. Należy ocenić, czy u pacjentów nie występuje ryzyko i zastosować odpowiednią profilaktykę TLS, w tym nawodnienie i leki przeciw hiperurykemii. Należy wykonywać badania biochemiczne krwi i w przypadku nieprawidłowości natychmiast zastosować odpowiednie postępowanie. Jeśli to konieczne należy przerwać podawanie leku. W przypadku zwiększania się ogólnego ryzyka należy zastosować bardziej intensywne postępowanie (nawadnianie dożylne, częste badania kontrolne, hospitalizacja). Należy postępować zgodnie z instrukcjami dotyczącymi dawkowania (opisanymi powyżej).

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Jednoczesne stosowanie tego produktu leczniczego z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zwiększa ekspozycję na wenetoklaks i może zwiększać ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki. Również inhibitory P-gp lub BCRP mogą zwiększać ekspozycję na wenetoklaks.

#### Neutropenia i zakażenia

U pacjentów leczonych wenetoklaksem w badaniach stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem oraz w badaniach stosowania w monoterapii była zgłaszana neutropenia stopnia 3. lub 4. Przez cały okres leczenia należy wykonywać badania morfologiczne krwi. Zaleca się czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią.

Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu. Wymagane jest monitorowanie wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia. W przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast zastosować leczenie, w tym leki przeciwdrobnoustrojowe czasową przerwę w dawkowaniu leku lub zmniejszenie dawki oraz zastosowanie czynnika wzrostu granulocytów (np. G-CSF) stosownie do przypadku.

#### Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności immunizacji żywymi atenuowanymi szczepionkami podczas leczenia i po leczeniu wenetoklaksem. Żywych szczepionek nie należy podawać podczas leczenia i po jego zakończeniu aż do czasu odbudowy komórek B.

#### Induktory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu induktorów CYP3A4 może doprowadzić do zmniejszenia ekspozycji na wenetoklaks i w konsekwencji ryzyka braku skuteczności. Należy unikać stosowania wenetoklaksu jednocześnie z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas przyjmowania wenetoklaksu stosować wysoce skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

Leczenie wenetoklaksem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. U pacjentów leczonych wenetoklaksem może pojawić się zespół rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS). 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, wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych i interakcji z lekami.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji**

### 12.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Venclyxto jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych z rozpoznaniem CLL w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 12.6.).

Tabela 49. Obecny sposób finansowania komparatora – wenetoklaks (MZ 20/06/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 10 mg	14 szt.	1186.0, Venetoclax	258,26	271,17	271,17	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	112 szt.	1186.0, Venetoclax	20660,83	21693,87	21693,87	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	14 szt.	1186.0, Venetoclax	2582,60	2711,73	2711,73	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	7 szt.	1186.0, Venetoclax	1291,30	1355,87	1355,87	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 50 mg	7 szt.	1186.0, Venetoclax	645,66	677,94	677,93	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0

## 12.4 Opis komparatora – MabThera (rytuksymab)

Obecnie w warunkach polskich w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące produkty lecznicze zawierające rytuksymab: MabThera, Ruxienxe oraz Riximyo. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego MabThera z dnia 22 marca 2023 r. (*ChPL MabThera 2023*).

Tabela 50. Opis komparatora - MabThera (rytuksymab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/98/067/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	22 marca 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC		L01X C02
Dostępne preparaty		MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteina, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarnicznych (NHL) z komórek B. 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.

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 przeciwciała (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczął się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu MabThera. U pacjentów z GPA lub MPA, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do < 10 komórek/ $\mu$ l po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B >10 komórek/ $\mu$ l w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

##### Przewlekła białaczka limfocytowa

Produkt MabThera podawano w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w pierwszym cyklu terapii, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w kolejnych 5 cyklach, w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem u chorych na PBL. Średnie C<sub>max</sub> (N=15) wynosiło 408  $\mu$ g/ml (zakres: 97-764  $\mu$ g/ml) po piątym podaniu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup>, a mediana czasu połowicznej eliminacji wynosiła 32 dni (zakres: 14 do 62 dni).

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

##### Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

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.

#### **Wskazanie**

**Dawkowanie i sposób podawania**

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 (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku  $\geq 6$  miesięcy do  $< 18$  lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. *Burkitt lymphoma*, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. *mature B-cell acute leukaemia*, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. *Burkitt-like lymphoma*, BLL).

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL 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.

Reumatoidalne zapalenie stawów

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).

Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*, MPA).

Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od  $\geq 2$  do  $< 18$  lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.

Pęcherzyca zwykła

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Premedykacja i leki profilaktyczne

Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

W przypadku dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

U pacjentów z PBL 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 PBL, u których liczba limfocytów wynosi  $> 25 \times 10^9/L$  powinni



otrzytać dożylnie 100mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu MabThera, aby zmniejszyć szybkość rozwoju i nasilenie ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania cytokin

#### Dzieci i młodzież

Po zakończeniu dożylnego podawania metyloprednizolonu pacjenci powinni doustnie otrzymywać prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę (nie należy stosować dawki większej niż 60 mg/dobę), a następnie należy zmniejszyć tę dawkę tak szybko, jak to możliwe z uwzględnieniem potrzeb klinicznych.

#### Dawkowanie

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej).

#### Zmiana dawkowania w trakcie leczenia

Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami.

#### Przewlekła białaczka limfocytowa

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku > 65 lat).

#### Metoda podania

Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.

Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami niezłazycznymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.

Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.

<b>Przeciwwskazania</b>	<p><u>Pierwsze podanie</u></p> <p>Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.</p>
	<p><u>Kolejne podania</u></p> <p>Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową wlewu dożylnego 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min. do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne, ciężkie zakażenia. Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p>
	<p><u>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.</p> <p>W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.</p> <p>Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem MabThera.</p> <p>W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.</p>
	<p><u>Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa</u></p> <p><i>Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku</i></p> <p>Stosowanie produktu MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.</p> <p>Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu.</p>

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy.

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako, że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) krążących komórek nowotworowych, tak jak pacjenci z CLL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylniej. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi  $>25 \times 10^9/l$ .

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem MabThera (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów). Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej, niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie podawania produktu MabThera należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem produktu MabThera.

#### *Zaburzenia ze strony serca*

U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotania, migotania przedsionków, objawy niewydolności krążenia i (lub) zawału serca. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię.

#### *Toksyczność hematologiczna*

Pomimo, że produkt MabThera stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi  $<1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczba płytek wynosi  $<75 \times 10^9/l$ , ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Produkt MabThera stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii produktem MabThera należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilów i płytek krwi.

#### *Zakażenia*

Podczas terapii produktem MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem. Produkt MabThera nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne).

Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów z zasadniczymi schorzeniami, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji.

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu produktu MabThera do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL. Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

#### *Immunizacja*

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu dorośli pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy

stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*) (4% w porównaniu do 76% biorąc pod uwagę > 2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem MabThera.

#### *Reakcje skórne*

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem MabThera, leczenie produktem MabThera powinno być na stałe przerwane.

#### *Dzieci i młodzież*

Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 2,3 mmol (lub 52,6 mg) sodu w fiolce 10 ml oraz 11,5 mmol (lub 263,2 mg) sodu w fiolce 50 ml, co stanowi 2,6% (dla fiolki 10 ml) i 13,2% (dla fiolki 50 ml) zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

#### **Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

### 12.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy MabThera oraz inne produkty zawierające rytuksymab są finansowane ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (załącznik C.51 do MZ 20/06/2023).

Tabela 51. Obecny sposób finansowania komparatora – rytuksymab (MZ 20/06/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	2199,64	2309,62	1087,51	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	5500,55	5775,58	2718,77	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	1035,72	1087,51	1087,51	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2589,30	2718,77	2718,77	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	476,28	500,09	500,09	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2381,40	2500,47	2500,47	<3>C.51.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

<i>Substancja czynna</i>	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg								

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

## 12.5 Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Tabela 52. Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (MZ 20/06/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Leki dostępne w ramach programu lekowego</i>									
Acalabrutynibum	Calquence, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - akalabrutynib	24840,00	26082,00	26082,00	B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutinib	10908,00	11453,40	8164,80	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg	90 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutinib	23328,00	24494,40	24494,40	B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, tabl. powł., 280 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutinib	21816,00	22906,80	16329,60	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, tabl. powł., 420 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutinib	32724,00	34360,20	24494,40	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 40 ml	1148.0, Obinutuzumab	11502,00	12077,10	12077,10	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 10 mg	14 szt.	1186.0, Venetoclax	258,26	271,17	271,17	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	112 szt.	1186.0, Venetoclax	20660,83	21693,87	21693,87	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	14 szt.	1186.0, Venetoclax	2582,60	2711,73	2711,73	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	7 szt.	1186.0, Venetoclax	1291,30	1355,87	1355,87	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 50 mg	7 szt.	1186.0, Venetoclax	645,66	677,94	677,93	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
<i>Leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii</i>									
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	C.14.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1004,40	1054,62	1054,62	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal,	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1054,62	C.22.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml								
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	124,20	130,41	130,41	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	24,84	26,08	26,08	C.23.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	248,40	260,82	260,82	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 20 mg/ml								
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny	0
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1554,12	1631,83	1631,83	C.25.	bezpłatny	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1022.0, Idarubicinum	658,45	691,37	691,37	C.30.	bezpłatny	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1022.0, Idarubicinum	352,87	370,51	345,69	C.30.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny	0
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	1027.0, Mercaptopurinum	41,04	43,09	43,09	C.40.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	C.41.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml								
Methotrexatum	Metotrexat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	297,68	C.41.	bezpłatny	0
Pegaspargasum	Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. proszku	1033.0, Pegaspargasum	7203,06	7563,21	7563,21	C.48.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	2199,64	2309,62	1087,51	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	5500,55	5775,58	2718,77	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	1035,72	1087,51	1087,51	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2589,30	2718,77	2718,77	<3>C.51.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	476,28	500,09	500,09	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2381,40	2500,47	2500,47	<3>C.51.	bezpłatny	0
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	1100.0, Tioguaninum	401,76	421,85	421,85	C.56.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,79	26,03	26,03	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	123,93	130,13	130,13	C.61.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	1115.0, Bendamustyna	1566,00	1644,30	1644,30	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	1115.0, Bendamustyna	391,50	411,08	411,08	C.67.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	1115.0, Bendamustyna	2484,00	2608,20	1644,30	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	1115.0, Bendamustyna	621,00	652,05	411,08	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	1115.0, Bendamustyna	838,08	879,98	879,98	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	1115.0, Bendamustyna	209,52	220,00	220,00	C.67.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

## 12.6 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 53. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego chorym na przewlekłą białaczkę limfocytową udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami</u>:</p> <p><b>1) w I linii leczenia:</b></p> <p>a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanym statusem <i>IgHV</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>ibrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>albo</li> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii</i>;</li> </ul> <p>b) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i>,</li> <li>albo</li> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</i>;</li> </ul> <p><b>2) w II i kolejnych liniach leczenia:</b></p> <p>a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</i>,</li> <li>– <i>ibrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>wenetoklaks w monoterapii</i>;</li> </ul> <p>b) pacjentom bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p>	<p><b>1. Dawkowanie:</b></p> <p><b>1.1. <i>ibrutynib w monoterapii</i></b></p> <p>Zalecana dawka ibrutynibu wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.</p> <p><b>1.2. <i>akalabrutynib w monoterapii</i></b></p> <p>Zalecana dawka akalabrutynibu wynosi 100 mg podawana dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).</p> <p>Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.</p> <p><b>1.3. <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i></b></p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 1.</u>: zalecana dawka to 1000 mg, w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej:</p> <p>a) badanie na obecność antygenu CD20 (szczególnie przy stosowaniu terapii z przeciwciałami anti-CD20),</p> <p>b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>c) badanie na obecność delecji 17p (del17p) lub mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub statusu mutacji w genach <i>IgHV</i>, zgodnie z kryteriami włączenia do poszczególnych schematów leczenia. Ww. badania należy wykonać, o ile badanie uprzednio wykonane nie wykazało obecności ww. zaburzeń genetycznych,</p> <p>d) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem,</i></li> <li>– <i>ibrutynib w monoterapii,</i></li> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii.</i></li> </ul>	<p>zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6:</u> zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p><u>Chlorambucyl w cyklach 1-6:</u> zalecana dawka wynosi 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego cyklu.</p> <p><b>1.4. <i>wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</i></b></p> <p><u>Wenetoklaks:</u> Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 1 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> <p><u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Wenetoklaks podaje się w 22. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie kontynuuje się fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem</p>	<p>moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita, LDH),</p> <p>e) stężenie albumin i czas protrombinowy – w przypadku leczenia ibrutynibem lub akalabrutynibem,</p> <p>f) stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia – w przypadku leczenia <i>wenetoklaksem w monoterapii</i> lub <i>wenetoklaksem</i> w połączeniu z przeciwciałem anty-CD20,</p> <p>g) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,</p> <p>h) ocena masy guza z zastosowaniem badań obrazowych (USG j. brzusznej i RTG klatki piersiowej albo w przypadkach uzasadnionych klinicznie TK lub MRI – wybór rodzaju badań do decyzji lekarza),</p> <p>i) ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS;</p> <p>2) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBCAb);</p> <p>3) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby C (w tym na obecność przeciwciał anty-HCV);</p>
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności według WHO: 0-2;</li> <li>3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL));</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>8) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ol>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w I linii leczenia</b></p> <p><b>1.2.1. ibrutynib w monoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanego statusu <i>IgHV</i>.</li> </ol> <p><b>1.2.2. akalabrutynib w monoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanego statusu <i>IgHV</i>.</li> </ol> <p><b>1.2.3. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</li> <li>2) wyniki parametrów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) CrCl (klirens kreatyniny): &gt; 30ml/min oraz &lt; 70 ml/min lub</li> <li>b) liczba punktów wg skali CIRS &gt; 6;</li> </ol> </li> <li>3) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych;</li> <li>4) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</li> </ol> <p><b>1.2.4. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</li> <li>2) wyniki parametrów:</li> </ol>	<p>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 12. Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS, może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia 1. 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><u>Obinutuzumab w cyklu 1.:</u> zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6.:</u> zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p>	<p>4) EKG;</p> <p>5) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. ibrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w monoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy terapii, a następnie co najmniej 1 raz na 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> </ol> </li> <li>2) badania wykonywane co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej;</li> </ol> </li> <li>3) zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek,</li> <li>b) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków.</li> </ol> </li> </ol> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p><b>2.2. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</b></p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) CrCl (klirens kreatyniny): &gt; 30ml/min oraz &lt; 70 ml/min lub</p> <p>b) liczba punktów wg skali CIRS &gt; 6;</p> <p>3) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HbCAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HbCAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.</p>	<p><b>1.5. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</b></p> <p><u>Wenetoklaks</u>: Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 1 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> <p><u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</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 z 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>Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1. dniu 1. cyklu.</p>	<p>1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej, stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego.</p>
<p><b>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w II i kolejnych liniach leczenia</b></p> <p><b>1.3.1. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</b></p> <p>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</p> <p>2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</p>	<p><b>2.3. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</b></p> <p>1) badania wykonywane w trakcie leczenia obinutuzumabem i wenetoklaksem (cykle 1-6) – przed każdym podaniem obinutuzumabu:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej, stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego,</p> <p>c) stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (przed rozpoczęciem cykli 3-6);</p> <p>2) badania wykonywane w trakcie dostosowywania dawki wenetoklaksu (od 22. dnia cyklu 1., a następnie co 1 tydzień przez 5 tygodni):</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p>	<p><b>1.3.2. ibrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</b></p> <p>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</p> <p>2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</p>
<p><b>1.3.3. akalabrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53</b></p> <p>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</p> <p>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</p>	<p><b>1.3.3. akalabrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53</b></p> <p>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</p> <p>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</p>	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1.3.4. wenetoklaks w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem</b></p> <p>1) niepowodzenie po leczeniu ibrutynibem;</p> <p>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</p>	<p><b>Rytuksymab:</b> Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.</p>	<p>b) stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>3) badania wykonywane w cyklach 7-12:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem (przed rozpoczęciem każdego cyklu),</p> <p>b) stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej (przed rozpoczęciem cyklu 9 i 12).</p>
<p><b>1.3.5. akalabrutynib w monoterapii dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</b></p> <p>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</p> <p>2) spełnienie jednego z poniższych kryteriów:</p> <p>a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20,</p> <p>lub</p> <p>b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20),</p> <p>lub</p> <p>c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.</p>	<p><b>1.6. wenetoklaks w monoterapii</b></p> <p>Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 1 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> <p><b>Tydzień 1</b> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 2</b> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 3</b> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 4</b> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 5 i kolejne</b> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</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 z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu</p>	<p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p><b>2.4. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem lub wenetoklaks w monoterapii</b></p> <p>1) badania wykonywane przed pierwszym podaniem wenetoklaksu oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie</p>
<p><b>1.4.</b> Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>		
<p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 6 cykli;</li> <li>2) <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem</i> – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 12 cykli po 28 dni, przy czym przez 6 pierwszych cykli wenetoklaks podawany jest wraz z obinutuzumabem, natomiast przez kolejne 6 cykli (od 7 do 12 cyklu) wenetoklaks podawany jest w monoterapii;</li> <li>3) <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1. dniu 1. cyklu, przy czym rytuksymab stosowany jest przez 6 cykli.</li> </ol> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) – w przypadku terapii wenetoklaksem w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20;</li> <li>5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii – w przypadku terapii <i>wenetoklaksem w monoterapii</i> lub wenetoklaksem w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20;</li> <li>6) ciąża lub karmienie piersią;</li> </ol>	<p>przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększenia dawki.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi na dzień wydania decyzji Charakterystykami Produktu Leczniczego poszczególnych leków.</p>	<p>potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) badania wykonywane po okresie dostosowywania dawki wenetoklaksu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) co 1 miesiąc – morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</li> <li>b) co 3 miesiące – stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> </ol> </li> <li>3) jedynie w przypadku terapii <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem</i> – EKG wykonywane co 28 dni w okresie leczenia rytuksymabem.</li> </ol> <p><b>3. Ocena skuteczności leczenia</b></p> <p>Badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia powinny być przeprowadzane co 3 miesiące, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL) z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytozą (w przypadku leczenia ibrutynibem lub akalabrutynibem):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> </ol>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
7) rezygnacja pacjenta; 8) pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza. 1)		2) badania obrazowe: USG jamy brzusznej lub CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (potrzeba wykonania badań obrazowych i ich rodzaj - do decyzji lekarza w zależności od sytuacji klinicznej); 3) biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku przy potwierdzeniu całkowitej remisji lub w przypadku cytopenii o nieokreślonej przyczynie.
		<b>4. Monitorowanie programu</b> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

## 12.7 Wnioskowany program lekowy

Tabela 54. Wnioskowany program lekowy.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego chorym na przewlekłą białaczkę limfocytową udostępnia się <u>poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</u></p> <p><b>3) w I linii leczenia:</b></p> <p>a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanym statusem <i>IgHV</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>ibrutinib w monoterapii</i>,</li> <li>albo</li> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii</i>;</li> </ul> <p>b) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i>,</li> <li>albo</li> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</i>;</li> </ul> <p><b>4) w II i kolejnych liniach leczenia:</b></p> <p>a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</i>,</li> <li>– <i>ibrutinib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>wenetoklaks w monoterapii</i>;</li> </ul> <p>b) pacjentom bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</i>,</li> </ul>	<p><b>3. Dawkowanie:</b></p> <p><b>3.1. <i>ibrutinib w monoterapii</i></b></p> <p>Zalecana dawka ibrutinibu wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.</p> <p><b>3.2. <i>akalabrutynib w monoterapii</i></b></p> <p>Zalecana dawka akalabrutynibu wynosi 100 mg podawana dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).</p> <p>Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.</p> <p><b>3.3. <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i></b></p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 1.</u>: zalecana dawka to 1000 mg, w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i</p>	<p><b>5. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej:</p> <p>a) badanie na obecność antygenu CD20 (szczególnie przy stosowaniu terapii z przeciwciałami anti-CD20),</p> <p>b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>c) badanie na obecność delecji 17p (del17p) lub mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub statusu mutacji w genach <i>IgHV</i>, zgodnie z kryteriami włączenia do poszczególnych schematów leczenia. Ww. badania należy wykonać, o ile badanie uprzednio wykonane nie wykazało obecności ww. zaburzeń genetycznych,</p> <p>d) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita, LDH),</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>ibrutinib w monoterapii,</i></li> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii.</i></li> </ul>	<p>nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6:</u> zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p><u>Chlorambucyl w cyklach 1-6:</u> zalecana dawka wynosi 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego cyklu.</p> <p><b>3.4. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</b></p> <p><u>Wenetoklaks:</u> Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 1 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> <p><u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Wenetoklaks podaje się w 22. dniu pierwszego 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.</p>	<p>e) stężenie albumin i czas protrombinowy – w przypadku leczenia ibrutinibem lub akalabrutynibem,</p> <p>f) stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia – w przypadku leczenia <i>wenetoklaksem w monoterapii</i> lub <i>wenetoklaksem w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20,</i></p> <p>g) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,</p> <p>h) ocena masy guza z zastosowaniem badań obrazowych (USG j. brzusznej i RTG klatki piersiowej albo w przypadkach uzasadnionych klinicznie TK lub MRI – wybór rodzaju badań do decyzji lekarza),</p> <p>i) ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS;</p> <p>2) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HbCAb);</p> <p>3) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby C (w tym na obecność przeciwciał anti-HCV);</p> <p>4) EKG;</p>
<p><b>4. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>4.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności według WHO: 0-2;</li> <li>3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL));</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>8) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ol>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>4.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w I linii leczenia</b></p> <p><b>4.2.1. ibrutynib w monoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanego statusu <i>IgHV</i>.</li> </ol> <p><b>4.2.2. akalabrutynib w monoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanego statusu <i>IgHV</i>.</li> </ol> <p><b>4.2.3. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</li> <li>2) wyniki parametrów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) CrCl (klirens kreatyniny): &gt; 30ml/min oraz &lt; 70 ml/min lub</li> <li>b) liczba punktów wg skali CIRS &gt; 6;</li> </ol> </li> <li>3) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych;</li> <li>4) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</li> </ol> <p><b>4.2.4. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</li> <li>2) wyniki parametrów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) CrCl (klirens kreatyniny): &gt; 30ml/min oraz &lt; 70 ml/min</li> </ol> </li> </ol>	<p>400 mg na dobę. Dawkę 400 mg przyjmuje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 12. Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS, może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia 1. 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><u>Obinutuzumab w cyklu 1.:</u> zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6.:</u> zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p>	<p>5) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p><b>6. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>6.1. ibrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w monoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy terapii, a następnie co najmniej 1 raz na 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> </ol> </li> <li>2) badania wykonywane co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej;</li> </ol> </li> <li>3) zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek,</li> <li>b) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków.</li> </ol> </li> </ol> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p><b>6.2. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</li> </ol>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
lub b) liczba punktów wg skali CIRS > 6; 3) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HbCAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HbCAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.	<b>3.5. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</b> <u>Wenetoklaks:</u> Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 1 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: <u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce. Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS). Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z 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. Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1. dniu 1. cyklu.	a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej, stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego.
<b>4.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w II i kolejnych liniach leczenia</b> <b>4.3.1. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</b> 1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).	<b>6.3. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</b> 1) badania wykonywane w trakcie leczenia obinutuzumabem i wenetoklaksem (cykle 1-6) – przed każdym podaniem obinutuzumabu: a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej, stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, c) stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (przed rozpoczęciem cykli 3-6); 2) badania wykonywane w trakcie dostosowywania dawki wenetoklaksu (od 22. dnia cyklu 1., a następnie co 1 tydzień przez 5 tygodni): a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie	
<b>4.3.2. ibrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</b> 1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>4.3.4. wenetoklaks w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem</b></p> <p>1) niepowodzenie po leczeniu ibrutynibem;</p> <p>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</p>	<p><b>Rytuksymab:</b> Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.</p>	<p>potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>3) badania wykonywane w cyklach 7-12:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem (przed rozpoczęciem każdego cyklu),</p> <p>b) stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej (przed rozpoczęciem cyklu 9 i 12).</p>
<p><b>4.4.</b> Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>	<p><b>3.6. wenetoklaks w monoterapii</b></p> <p>Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 1 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>	<p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p>
<p><b>5. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p>	<p><b>Tydzień 1</b> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 2</b> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 3</b> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 4</b> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 5 i kolejne</b> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS). Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu</p>	<p><b>6.4. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem lub wenetoklaks w monoterapii</b></p> <p>1) badania wykonywane przed pierwszym podaniem wenetoklaksu oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia;</p>
<p><b>5. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>1) <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 6 cykli;</p> <p>2) <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem</i> – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 12 cykli po 28 dni, przy czym przez 6 pierwszych cykli wenetoklaks podawany jest wraz z obinutuzumabem, natomiast przez kolejne 6 cykli (od 7 do 12 cyklu) wenetoklaks podawany jest w monoterapii;</p> <p>3) <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1. dniu 1. cyklu, przy czym rytuksymab stosowany jest przez 6 cykli.</p>	<p><b>6. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</p>	

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>4) wystąpienie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) – w przypadku terapii wenetoklaksem w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20;</p> <p>5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii – w przypadku terapii <i>wenetoklaksem w monoterapii</i> lub wenetoklaksem w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20;</p> <p>6) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>7) rezygnacja pacjenta;</p> <p>8) pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.</p>	<p>przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększenia dawki.</p> <p><b>4. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi na dzień wydania decyzji Charakterystykami Produktu Leczniczego poszczególnych leków.</p>	<p>2) badania wykonywane po okresie dostosowywania dawki wenetoklaksu:</p> <p>a) co 1 miesiąc – morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) co 3 miesiące – stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>3) jedynie w przypadku terapii <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z łytkuksymabem</i> – EKG wykonywane co 28 dni w okresie leczenia łytkuksymabem.</p>
		<p><b>7. Ocena skuteczności leczenia</b></p> <p>Badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia powinny być przeprowadzane co 3 miesiące, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL) z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytozą (w przypadku leczenia ibrutynibem lub akalabrutynibem):</p> <p>1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>2) badania obrazowe: USG jamy brzusznej lub CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (potrzeba</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>wykonania badań obrazowych i ich rodzaj- do decyzji lekarza w zależności od sytuacji klinicznej);</p> <p>3) biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku przy potwierdzeniu całkowitej remisji lub w przypadku cytopenii o nieokreślonej przyczynie.</p> <p><b>8. Monitorowanie programu</b></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) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>2) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>



Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

## 12.8 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 białaczki limfatycznej (ICD-10 2019). .....	19
Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzone u chorych z rozpoznaniem CLL (Robak 2022). .....	21
Tabela 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL (Robak 2022). .....	24
Tabela 4. Hierarchia Döhnera (Döhner 2000, van Dyke 2016). .....	27
Tabela 5. Markery prognostyczne zalecane przez iwCLL (iwCLL 2018). .....	30
Tabela 6. Rekomendacje dotyczące wskazań do leczenia pacjentów z CLL (iwCLL 2018). .....	31
Tabela 7. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta (Robak 2022). .....	34
Tabela 8. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia (Robak 2022). .....	34
Tabela 9. Czynniki prognostyczne u chorych z CLL/SLL <sup>S</sup> (NCCN 3.2023). .....	35
Tabela 10. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2023). .....	38
Tabela 11. Liczba zachorowań, współczynnik surowy i standaryzowany zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 – opracowanie na podstawie danych KRN (Didkowska 2016). .....	39
Tabela 12. Liczba zgonów, współczynnik surowy i standaryzowany umieralności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013 – opracowanie na podstawie danych KRN (Didkowska 2016). .....	39
Tabela 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 leczonych różnymi substancjami na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 2014-I połowa 2020 r. według danych NFZ (AOTMiT AWA 294/2020). .....	40
Tabela 14. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 leczonych obinutuzumabem, ibrutynibem i wenetoklaksem (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem) w latach 2020-2022 r. według danych NFZ (JGP 2023, NFZ 19/2022/IV). .....	41
Tabela 15. Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące według danych NFZ (AOTMiT 005/2020, AOTMiT 073/2022). .....	41
Tabela 16. Wytyczne praktyki klinicznej dla II i kolejnych linii leczenia u pacjentów z CLL (NCCN 3.2023). .....	48
Tabela 17. Rekomendacje ESMO dotyczące leczenia nawrotowej CLL (ESMO 2021). .....	53
Tabela 18. Rekomendacje dotyczące leczenia odpornej lub nawrotowej CLL (GELLC 2020). .....	55
Tabela 19. Schematy leczenia finansowane w programie B.79. w II i kolejnych liniach leczenia. .....	59
Tabela 20. Główne założenia programu lekowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023) dotyczące pacjentów z oporną/nawrotową CLL. .....	60
Tabela 21. Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych rekomendowanych w II i kolejnych liniach leczenia CLL, refundowanych w ramach katalogu chemioterapii i refundacji aptecznej. .....	63
Tabela 22. Liczba przypadków CLL oraz zgonów z powodu CLL na świecie w latach 1990-2019 (Ou 2022). .....	65
Tabela 23. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności z powodu CLL standaryzowane do wieku na świecie w latach 1990-2019 (Ou 2022). .....	66

Tabela 24. Lata życia skorygowane niesprawnością dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową na świecie w latach 1990-2019 ( <i>Ou 2022</i> ). .....	66
Tabela 25. Lata życia skorygowane niesprawnością dla roku 2019 dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce ( <i>AOTMiT 4/2022</i> ). .....	67
Tabela 26. Utracone lata życia dla roku 2019 dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce ( <i>AOTMiT 4/2022</i> ). .....	67
Tabela 27. Liczba leczonych chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem liczby i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. ( <i>Gierczyński 2016</i> ). .....	68
Tabela 28. Wartość rozliczonych procedur u chorych z rozpoznaniem C91.1 ogółem w latach 2013-2015, z uwzględnieniem wartości procedur i odsetka chorych powyżej 65 r.ż. ( <i>Gierczyński 2016</i> ). .....	68
Tabela 29. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w latach 2013-2015 wg rodzajów świadczeń NFZ oraz wartość i odsetek rodzajów świadczeń rozliczonych przez NFZ ( <i>Gierczyński 2016</i> ). .....	68
Tabela 30. Liczba hospitalizowanych chorych oraz liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015 ( <i>Gierczyński 2016</i> ). .....	69
Tabela 31. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 i C91.1 ( <i>ZUS 2023</i> ). .....	69
Tabela 32. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C91 i C91.1 ( <i>ZUS 2023</i> ). .....	70
Tabela 33. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C91 i C91.1 ( <i>ZUS 2023</i> ). .....	71
Tabela 34. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznań ICD-10: C91 i C91.1 ( <i>ZUS 2023</i> ). .....	72
Tabela 35. Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib). .....	81
Tabela 36. Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A i lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego .....	85
Tabela 37. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji ( <i>MZ 20/06/2023</i> ). .....	89
Tabela 38. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib). .....	92
Tabela 39. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji. ....	104
Tabela 40. Kryteria PICOS. ....	106
Tabela 41. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej ( <i>PTOK 2020</i> ). .....	111
Tabela 42. Kategorie rekomendacji w wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 3.2023)</i> oraz wytycznych <i>Grupo Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC 2020)</i> . .....	111
Tabela 43. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>European Society for Medical Oncology (ESMO 2021)</i> . .....	111
Tabela 44. Opis komparatora - Imbruvica (ibrutynib). .....	114
Tabela 45. Obecny sposób finansowania komparatora – ibrutynib ( <i>MZ 20/06/2023</i> ). .....	123

---

Tabela 46. Opis komparatora - Venclyxto (wenetoklaks).....	125
Tabela 47. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu.....	128
Tabela 48. Postępowanie w przypadku możliwych interakcji interakcji wenetoklaksu z inhibitorami CYP3A. ....	130
Tabela 49. Obecny sposób finansowania komparatora – wenetoklaks (MZ 20/06/2023).....	133
Tabela 50. Opis komparatora - MabThera (rytuksymab). ....	134
Tabela 51. Obecny sposób finansowania komparatora – rytuksymab (MZ 20/06/2023). ....	142
Tabela 52. Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (MZ 20/06/2023). ....	144
Tabela 53. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/06/2023).....	154
Tabela 54. Wnioskowany program lekowy. ....	162

## Spis Wykresów

Wykres 1. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (*HOVON 2021*).

..... 113

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 005/2020** Calquence® (akalabrutynib) we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 005/2020. Data ukończenia: 19.02.2021  
Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RA-PORTY/2020\\_005.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RA-PORTY/2020_005.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- AOTMiT 073/2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.34.2022. Data ukończenia: 20.10.2022 r.  
Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP_REOPTR.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 2023** AOTMiT, Centrum Naukowe GBD  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.aotm.gov.pl/projekty-aotmit/gbd/>
- AOTMiT 35/2021** Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- AOTMiT 4/2022** Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii. Opracowanie analityczne  
Dostęp on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RA-PORTY/2022/Copiktra\\_4\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RA-PORTY/2022/Copiktra_4_2022_BIP.pdf)
- AOTMiT AWA 294/2020** Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.49.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1). Data ukończenia: 27 stycznia 2021 r. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/294/AWA/294\\_OT.4331.49.2020\\_Venclxyto\\_PBL\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AWA/294_OT.4331.49.2020_Venclxyto_PBL_BIP.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.

- AOTMiT REK 143/2021** AOTMiT Zlecenie 143/2021. Rekomendacja nr 133/2021 z dnia 3 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”  
Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/143/REK/2021\\_12\\_03\\_BP\\_rekomendacja\\_nr\\_133\\_2021\\_Calquence\\_egz\\_do\\_wysylki\\_RTM\\_czarna\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/REK/2021_12_03_BP_rekomendacja_nr_133_2021_Calquence_egz_do_wysylki_RTM_czarna_REOPTR.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- AOTMiT SRP 143/2021** AOTMiT Zlecenie 143/2021. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1)”  
Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/143/SRP/U\\_53\\_317\\_29112021\\_s\\_133\\_Calquence\\_acalabrutinibum\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/SRP/U_53_317_29112021_s_133_Calquence_acalabrutinibum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG APPRAISAL PROCESS FREQUENTLY ASKED QUESTIONS. December 2018.
- AWMSG 2020** All Wales Medicines Strategy Group. Acalabrutinib (Calquence). Dostęp on-line po adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/acalabrutinib-calquence/>  
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- BIA Imbruvica 2022** Healthquest. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7794-73-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 26.04.2023 r.
- BSH 2022** Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, Parry H, Patten PEM, Riches JC, Hillmen P, Schuh AH. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022 Jun;197(5):544-557.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE INITIAL RECOMMENDATION. Drug: Acalabrutinib (CALQUENCE). October 29, 2020.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10210AcalabrutinibCLL%28previously%20untreated%29\\_inRec\\_pERC%20Chair%20Approved\\_REDACT\\_Post29Oct2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10210AcalabrutinibCLL%28previously%20untreated%29_inRec_pERC%20Chair%20Approved_REDACT_Post29Oct2020_final.pdf)
- CADTH 2020a** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. Drug: Acalabrutinib (CALQUENCE). November 17, 2020.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL\\_fnRec\\_REDACT\\_EC\\_Post17Nov2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnRec_REDACT_EC_Post17Nov2020_final.pdf)



- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Project Number: PC0211-000. Acalabrutinib. Indications: As monotherapy for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy. Last Updated: March 11, 2021  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10210AcalabrutinibCLL%28previously%20untreated%29\\_FnRec\\_pERC%20Chair%20Approved\\_REDACT\\_Post08Jan2021\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10210AcalabrutinibCLL%28previously%20untreated%29_FnRec_pERC%20Chair%20Approved_REDACT_Post08Jan2021_final.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- CADTH 2021a** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Provisional Funding Algorithm: Chronic Lymphocytic Leukemia, May 2021  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/PH0004-CLL-Provisional-Algorithm-final-may18-rev.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- Campo 2018** Campo E, Cymbalista F, Ghia P, Jäger U, Pospisilova S, Rosenquist R, Schuh A, Stilgenbauer S. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*. 2018; 103(12):1956-1968.
- Cheson 2020** Cheson BD. A clinical perspective on minimal residual disease (MRD) assessment in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2020;18 Suppl 10(6):3-7.
- ChPL Calquence® 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Calquence® z dnia 14 czerwca 2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- ChPL Imbruvica 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib) z dnia 24 kwietnia 2023 r. r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- ChPL MabThera 2023** Charakterystyka produktu leczniczego MabThera z dnia 22 marca 2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- ChPL Venclyxto 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Venclyxto z dnia 28.02.2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1138.htm>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- DGHO 2023** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). ICD-10 C91.1. Stand Januar 2023  
Dostępne online pod adresem: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.

- Didkowska 2016** Didkowska J, Wojciechowska U. 3.1. Zachorowalność na CLL. W: Przewlekła białaczka limfocytowa – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Biała Księga. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa 2016  
Dostępne online pod adresem: [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Raport\\_-\\_Przewlekla\\_bialaczka\\_limfocytowa.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_-_Przewlekla_bialaczka_limfocytowa.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- EMA 2016** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi – stosowanie punktów końcowych typu PROs, dokument EMA z 2016 r.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anti-cancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anti-cancer-medicinal-products-man_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- EMA 2017** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. (a trakcie aktualizacji). Dostępne online pod adresem:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- ESMO 2021** Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology* 2021 Jan;32(1):23-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anonc.2020.09.019>.
- FILO 2020** Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, de Guibert S, Delmer A, Dilhuydy MS, Feugier P, Fornecker LM, Ghez D, Guieze R, Laribi K, Leblond V, Leprêtre S, Letestu R, Lévy V, Nguyen-Khac F, Michallet AS, Tomowiak C, Tournilhac O, Ysebaert L, Troussard X. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere*. 2020;4(5):e473.
- GELLC 2020** Medina Á, Ramírez Á, Hernández JÁ, Loscertales J, de la Serna J, Andreu R, Yáñez L, Terol MJ, González M, Delgado J, Abrisqueta P, Marco JAG, Muntanyola A, Alcoceba M, Serrano A, Espinet B, y Francesc Bosch MC. En nombre del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). GUÍA NACIONAL DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOMA LINFOCÍTICO. 4ª edición, abril 2020
- Gierczyński 2016** Gierczyński J, Gałązka-Sobotka M. 4. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia tytułem finansowania świadczeń medycznych u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 2013-2015. W: Przewlekła białaczka limfocytowa – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Biała Księga. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa 2016  
Dostępne online pod adresem: [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Raport\\_-\\_Przewlekla\\_bialaczka\\_limfocytowa.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_-_Przewlekla_bialaczka_limfocytowa.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.

- HAS 2021** Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis, 5 mai 2021, acalabrutynib Calquence 100 mg, gélule, première évaluation  
Dostęp online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19009\\_CALQUENCE\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19009.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19009_CALQUENCE_PIC_INS_AvisDef_CT19009.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023
- HAS 2021a** Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis, 15 decembre 2021, acalabrutynib Calquence 100 mg, gélules, réévaluation  
Dostęp online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19315\\_CALQUENCE\\_PIC\\_REEV\\_Avis%20d%C3%A9finitif\\_CT19315.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19315_CALQUENCE_PIC_REEV_Avis%20d%C3%A9finitif_CT19315.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- HOVON 2021** Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom Versiedatum: 19-04-2021 Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie Autorisatiedatum: 09-06-2021 Dostępne online pod adresem: [https://hovon.nl/\\_asset/\\_public/TreatmentGuidelines/TreatmentGuidelines\\_Leukemia/CLL-richtlijn-final-09-06-2021.pdf](https://hovon.nl/_asset/_public/TreatmentGuidelines/TreatmentGuidelines_Leukemia/CLL-richtlijn-final-09-06-2021.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>  
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- ICD-11 2023** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. (Version : 01/2023). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- IQWiG 2021** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-105] Acalabrutynib (chronische lymphatische Leukämie; vorbehandelt) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 15.03.2021  
Dostęp on-line po adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-105.html>  
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- IQWiG 2021a** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A21-54] Acalabrutynib (pretreated chronic lymphocytic leukaemia) - Addendum to Commission A20-105  
Last updated 05.08.2021  
Dostęp on-line po adresem: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-54.html>  
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- IQWiG 2021b** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A21-87] Acalabrutynib (pretreated chronic lymphocytic leukaemia) - Addendum to Commission A20-105  
Last updated 05.08.2021.  
Dostęp on-line po adresem: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-87.html>  
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.

- iwCLL 2018** Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760.
- Jeyakumaran 2016** Jeyakumaran D, Kempel A, Cote S. An Assessment of The Number of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Eligible For Front-Line Treatment But Unsuitable For Full-Dose Fludarabine Across The European Union. *Value in Health* 2016; 19(7): PA574-A575.
- JGP 2023** Opracowanie własne na podstawie danych zawartych na portalu Jednorodne Grupy Pacjentów. Dostępne online pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- KRN 2023** Krajowy Rejestr Nowotworów.  
Dostępne online pod adresem: [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_nowotwor](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor) Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA 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
- MZ 20/06/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.
- NCCN 3.2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2023 — June 2012, 2023
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Acalabrutinib (Calquence®) HTA ID: 20063  
Dostęp on-line po adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/acalabrutinib-calquence-hta-id-20063/>  
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- NFZ 19/2022/IV** Uchwały Rady NFZ Nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance Published: 21 April 2021. Dostępne online pod adresem : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/resources/acalabrutinib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82609388451781> Data ostatniego dostępu : 25.04.2021 r.

- Ou 2022** Ou Y, Long Y, Ji L, Zhan Y, Qiao T, Wang X, Chen H, Cheng Y. Trends in Disease Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia at the Global, Regional, and National Levels From 1990 to 2019, and Projections Until 2030: A Population-Based Epidemiologic Study. *Front Oncol.* 2022 Mar 10;12:840616. doi: 10.3389/fonc.2022.840616. PMID: 35359356; PMCID: PMC8961301.
- PALG 2018** Polska Grupa ds. Białaczek Dorosłych. Ocena genetycznych i immunologicznych czynników rokowniczych i predykcyjnych odpowiedzi na leczenie chorych z oporną i nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową, w szczególności leczonych inhibitorami receptora B-komórkowego. Badanie obserwacyjne Polskiej Grupy ds. Białaczek Dorosłych (PALG). Protokół. Dostępne online pod adresem:  
<https://palg.pl/wp-content/uploads/2017/07/Protoko%CC%81%C5%82-badania-rrCLL-17p-09.10.2018.pdf>  
 Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- PALG 2020** Polska Grupa ds. Białaczek Dorosłych. Ocena genetycznych i immunologicznych czynników rokowniczych i predykcyjnych odpowiedzi na leczenie chorych z oporną i nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową, w szczególności leczonych inhibitorami receptora B-komórkowego. Badanie obserwacyjne Polskiej Grupy ds. Białaczek Dorosłych (PALG). Aktualności. Dostępne online pod adresem: <https://palg.pl/ponowne-uruchomienie-projektu/>  
 Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Acalabrutinib, Capsule 100 mg, Calquence®, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting.  
 Data ostatniego dostępu: 26.04.2023 r.
- PBAC 2021** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. November 2021 PBAC Meeting. Calquence (acalabrutinib), Capsule 100 mg, AstraZeneca Pty Ltd.  
 Dostęp on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/acalabrutinib-psd-nov-2021.pdf>. Data ostatniego dostępu: 26.04.2023 r.
- Peppek 2021** Peppek M, Pula B, Machnicki MM, Morawiec-Szymonik E, Urbanowicz A, Sokolowska-Giezgala I, Spyra-Gorny Z, Szeremet A, Kumorek D, Wichary R, Zdunczyk D, Bodzenta E, Kruczkowska-Tarantowicz K, Warzybok K, Olszewska-Szopa M, Wieczorek J, Dudzinski M, Tomczak W, Wisniewska-Organek D, Bernatowicz P, Labedz A, Rydzanicz M, Pollak A, Ploski R, Stoklosa T, Jamroziak K. Results of Polish Adult Leukemia Study Group (PALG) project assessing TP53 mutations with next-generation sequencing technology in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia patients — an 18-month update. *Acta Haematologica Polonica* 2021; 52(2): 94–102
- PTAC 2022** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Record of the Cancer Treatments Advisory Committee Meeting held on 8 April 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://pharmac.govt.nz/assets/2022-04-08-Cancer-Treatments-AC-Record.pdf>. Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- PTHIT-PALG-CLL 2021** Hus I, Giannopoulos K, Jamroziak K et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Hematol Clin Pract.* 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.

- PTOK 2020** Hus I, Wołowicz D. Przewlekła białaczka limfocytowa. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020.
- Pula 2020** Pula B, Iskierka-Jazdzewska E, Długosz-Danecka M, Szymczyk A, Hus M, Szeremet A, Drozd-Sokolowska J, Waszczuk-Gajda A, Zaucha JM, Holojda J, Piszczek W, Steckiewicz P, Wojciechowska M, Osowiecki M, Knopinska-Posluszny W, Dudzinski M, Zawirska D, Subocz E, Halka J, Pluta A, Wichary R, Kumiega B, Budziszewska BK, Jurczak W, Lech-Maranda E, Giannopoulos K, Robak T, Jamroziak K. Long-term Efficacy of Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the Polish Adult Leukemia Study Group Observational Study. *Anticancer Res.* 2020 Jul;40(7):4059-4066.
- Rai 2021** Rai KR, Stilgenbauer S. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Dostępne online w serwisie [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- Rai 2021a** Rai KR, Stilgenbauer S. Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia. Dostępne online w serwisie [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- Rai 2021b** Rai KR, Stilgenbauer S. Pathophysiology and genetic features of chronic lymphocytic leukemia. Dostępne online w serwisie [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2023 r.
- Robak 2022** Robak T, G. Nowotwory limfoproliferacyjne. 2.1. Przewlekła białaczka limfocytowa W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2022
- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium. Acalabrutinib (Calquence). Indication: As monotherapy for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy. SMC ID: SMC2348  
Dostęp on-line po adresie: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2348/>  
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- SMC 2021a** Scottish Medicines Consortium. Acalabrutinib (Calquence). Indication: As monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL). SMC ID: SMC2346  
Dostęp on-line po adresie: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2346/>  
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- SMC 2021b** Scottish Medicines Consortium. Acalabrutinib (Calquence). Indication: As monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL). SMC ID: SMC2347  
Dostęp on-line po adresie: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2347/>  
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- Waweru 2020** Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(9):1481-1495.

**ZUS 2023**

Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.

Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>

Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.