

Analiza Problemu Decyzyjnego

Calquence[®] (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[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 13 maja 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
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	25
2.4.2 Kryteria rozpoczęcia leczenia wg iwCLL.....	31
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	34
2.6 Epidemiologia	37
2.7 Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej.....	43
2.7.1 Wytyczne kliniczne	44
2.7.2 Finansowanie I linii leczenia CLL w Polsce	57
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia	63
3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	71
4 Wybór populacji docelowej.....	72
5 Liczebność populacji docelowej	74
6 Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)	80
6.1 Charakterystyka produktu leczniczego	81
6.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	89
7 Rekomendacji agencji HTA	91
7.1 Rekomendacje AOTMiT	91
7.2 Rekomendacje zagraniczne	93
8 Dobór komparatorów.....	103
9 Dobór punktów końcowych	109
10 Zakres analiz.....	112
10.1 Analiza kliniczna.....	112

10.2	Analiza ekonomiczna	114
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	115
11	Załączniki.....	117
11.1	Źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytucznych klinicznych.....	117
11.2	Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem	121
11.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	129
11.3	Opis komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem	130
11.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	142
11.4	Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem	142
11.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	153
11.5	Opis komparatora – zanubrutynib w monoterapii	156
11.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	163
11.6	Leki refundowane w Polsce w leczeniu CLL.....	164
11.7	Aktualnie obowiązujący program lekowy	178
11.8	Wnioskowany program lekowy	188
11.9	Wkład autorów w opracowanie raportu	196
	Spis Tabel.....	196
	Spis Wykresów.....	199
	Piśmiennictwo	199

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKA	Akalabrutynib
ALEM	Alemtuzumab
ALT	Aminotransferaza alaninowa
anty-CD20	Przeciwciało monoklonalne anty-CD20
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASDR	Śmiertelność standaryzowana do wieku (z ang. <i>Age-Standardized Death Rate</i>)
ASIR	Zapadalność standaryzowana do wieku (z ang. <i>Age-Standardized Incidence Rate</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
B + R	Bendamustyna, rytuksymab
BCL-2	<i>B-cell CLL/lymphoma 2</i>
BCR	Receptor limfocyту B (z ang. <i>B-cell receptor</i>)
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCR	Kladrybina, cyklofosamid, rytuksymab
cDNA	Komplementarny DNA (z ang. <i>Complementary DNA</i>)
CLB	Chlorambucyl
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CIT	Chemoimmunoterapia (z ang. <i>Chemoimmunotherapy</i>)
CLL	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>)
CrCl	Klirens Kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>Disability-Adjusted Life Years</i>)
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>
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>)
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GCLLSG	<i>German CLL Study Group</i>
GELLC	<i>Grupo Español ~ 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	Metyloprednizolon 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/ ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>) rewizja 10/11
IDEL	Idelalizyb
IgHV	Zmienny region łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (z ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>)
IQWiG	<i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LDT	Czas podwajania liczby limfocytów (z ang. <i>lymphocyte doubling time</i>)
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
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
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>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
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
WEN	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®) stosowanego w monoterapii w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), w związku z propozycją rozszerzenia wskazań refundacyjnych w programie lekowym i zniesienia wymagań dotyczących obecności delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV.

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 patogenie 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 2021 r. wynosiła 2 326 osób, natomiast śmiertelność 1 143 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 2021 r. wynosiła około 1 628 osób. Standaryzowane wg wieku współczynniki zachorowalności i umieralności na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 w 2021 r. wynosiły odpowiednio 6,48 i 3,32 względem standardowej populacji Europy oraz 4,03 i 1,26 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 naczyńioruchowy. 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 β -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 chemioimmunoterapię 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 wyższość nad standardową chemioimmunoterapią. 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.

Dobór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL, (*ChPL Calquence® 2024*).

Do programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do *MZ 18/03/2024*) 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 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 18/03/2024) akalabrutynib w monoterapii w I linii leczenia jest udostępniany pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV*.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach I linii terapii tj. pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) lub status mutacji *IgHV*, z kryteriami tożsamymi dla populacji objętej leczeniem wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem. Po wprowadzeniu wnioskowanych zmian populacja chorych na CLL leczonych akalabrutynibem w ramach I linii leczenia obejmować będzie pacjentów w wieku 18 lat i powyżej z przewlekłą białaczką limfocytową, w stanie sprawności 0-2 według WHO, brakiem wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, bez względu na status delecji 17p / mutacji w genie *TP53* lub status mutacji *IgHV*, bez przeciwwskazań do danego leku, z adekwatną wydolnością narządową.

Oznacza to poszerzenie obecnej populacji refundacyjnej dla akalabrutynibu stosowanego w monoterapii o pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) lub ze zmutowanym statusem *IgHV* (nowa populacja refundacyjna). Jednocześnie oznacza to objęcie refundacją akalabrutynibu stosowanego w monoterapii w nowej łącznej populacji refundacyjnej bez względu na status markerów genetycznych.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się zatem w populacji rejestracyjnej, a kryteria kwalifikacji do programu stanowią uszczegółowienie wskazań rejestracyjnych głównie w zakresie obecności przeciwwskazań 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.

W chwili obecnej, zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 18/03/2024) akalabrutynib w monoterapii w I linii leczenia jest udostępniany pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV*.

W rozważanej populacji refundacyjnej tj. pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego finansowaniem objęte są obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, zanubrutynib w monoterapii. Należy przy tym wskazać, że w populacjach refundacyjnych dla tych terapii występują ograniczenia (definiowane kryteriami szczegółowymi dla poszczególnych terapii) związane ze stanem sprawności chorych – leczenie zanubrutynibem w monoterapii i obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem refundowane jest w ograniczonej stanem pacjenta populacji, natomiast terapia skojarzona

wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem niezależnie od stanu pacjenta. Terapia skojarzona obinutuzumab + chlorambucyl refundowana jest u pacjentów charakteryzujących się wynikami parametrów: a) CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/min oraz <70 ml/min lub b) liczbą punktów wg skali CIRS >6 i z 2) przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Podobnie, do leczenia zanubrutynibem w monoterapii kwalifikują się pacjenci, u których stwierdza się przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z parametrów: CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz <70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS >6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.

Analiza odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej wykazała, że różnią się one pod względem grupowania pacjentów np. w części z nich zalecenia dla grup pacjentów wyróżnionych z uwagi na status delekcji 17p lub mutacji *TP53* są formułowane z uwzględnieniem statusu mutacji genu *IGVH*, a w części z nich grupy te traktowane są rozdzielnie. W analizowanych dokumentach występują również różnice w zakresie wyróżniania podgrup pacjentów z uwagi na ich stan ogólny/współchorobowość.

Zalecenia krajowe (*PTHIT-PALG-CLL 2023*, *PTOK 2020*) oraz nowsze zalecenia amerykańskie/europejskie (*NCCN 2.2024*, *DGHO 2023*, *BSH 2022*, *ESMO 2021*) wskazują, że w grupie pacjentów bez delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* można zastosować:

- bez względu na status *IgHV* – akalabrutynib \pm obinutuzumab (*NCCN 2.2024*) lub wenetoklaks + obinutuzumab (*NCCN 2.2024*) lub zanubrutynib (*NCCN 2.2024*) lub ibrutynib \pm obinutuzumab/rytuksymab/wenetoklaks (*NCCN 2.2024*);
- bez względu na status mutacji w genie *TP53* u chorych *unfit* – akalabrutynib (*BSH 2022*) lub wenetoklaks + obinutuzumab (*BSH 2022*);
- jeśli stwierdza się zmieniony status *IgHV*:
 - u chorych *fit* (w dobrym stanie ogólnym, bez współchorobowości) – wenetoklaks + obinutuzumab (*PTHIT-PALG-CLL 2023*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*), ibrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*, *PTOK 2020*, *ESMO 2021*), akalabrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*) lub FCR (*PTHIT-PALG-CLL 2023*, *BSH 2022*, *PTOK 2020*, *ESMO 2021*) lub bendamustyna + rytuksymab (*PTHIT-PALG-CLL 2023* i *PTOK 2020*: u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie);
 - u chorych *unfit* – wenetoklaks + obinutuzumab (*PTHIT-PALG-CLL 2023*, *ESMO 2021*) lub obinutuzumab + chlorambucyl (*ESMO 2021*) lub chlorambucyl + rytuksymab/ofatumumab (*PTOK 2020*) lub ibrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*, *PTOK 2020*, *ESMO 2021*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023* – zaznaczono na schemacie) lub akalabrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*,

- *PTOK 2020, ESMO 2021*) lub zanubrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*);
- bez względu na stan chorego – wenetoklaks + obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub akalabrutynib ± obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub zanubrutynib (*DGHO 2023*) lub ibrutynib ± obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*DGHO 2023*);
- jeśli nie stwierdza się zmienionego statusu *IgHV*:
 - u chorych *fit* (w dobrym stanie ogólnym, bez współchorobowości) – ibrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023, PTOK 2020, ESMO 2021*) lub akalabrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*) lub zanubrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*) lub wenetoklaks + obinutuzumab (*PTHiT-PALG-CLL 2023*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*) lub FCR (*PTOK 2020, ESMO 2021*: jeśli leczenie celowane jest niedostępne);
 - u chorych *unfit* – wenetoklaks + obinutuzumab (*PTHiT-PALG-CLL 2023, PTOK 2020, ESMO 2021*) lub obinutuzumab + chlorambucyl (*PTOK 2020, ESMO 2021*) lub ibrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023, PTOK 2020, ESMO 2021*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023* – zaznaczono na schemacie) lub akalabrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023, PTOK 2020, ESMO 2021*) lub zanubrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*);
 - bez względu na stan chorego – akalabrutynib ± obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub zanubrutynib (*DGHO*

2023) lub ibrutynib ± obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub wenetoklaks + obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*DGHO 2023*).

Rozpatrując powyższe zalecenia w kontekście rzeczywistej praktyki polskiej tj. dostępu pacjentów do opcji refundowanych należy przyjąć, że właściwe komparatory dla akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach I linii terapii tj. pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mutTP53) lub status mutacji *IgHV* stanowiąc będą leki udostępniane już w programie lekowym właśnie w tej populacji tj. skojarzenie wenetoklaks + obinutuzumab i skojarzenie ibrutynib + wenetoklaks, jako iż to właśnie te monoterapie/skojarzenia są obecnie najsilniej zalecane i preferowane i stanowią rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce w ocenianej populacji.

Dodatkowo jako komparatory należy rozważyć inne leki udostępniane w programie lekowym tj.:

- zanubrutynib w monoterapii stosowany w populacji pacjentów, u których stwierdza się przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z parametrów: CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta;

- skojarzenie obinutuzumab + chlorambucyl stosowany w populacji pacjentów charakteryzujących się wynikami parametrów: a) CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/min oraz <70 ml/min lub b) liczbą punktów wg skali CIRS >6 i z 2) przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Należy przy tym podkreślić, że odnalezione wytyczne kliniczne jako preferowane wskazują głównie nowsze terapie tj. BTKi lub wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub ibrutynibem, opierając się na dowodach naukowych wskazujących na wyższość tych terapii nad skojarzeniem obinutuzumab + chlorambucyl. Zakłada się, że w sytuacji objęcia refundacją akalabrutynibu we wnioskowanej populacji oraz dostępu do finansowanego ze środków publicznych leczenia BTKi oraz terapii wenetoklaks + obinutuzumab terapia akalabrutynibem nie będzie zastępować leczenia w skojarzeniu obinutuzumab + chlorambucyl, a właśnie te nowsze terapie. Szacuje się, że udział terapii z zastosowaniem skojarzenia obinutuzumab + chlorambucyl wśród polskich chorych nie przekracza 4%, co wskazuje na malejącą rolę tej terapii w praktyce klinicznej. Z tego względu skojarzenie obinutuzumab + chlorambucyl, chociaż uwzględniane wśród komparatorów jako terapia finansowana dla pacjentów polskich nie stanowi głównego komparatora (w rozumieniu technologii opcjonalnej zastępowanej przez wnioskowaną interwencję), a komparator dodatkowy/techniczny tj. terapię stosowaną w ramieniu komparatora w badaniu dotyczącym akalabrutynibu i umożliwiający utworzenie sieci porównania pośredniego.

Stosowany w ramach programu lekowego ibrutynibu w monoterapii nie stanowi komparatora

dla akalabrutynibu stosowanego w monoterapii w rozważanej populacji docelowej z uwagi na jego objęcie refundacją w populacji tożsamej z obecną populacją refundacyjną dla leku Calquence.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w populacji pacjentów ze zmienionym statusem *IgHV*, *fit* dopuszcza się również zastosowanie FCR lub skojarzenia bendamustyna + rytuksymab (u pacjentów >65 r.ż./ z zakażeniami w wywiadzie). Leczenie w schemacie FCR finansowane jest w katalogu chemioterapii, jednak wydaje się, że w chwili obecnej, przy dostępności do leczenia celowanego schemat FCR nie jest powszechnie stosowany. Również w przyszłych latach, niezależnie od objęcia refundacją akalabrutynibu, udziały FCR w praktyce klinicznej będą dalej stopniowo maleć za sprawą niedawnych refundacji zanubrutynibu i skojarzenia ibrutynib + wenetoklaks, które to będą zwiększać swój udział kosztem FCR. Zatem w momencie objęcia refundacją akalabrutynibu we wnioskowanej populacji FCR będzie stosowana u niewielkiego odsetka pacjentów.. Z kolei terapia skojarzona bendamustyna + rytuksymab nie jest refundowana w rozważanej populacji pacjentów *fit*, gdyż zgodnie z obowiązującymi kryteriami leczenia nią może być prowadzone jedynie u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę (a więc w grupie *unfit*). Dodatkowo, zgodnie z wnioskowanymi dla monoterapii akalabrutynibem wymaga się nieobecności aktywnych, ciężkich zakażeń, co dodatkowo wskazuje, że skojarzenie bendamustyna + rytuksymab rekomendowane do zastosowania u pacjentów z zakażeniami w wywiadzie (*PTHIT-PALG-CLL 2023* i *PTOK 2020*) nie będzie stanowić właściwego komparatora.

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 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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*):**
 - wiek powyżej 18 r.ż.
 - stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2
 - rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)
 - brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej
 - bez udokumentowanej obecności delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV (nowa populacja refundacyjna) – dopuszczano badania nie precyzujące szczegółowo rozszerzających kryteriów refundacyjnych, prowadzone w populacji ogólnej bez względu na obecność markerów genetycznych (nowa łączna populacja refundacyjna), poszukując następnie wyników w podgrupach; należy podkreślić, że obowiązujące obecnie szczegółowe ograniczające kryteria refundacyjne nie pochodzą z wytycznych klinicznych lub kryteriów badań rejestracyjnych, w związku z czym nie należy oczekiwać dostępności prób klinicznych zaprojektowanych dla tak zdefiniowanej populacji
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - wenetoklaks + obinutuzumab (WEN + OBI)
 - ibrutynib + wenetoklaks (WEN + IBR)
 - zanubrutynib (ZAN) w monoterapii
 - obinutuzumab + chlorambucyl (OBI + CLB) [komparator dodatkowy]
 - w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** 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; bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
 - AKA – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki

badani pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych

- analizy pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC – opublikowane pełnotekstowo lub w formie doniesień konferencyjnych dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę
- porównanie pośrednie przez wspólny komparator – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych

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 24/10/2023).

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 24/10/2023). 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 24 października 2023 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 24/10/2023)

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 na wnioskowanych warunkach; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Calquence® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na CLL na wnioskowanych warunkach.

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 I linii 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 zależą 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 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.

**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®) stosowanego w monoterapii w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), w związku z propozycją rozszerzenia wskazań refundacyjnych w programie lekowym i zniesienia wymagań dotyczących obecności delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV.

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 2023).

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
C91	Białaczka limfocytowa
C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
C91.1	Przewlekła białaczka limfocytowa
C91.3	Białaczka promielocytowa z komórek B
C91.4	Białaczka włochatokomórkowa
C91.5	Chłoniak T-komórkowy dorosłych/białaczka (związane z zakażeniem HTLV)
C91.6	Białaczka promielocytowa T-komórkowa
C91.7	Inne białaczki limfocytowe
C91.8	Białaczka z dojrzałych komórek B typu Burkitta
C91.9	Białaczka limfocytowa, nieokreślona

W klasyfikacji ICD-11 przewlekła białaczka limfocytowa została opatrzona kodem 2A82.0 (ICD-11 2024).

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Do CLL zalicza się także chłoniak z małych limfocytów (SLL, z ang. *small lymphocytic lymphoma*) stanowiący rzadki, niebiałaczkowy podtyp identyczny morfologicznie i immunofenotypowo. SLL cechuje się powiększeniem węzłów chłonnych i/lub śledziony z limfocytozą krwi obwodowej $< 5000/\mu\text{l}$, bez cytopemii spowodowanych nacieczeniem szpiku (*Robak 2023*).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia tego schorzenia nie jest w pełni zrozumiała. Dowiedziono, że 99% komórek nowotworowych pozostaje w fazie G0/G1 cyklu komórkowego i cechuje się dłuższym przeżyciem, co wynika z zahamowania procesów apoptozy. Uważa się, że limfocyty białaczkowe przede wszystkim proliferują w węzłach chłonnych, a w mniejszym stopniu w szpiku kostnym. Kluczową rolę w rozwoju przewlekłej białaczki limfocytowej przypisuje się przewlekłej aktywacji receptora limfocytu B (BCR, z ang. *B-cell receptor*), co aktywuje liczne szlaki sygnałowe istotne dla przeżycia i/lub proliferacji komórek. Nie jest jednak jasne, czy aktywacja BCR ma charakter autonomiczny (mutacja receptora) czy też jest spowodowana przez nieznane dotąd antygeny endo- lub egzogenne. CLL może występować w sposób dziedziczny. Oszacowano, że ryzyko zachorowania u krewnych pierwszej linii jest 2,5-8,5-krotnie większe w porównaniu z osobami, które nie mają historii choroby w rodzinie (*PTOK 2020*).

W **patogenezie** przewlekłej białaczki szpikowej można zidentyfikować wiele etapów, z których tylko niektóre są bliżej rozumiane. Powszechnie uważa się, że prawie wszystkie przypadki tej choroby pochodzą z wcześniej rozwiniętej choroby proliferacyjnej, znanej jako monoklonalna limfocytoza B-komórkowa (MBL, z ang. *monoclonal B cell lymphocytosis*). Dotyka ona od 5 do 15% populacji powyżej 60 roku życia, a ryzyko jej przejścia do CLL/SLL lub podobnych nowotworów wynosi 1-2% rocznie. Uważa się, że rozwój MBL mają wpływ czynniki takie jak reakcja na stymulację antygenową, mikrośrodowisko szpiku, mutacje genetyczne, modyfikacje epigenetyczne oraz nieprawidłowości cytogenetyczne. Progresa choroby do przewlekłej białaczki szpikowej jest wynikiem kolejnych zmian genetycznych i zmian w mikrośrodowisku szpiku kostnego. Z biegiem czasu i pod wpływem zastosowanej chemioterapii zachodzi ewolucja klonalna oraz selekcja klonów z coraz większą liczbą szkodliwych mutacji, co prowadzi do zwiększenia agresywności nowotworu oraz jego oporności na leczenie. Wykazano, że CLL jest genetycznie zróżnicowana, a współistniejące subpopulacje komórek oddziałują ze sobą. To oddziaływanie, wraz z mikrośrodowiskiem guza oraz terapią przeciwnowotworową, prawdopodobnie determinuje względną liczebność poszczególnych subpopulacji (*Rai 2021b*).

2.3 Obraz kliniczny

U poszczególnych pacjentów **obraz kliniczny** jest zróżnicowany, przy czym u ponad połowy chorych w chwili diagnozy nie występują żadne objawy. Często podejrzenie choroby opiera się na nieprawidłowej liczbie limfocytów wykrywanej podczas rutynowego badania morfologii krwi obwodowej. Najczęstsze objawy podmiotowe i przedmiotowe u pacjentów z CLL zostały zestawione w tabeli poniżej (*Robak 2023*).

Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzane u chorych z rozpoznaniem CLL (*Robak 2023*).

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

[^] objawy związane z powiększeniem śledziony;

[#] np. pierścienia Waldeyera, migdałków;

* np. skóry.

Wśród pacjentów z CLL często występują objawy nieswoiste, ogólne, określane jako "objawy B", do których zalicza się utratę masy ciała, gorączkę oraz nadmierne pocenie się w nocy. W obrazie klinicznym u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową można zauważyć objawy powikłań wynikających z częstszych zakażeń, cytopenii autoimmunologicznej, niedokrwistości, małopłytkowości oraz nabytego obrzęku naczynioruchowego (*Robak 2023*). U niektórych pacjentów obserwuje się osłabienie, bledność skóry oraz skłonność do krwawień (*PTOK 2020*).

Najczęstszym narządem pozalimfatycznym, który może być dotknięty, jest skóra. Zmiany skórne najczęściej występują w okolicach twarzy i mogą przybierać postać plam, grudek, blaszek (*plaque*), guzków lub wrzodów. Postać skórna jest rzadko stwierdzana (u mniej niż 5% pacjentów) i prawdopodobnie nie ma istotnego wpływu na rokowanie, jeśli nie dochodzi do transformacji Richtera (*Rai 2021*).

W przypadku CLL może dojść do powiększenia każdego obszaru tkanki limfatycznej, w tym pierścienia Waldeyera w obrębie gardła. W przeciwieństwie do innych chłoniaków, rzadko obserwuje się zajęcie błony śluzowej przewodu pokarmowego. U niewielkiej części pacjentów może dojść do zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych (*Rai 2021*).

Opisano przypadki błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, uznawanego za zespół paranowotworowy, wynikający z odkładania wytrącających się komponentów M (*M-components*) oraz reakcji immunologicznej. Rzadsze formy zajęcia nerek obejmują 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 potwierdzonej badaniem immunofenotypowym łańcuchów lekkich [kappa (κ), lambda (λ)]. W celu postawienia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej konieczne jest spełnienie poniższych kryteriów:

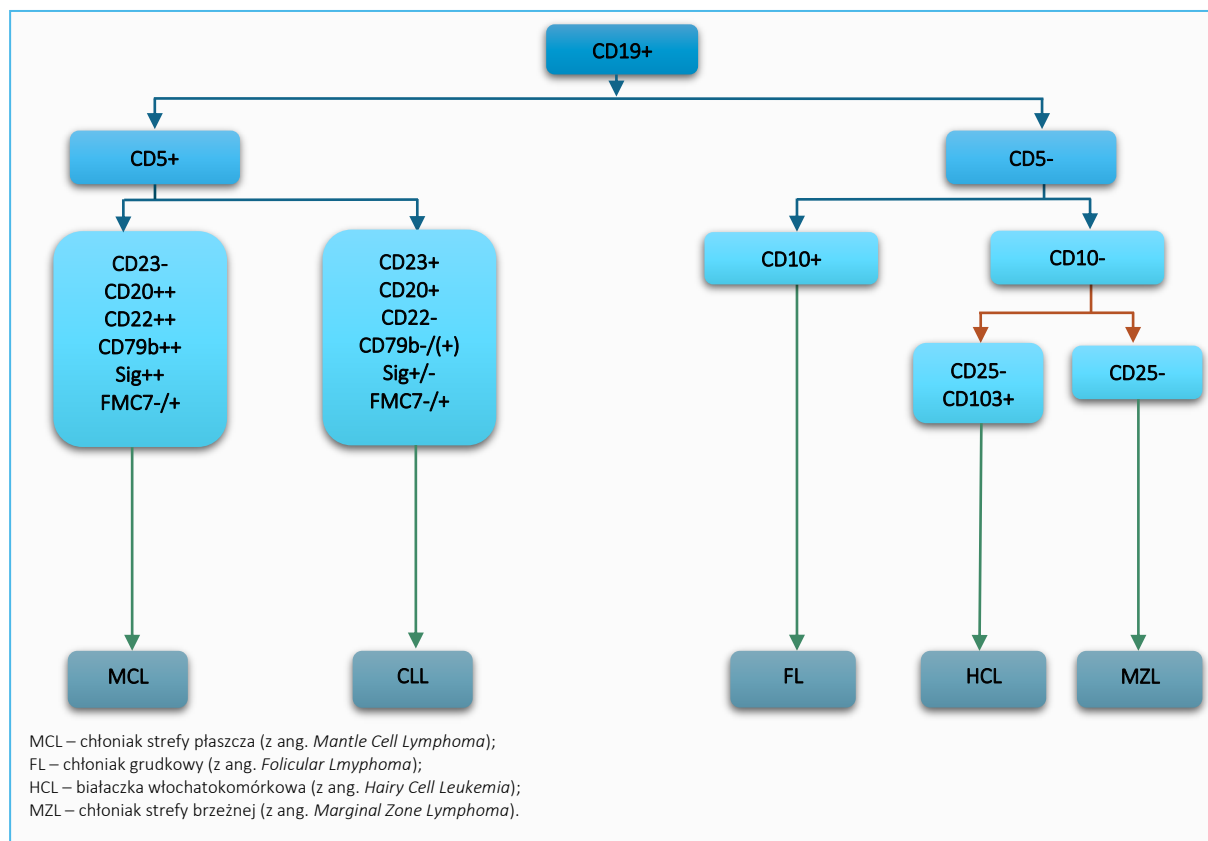
1. Limfocytoza krwi obwodowej $\geq 5000/\mu\text{l}$ z przeważającą populacją morfologicznie dojrzałych, małych limfocytów B o klonalnym charakterze utrzymująca się ≥ 3 miesięcy.
2. Potwierdzenie klonalności łańcuchów lekkich oraz charakterystycznego immunofenotypu krążących limfocytów B w cytometrii przepływowej krwi obwodowej (*PTOK 2020, Robak 2023, PTHiT-PALG-CLL 2023*).

Badanie szpiku kostnego nie jest konieczne do diagnozy CLL. Jednakże powinno być przeprowadzane u pacjentów z cytopenią w celu zdiagnozowania jej przyczyny, jak również w przypadku wątpliwych wyników immunofenotypowania. Zazwyczaj $> 30\%$ komórek szpiku kostnego pacjentów z CLL stanowią komórki białaczkowe (*PTHiT-PALG-CLL 2023*).

W procesie diagnostycznym istnieje możliwość wykonania badania immunofenotypowego komórek nowotworowych. Komórki białaczkowe w CLL wykazują charakterystyczną koekspresję antygenów B-komórkowych, takich jak CD19, CD22 oraz CD23, oraz antygeny T-komórkowe CD5. U niektórych pacjentów można również zaobserwować ekspresję antygenów CD20 i CD79a, ale słabiej niż w przypadku prawidłowych limfocytów B. Natomiast brak ekspresji antygeny CD5 może sugerować białaczkę promielocytową B-komórkową.

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 2023).



Celem oceny rokowania wśród pacjentów z diagnozą CLL przeprowadza się badania molekularne i cytogenetyczne. Do anomalii możliwych do zidentyfikowania metodą zaliczają się: delecje del(13q), del(11q), del(17p), del(6q) oraz trisomia chromosomu 12. Dodatkowo, istotne prognostycznie są markery surowicze, takie jak dehydrogenaza mleczanowa, kinaza tymidynowa i β -2-mikroglobulina. Znaczenie rokownicze przypisuje się również markerom CD38, *ZAP-70*, mutacji *IgHV* oraz aberracji *TP53*. Szczegółowe informacje dotyczące diagnostyki molekularnej i cytogenetycznej u pacjentów z CLL zawarto w dalszej części rozdziału.

W przypadku SLL u pacjentów występuje limfadenopatia i/lub splenomegalia, a także obecność limfocytów w krwi obwodowej, które mają cechy immunofenotypowe podobne do CLL, ale w liczbie $\leq 5000/\mu\text{l}$. Ostateczne rozpoznanie chłoniaka z małych limfocytów ustala się na podstawie badania histologicznego węzłów chłonnych.

Początkowa ocena pacjenta ze zdiagnozowaną CLL powinna obejmować wywiad medyczny, badanie fizykalne, w tym ocenę węzłów chłonnych, wątroby i śledziony, badania laboratoryjne oraz, jeśli konieczne, diagnostyczne badania obrazowe. Należy zwrócić uwagę na ogólne objawy związane z chorobą (gorączka nieznanego pochodzenia $>38,0^{\circ}\text{C}$ przez ≥ 2 tygodnie, nocne poty trwające ≥ 1 miesiąc, utrata masy ciała przekraczająca 10% początkowej masy w ciągu ostatnich sześciu miesięcy, postępująca osłabienie), nawracające infekcje oraz choroby współistniejące, które mogą wpłynąć na decyzje terapeutyczne. Badania laboratoryjne obejmują pełne morfologiczne badanie krwi z ręczną oceną rozmazu krwi, badania biochemiczne z oceną funkcji nerek i wątroby, poziomy trzech podstawowych klas immunoglobulin (IgA, IgG i IgM) we krwi oraz test bezpośredni na przeciwciała antyglobulinowe (DAT). W codziennej praktyce klinicznej u pacjentów bezobjawowych nie jest konieczne przeprowadzanie badań obrazowych, takich jak ultrasonografia, tomografia komputerowa (TK) czy rezonans magnetyczny (MRI). Jednakże te badania są wymagane w przyszłych badaniach klinicznych. Zaleca się przeprowadzenie badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)/TK u pacjentów z podejrzeniem transformacji Richtera (RT), aby określić optymalne miejsce biopsji (*PTHIT-PALG-CLL 2023*). W tabeli poniżej podsumowano badania użyteczne w diagnostyce CLL wraz z możliwymi wynikami (*Robak 2023*).

Tabela 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL (*Robak 2023*).

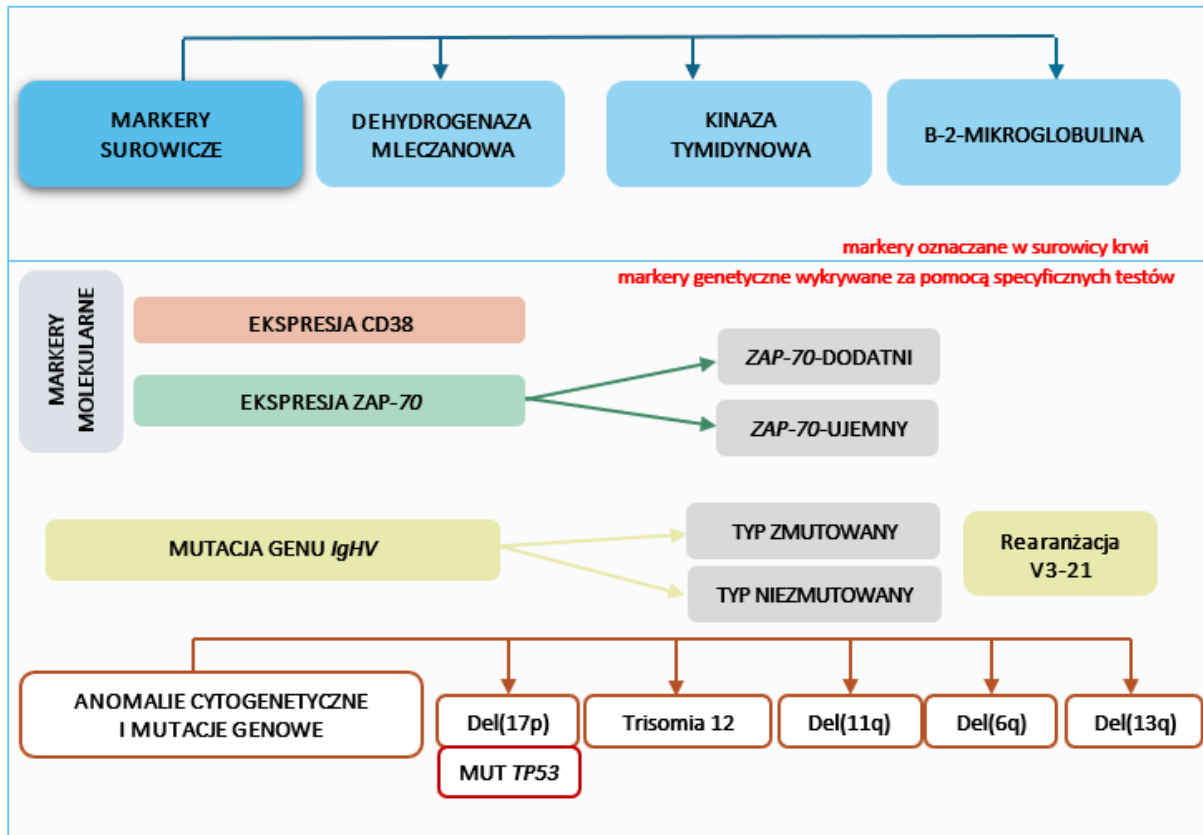
Badanie	Wynik
Morfologia krwi obwodowej	<ul style="list-style-type: none"> ▪ limfocytoza $> 5000/\mu\text{l}$ z przeważającymi małymi, dojrzałymi morfologicznie limfocytami i charakterystycznymi jądrami uszkodzonych limfocytów – tzw. cienie Gumprechta ▪ niedokrwiistość i małopłytkowość – w zaawansowanych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

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, β -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 umożliwiła 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).

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

Aberracje TP53 (*TP53 disruption*)

TP53 jest czynnikiem transkrypcyjnym, który podlega aktywacji w momencie uszkodzenia DNA i posiada zdolność do rozpoczęcia procesu apoptozy komórki lub zatrzymania cyklu komórkowego. Wobec powyższego odpowiada za integralność genomu i zapobiega klonalnemu rozrostowi nieprawidłowych komórek (Lin 2002). Gen *TP53* jest umiejscowiony na 17 chromosomie. Do aberracji niniejszego genu może dojść w przypadku wystąpienia delecji chromosomalnej [del(17p)] lub mutacji genu albo obu tych zjawisk (z ang. *TP53 disruption*) (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 chemioimmunoterapię 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 chemioterapii) 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 chemioterapeutyczne np. fludarabinę, cyklofosfamid i rytuksymab (iwCLL 2018). Ocenę 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 chemioimmunoterapią (*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 β -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	obowiązkowe	obowiązkowe
Konwencjonalne kariotypowanie limfocytów z krwi obwodowej (po swoistej stymulacji)	pożądane	niewskazane*
Ocena mutacji <i>TP53</i>	obowiązkowe	obowiązkowe
Stan mutacji genu <i>IgHV</i>	obowiązkowe	obowiązkowe
Ocena surowiczej β -2-globuliny	obowiązkowe	pożądane

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

Autorzy *iwCLL 2018* zwracają uwagę, że testy diagnostyki molekularnej i genetycznej nie są najistotniejszym elementem z punktu widzenia stawiania rozpoznania, ale mogą pomóc w szacowaniu rokowania. 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 chemioimmunoterapią. 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 [^]	leczenie możliwe w celu testowania nowych środków
Binet A	leczenie niezalecane rutynowo [^]	leczenie możliwe w celu testowania nowych środków
Binet B lub Rai I/II	możliwe wskazanie do leczenia [^]	możliwe wskazanie do leczenia [^]
Binet C lub Rai III/IV ^{&}	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

[^] leczenie wskazane w przypadku choroby aktywnej;

[&] 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 bezwzględnego wskazania do rozpoczęcia terapii);
- masywna (tj. ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępująca lub objawowa splenomegalia;

- masywna (tj. węzły chłonne ≥ 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 ≥ 1 miesiąc bez objawów infekcji (*iwCLL 2018*).

Hipogammaglobulinemia lub paraproteinemia mono- lub oligoklonalna jako izolowany objaw nie stanowią 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 chemioimmunoterapii: pierwotna oporność na chemioimmunoterapię, krótki czas do progresji (2-3 lata) po chemioimmunoterapii 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 CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków początkowo dominuje bezobjawowy charakter choroby, by po fazie łagodnego nasilenia choroba zakończyła się okresem ciężkich powikłań i zgonem po średnio 5-10 latach. Zgony pacjentów zazwyczaj są związane z progresją choroby lub poważnymi zakażeniami. U mniej niż 30% chorych przebieg choroby jest umiarkowany przez większość czasu, a pacjenci ci przeżywają około 10-20 lat. CLL może również rozpoczynać się od razu w formie agresywnej, prowadząc do zgonu w krótkim czasie (2-3 lata). U 2-3% pacjentów występuje transformacja CLL w bardziej agresywny chłoniak, znany jako zespół Richtera. Rozpoznanie tego zespołu należy rozważać w przypadku szybkiego, asymetrycznego powiększenia węzłów chłonnych, nacieku nietypowych narządów pozawęzłowych, pojawienia się objawów ogólnych lub nagłego i znacznego wzrostu aktywności LDH w surowicy lub hiperkalcemii (*Robak 2023*).

Wśród **czynników rokowniczych** uwzględnia się: rodzaj nacieku szpiku, poziom leukocytozy, czas podwojenia liczby limfocytów oraz poziomy markerów surowiczych, cytogenetycznych i molekularnych (*Robak 2023*).

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 ≥ 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 2023).

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

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

[^] 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 2023).

Tabela 8. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia (Robak 2023).

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

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 ≥ 5000/μ i/lub ≥ 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 β -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 2.2024*).

Tabela 9. Czynniki prognostyczne u chorych z CLL/SLL⁵ (*NCCN 2.2024*).

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

⁵ dane dotyczą przeżycia oraz czasu do progresji u pacjentów otrzymujących leczenie;

[^] 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 delecji 11q i/lub *del(17p)* 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 β -2-mikroglobuliny w surowicy krwi (*NCCN 2.2024*).

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

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 jakiejkolwiek 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 i Europa

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 2.2024), chociaż niektóre źródła wskazują na rozpowszechnienie w zakresie 4–8,5% (Campo 2018) czy 5–10% (Robak 2023). 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).

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 otrzymać 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 2021 r. wynosiła 2 326 osób, natomiast śmiertelność 1 143 osoby (Tabela 10). Standaryzowane wg wieku współczynniki zachorowalności i umieralności na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 w 2021 r. wynosiły odpowiednio 6,48 i 3,32 względem standardowej populacji Europy oraz 4,03 i 1,26 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 białacek, przy czym około 70% białacek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w 2021 r. wynosiła około 1 628 osób. Należy jednak podkreślić, że eksperci KRN wskazują, że dotychczasowe tendencje związane z epidemiologią nowotworów złośliwych w Polsce uległy zachwianiu ze względu na znaczną liczbę zgonów z powodu COVID-19 (Didkowska 2024).

Tabela 10. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2024).

	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013
Zachorowalność									
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91	2 326	1 791	2 150	2 102	1 958	1 917	2 099	2 178	2 422
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91.1*	1 628	1 254	1 505	1 471	1 371	1 342	1 469	1 525	1 695
Śmiertelność									
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91	1 143	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 białaczek limfocytowych (C91). Jak wskazują autorzy zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową 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 białaczek 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

Rok	Mężczyźni			Kobiety			Ogółem		
	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.	liczba	wsp. sur.	wsp. stand.
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
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 Venclyxto (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.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 CLL (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

Calquence® (akalubrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

(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 [^]	19 996 [^]	20 772 [^]	19 764 [^]	18 866 [^]	17 945 [^]	16 704* 16 668 [^]	15 742* 15 711 [^]	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;

[^] za AOTMiT 073/2022.

W analizie weryfikacyjnej dla leku Calquence® opublikowanej w 2023 r. przedstawiono dane dotyczące liczebności pacjentów (unikalne numer PESEL) leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi (w ramach katalogu chemioterapii i programu lekowego) w okresie od 2014 do 2022 r., u których sprawozdano kod ICD-10: C91.1 (główny lub współwystępujący). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Liczebność pacjentów*	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
substancje w ramach katalogu chemioterapii									
rytuksymab	2 051	2 265	2 580	2 500	2 515	2 341	2 169	2 106	1 798
cyklofosfamid	2 056	1 833	1 760	1 566	1 550	1 274	1 043	921	579
bendamustyna	741	836	1 094	1 083	1 032	950	839	790	473
chlorambucyl	254	332	378	424	467	547	516	481	269
winkrystyna	899	748	674	578	561	436	389	385	235
fludarabina	1 049	864	852	723	692	462	310	266	161
substancje stosowane w ramach programu lekowego									
ibrutynib	-	-	-	-	253	492	571	710	767
wenetoklaks	-	-	-	-	-	71	320	645	1 387
obinutuzumab	-	-	4	144	268	356	350	357	561

* (unikalne numer PESEL), u których sprawozdano kod ICD-10: C91.1 (główny lub współwystępujący).

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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. ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępująca lub objawowa splenomegalia;
- masywna (tj. ≥ 10 cm w osi długiej) lub postępująca lub objawowa limfadenopatia;
- postępująca limfocytoza ze wzrostem o $\geq 50\%$ 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 ≥ 2 , uniemożliwiające prace lub codzienne aktywności);
 - gorączka $\geq 38,0$ st. przez ≥ 2 tygodnie bez objawów infekcji;
 - nocne poty przez ≥ 1 miesiąc bez objawów infekcji (*ESMO 2021*).

2.7.1 Wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie dokumentów stanowiących wytyczne praktyki klinicznej postępowania w I linii 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 2020-2024. Zidentyfikowano następujące dokumenty:

- wytyczne krajowe:
 - *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHIT-PALG-CLL 2023);*
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);*
- wytyczne zagraniczne i międzynarodowe:
 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2.2024);*
 - *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: 26.03.2024 r.

Poniżej zaprezentowano omówienie odnalezionych wytycznych, a Tabela 16 prezentuje ich pełną treść, gdzie w nawiasach kwadratowych podano przypisaną im jakość dowodów naukowych/siłę rekomendacji (omówienie klasyfikacji dowodów naukowych i rekomendacji stosowanych przez poszczególne organizacje zamieszczono w załączniku w rozdziale 11.1).

Rekomendowane leczenie pierwszej linii dla pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53

Należy zauważyć, że odnalezione zalecenia różnią się pod względem grupowania pacjentów np. w części z nich zalecenia dla grup pacjentów wyróżnionych z uwagi na status delecji 17p lub mutacji TP53 są formułowane z uwzględnieniem statusu mutacji genu *IGVH*, a w części z nich grupy te traktowane są

rozdzielnie. W analizowanych dokumentach występują również różnice w zakresie wyróżniania podgrup pacjentów *fit* i *unfit*.

Zgodnie z polskimi zaleceniami *PTHIT-PALG-CLL 2023* w omawianej grupie chorych i ze zmutowanymi genami *IGVH*, w przypadku, gdy pacjenci są w dobrym stanie ogólnym bez istotnych współistniejących schorzeń należy w pierwszej kolejności rozważyć leczenie bez chemioimmunoterapii, tj. wenetoklaks + obinutuzumab lub wenetoklaks + ibrutynib, a alternatywnie ibrutynib lub akalabrutynib. Dopuszcza się również zastosowanie w tej grupie pacjentów FCR lub skojarzenia bendamustyna + rytuksymab (u pacjentów >65 r.ż./z zakażeniami w wywiadzie). Z kolei w leczeniu chorych z współistniejącymi schorzeniami niekwalifikujących się do intensywnej chemioimmunoterapii jako standard leczenia wskazano skojarzenia wenetoklaks + obinutuzumab lub inhibitory BTK: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*). Podobnie w niemieckich wytycznych *DGHO 2023* wskazano, że u chorych z brakiem del(17p)/mutacji *TP53*, brakiem złożonego kariotypu, ale zmutowanymi genami *IGVH* należy zastosować skojarzenie obinutuzumabu z wenetoklaksem lub akalabrutynib (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem) lub zanubrutynib lub ibrutynib (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem) lub skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem (*DGHO 2023*).

Wg rekomendacji *PTHIT-PALG-CLL 2023* wśród chorych bez delecji 17p lub mutacji *T53* i z niezmutowanymi genami *IGVH*, gdy pacjenci są w dobrym stanie ogólnym bez istotnych współistniejących schorzeń należy zastosować inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib) lub wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub ibrutynibem. Nie zaleca się chemioimmunoterapii. Podobnie, gdy pacjenci są w gorszym stanie ogólnym z współistniejącymi schorzeniami zaleca się wenetoklaks + obinutuzumab, ibrutynib, akalabrutynib i zanubrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*). Tak samo eksperci niemieccy rekomendują u chorych z brakiem del(17p)/mutacji *TP53*, brakiem złożonego kariotypu i brakiem mutacji genów *IGVH* rekomendują akalabrutynib (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem) lub zanubrutynib lub ibrutynib (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem) lub skojarzenie obinutuzumabu z wenetoklaksem lub ibrutynibu z wenetoklaksem (*DGHO 2023*).

Eksperti amerykańskiego NCCN wyróżniają w wytycznych jedynie grupy chorych bez delecji 17p lub mutacji *T53*, w których zalecają stosowanie (jako terapii preferowanych) akalabrutynibu (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem), skojarzenia wenetoklaksu z obinutuzumabem lub zanubrutynibu a także ibrutynibu (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem lub wenetoklaksem) (*NCCN 2.2024*).

Brytyjscy eksperci postulują, że leczeniem z wyboru u wszystkich pacjentów niespełniających kryteriów do otrzymania chemioimmunoterapii (*unfit*), niezależnie od statusu *TP53* są akalabrutynib lub skojarzenie wenetoklaks + obinutuzumab. Dodatkowo u pacjentów *fit* może być zastosowane skojarzenie wenetoklaks + obinutuzumab, natomiast u *fit* bez mutacji *TP53* i z mutacją *IgHV* chemioimmunoterapia FCR (*BSH 2022*).

Nieco odbiegające założenia zaprezentowano w starszych dokumentach (co prawdopodobnie wynika z braku opublikowanych w czasie ich tworzenia wyników badań naukowych i/lub rejestracji poszczególnych nowszych leków/skojarzeń).

W polskich wytycznych PTOK z 2020 r. wskazywano, że u chorych bez delecji *17p*/mutacji *T53* bez chorób współistniejących (*fit*) stosuje się schemat FCR (zwłaszcza przy występowaniu mutacji *IgHV*) lub skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem (u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie). Z kolei u chorych *unfit* zaleca się ibrutynib lub skojarzenie chlorambucylu z przeciwciałem anti-CD20 (ofatumumab, rytuksymab) (*PTOK 2020*).

Podobnie, eksperci ESMO wskazują, że u chorych z brakiem del. *17p*/mut. *TP53* i zmutowanym genem *IgHV* zaleca się w przypadku chorych *fit* – FCR lub ibrutynib a u chorych *unfit* – akalabrutynib lub ibrutynib lub skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem lub skojarzenie chlorambucylu z obinutuzumabem. Tak samo w przypadku pacjentów z niezmutowanym genem *IgHV* zaleca się w przypadku chorych *fit* – ibrutynib lub FCR (jeśli leczenie celowane jest niedostępne), a u chorych *unfit* – akalabrutynib lub ibrutynib lub skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem lub skojarzenie chlorambucylu z obinutuzumabem (*ESMO 2021*).

Również wytyczne holenderskie *HOVON 2021* wyróżniają w obrębie chorych z del. *17p*/mut. *TP53* podgrupy pacjentów zależnie od statusu mutacji genu *IgHV* i wieku. Chorym z obecnym zmutowanym genem *IgHV* w wieku $\leq 65-70$ r.ż. zaleca się FCR, natomiast starszym, $> 65-70$ r.ż. bez chorób współtowarzyszących skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem. Pacjentom z niezmutowanym genem *IgHV* w wieku $\leq 65-70$ r.ż. zaleca się ibrutynib lub schemat FCR, natomiast w wieku $> 65-70$ r.ż. bez chorób współtowarzyszących ibrutynib lub skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem (*HOVON 2021*).

Wytyczne hiszpańskie *GELLC 2020* wskazują, że leczenie pacjentów bez del. *17p*/mut. *TP53* zależne jest od jednoczesnego stwierdzenia bądź nie mutacji genów *IgHV*/del *11(q)* oraz stanu i wieku chorych. W terapii pacjentów z mutacjami genów *IgHV*/ brakiem del *11(q)* zależnie od wieku i stanu sprawności rekomenduje się: u pacjentów *fit* < 65 r. – ibrutynib lub FCR; *fit* > 65 r. – ibrutynib lub skojarzenie

bendamustyny z rytuksymabem; *unfit* – ibrutynib lub skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem. Podobnie pacjentom bez zaburzeń genu *TP53*, z brakiem mutacji *IgHV* i delecją 11q zaleca się w przypadku grupy *fit* < 65 r. – ibrutynib lub FCR; *fit* > 65 r. – skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem; *unfit* – ibrutynib lub skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem (GELLC 2020).

Francuska grupa ekspertów zaleca by u chorych bez mutacji *TP53* decyzję o leczeniu podjąć w oparciu o ocenę możliwości zastosowania schematu FCR – schemat ten jest zalecany, jeśli nie stwierdza się przeciwwskazań do zastosowania fludarabiny, niezależnie od statusu mutacji genu *IgHV*, przy czym w grupie chorych bez mutacji genu *IgHV* możliwość jest również zastosowania ibrutynibu. U chorych z przeciwwskazaniami do terapii fludarabiną i potwierdzoną obecnością mutacji genu *IgHV* należy zastosować chemioimmunoterapię w skojarzeniach bendamustyna + rytuksymab lub obinutuzumab + chlorambucyl lub alternatywnie ibrutynib lub skojarzenie obinutuzumab + wenetoklaks. Pacjentom z przeciwwskazaniami do terapii fludarabiną i bez mutacji genu *IgHV* należy proponować ibrutynib lub skojarzenie obinutuzumab + wenetoklaks (FILO 2020).

Rekomendowane leczenie pierwszej linii dla pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53*

W wszystkich wytycznych wyróżnia się podgrupę pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53*, którzy są uważani za grupę wysokiego ryzyka i wykazują słabą odpowiedź na chemioimmunoterapię. W najnowszych zagranicznych (NCCN 2.2024, DGHO 2023, ESMO 2021) oraz krajowych (PTHIT-PALG-CLL 2023, PTOK 2020) wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53*, nie ma osobnych zaleceń uwzględniających obecność współistniejących chorób oraz wiek pacjentów. Wszystkie te wytyczne wskazują, że jako pierwszy wybór terapii pierwszoliniowej dla tych pacjentów rozważa się BTKI. Wytyczne zalecają akalabrutynib (PTHIT-PALG-CLL 2023, NCCN 2.2024: ± obinutuzumab, DGHO 2023, BSH 2022, ESMO 2021) lub zanubrutynib (PTHIT-PALG-CLL 2023, NCCN 2.2024, DGHO 2023) lub ibrutynib (PTHIT-PALG-CLL 2023, NCCN 2.2024, DGHO 2023, PTOK 2020, BSH 2022, ESMO 2021, HOVON 2021, FILO 2020, GELLC 2020) jako leczenie z wyboru w tej grupie pacjentów. Dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii BTKI, rekomenduje się zastosowanie wenetoklaksu z obinutuzumabem (PTHIT-PALG-CLL 2023, NCCN 2.2024, DGHO 2023, BSH 2022, ESMO 2021) lub wenetoklaksu z ibrutynibem (PTHIT-PALG-CLL 2023, NCCN 2.2024, DGHO 2023) lub monoterapii wenetoklaksem (PTHIT-PALG-CLL 2023, BSH 2022, ESMO 2021, HOVON 2021, FILO 2020, GELLC 2020). Z kolei idelalizyby z rytuksymabem są zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do żadnej innej terapii (PTHIT-PALG-CLL 2023, PTOK 2020, ESMO 2021, HOVON 2021, FILO 2020, GELLC 2020).

Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL, 2023 (PTHIT-PALG-CLL 2023)</p>	<p>Obecnie w pierwszej linii stosuje się trzy strategie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> o ciągłe podawanie leków celowanych: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib (refundacja w Polsce od stycznia 2024 r.); o schematy chemioterapii bez ograniczeń czasowych: wenetoklaks + obinutuzumab, wenetoklaks + ibrutynib (jeszcze nie refundowane w Polsce; zalecenia były tworzone w grudniu 2023 r.); o schematy chemioimmunoterapii ograniczonej czasowo z przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko CD20.
	<p>Czynniki wpływające na wybór leczenia w pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fundamentalne czynniki, które powinny być uwzględnione przy wyborze rodzaju leczenia w pierwszej linii, to zaburzenia genetyczne o niekorzystnym rokowaniu, delecja 17p i/lub mutacja <i>TP53</i> oraz status mutacji genów <i>IgHV</i>. Dodatkowo, należy wziąć pod uwagę współistniejące schorzenia, wiek, stan sprawności fizycznej [według skali ECOG, Karnofsky] oraz podatność na zakażenia. Narzędziem najczęściej stosowanym do oceny współistniejących schorzeń jest skala CIRS. Obejmuje ona ocenę narządów/systemów za pomocą skali 5-punktowej, gdzie zero oznacza brak choroby/normalną funkcję narządu, a cztery punkty oznaczają stan zagrażający życiu. Jednakże znaczenie tej skali w wyborze terapii celowanej jest mniejsze niż w przypadku chemioimmunoterapii. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy również uwzględnić preferencje pacjenta po dokładnej prezentacji potencjalnych korzyści i skutków ubocznych, drogi podania oraz konieczności hospitalizacji związanej z daną metodą leczenia. Obecność delecji 17p/mutacji <i>TP53</i>, związanych z opornością na leki alkilujące i analogi puryn oraz stanu niezmienionych genów <i>IgHV</i> wiąże się z krótkim czasem odpowiedzi na chemioimmunoterapię. Testy w kierunku delecji 17p, mutacji <i>TP53</i> oraz statusu mutacji genów <i>IgHV</i> należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia w pierwszej linii. • Przy wyborze między leczeniem ograniczonym czasowo (w Polsce w grudniu 2023 r., refundowanym schematem jest wenetoklaks + obinutuzumab) a ciągłym podawaniem inhibitorów BTK, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: profil toksyczności (funkcja nerek i ryzyko TLS w stosunku do migotania przedsionków i ryzyka krwawienia); drogę podawania [dożylnie (i.v.) + doustnie (p.o., <i>per os</i>) vs. tylko doustnie]; częstotliwość wizyt kontrolnych (5-tygodniowy okres zwiększania dawki wenetoklaksu); oraz preferencje pacjenta.
	<p>Pacjenci bez del17p/ mutacji <i>TP53</i> i ze zmutowanymi genami <i>IgHV</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w dobrym stanie ogólnym bez istotnych współistniejących schorzeń Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych współistniejących schorzeń i z normalną funkcją nerek, są obecnie jedynymi pacjentami, u których chemioimmunoterapia FCR nadal jest uważana za skuteczną metodę leczenia. Ze względu na wyniki badań <i>CLL13</i> i <i>CAPTIVATE</i> wytyczne NCCN, niemieckie i francuskie nie rekomendują już immunoterapii jako terapii pierwszego wyboru dla tej grupy pacjentów. Podobnie, zgodnie z wytycznymi PALG-PTHIT, w leczeniu tej grupy pacjentów należy najpierw rozważyć leczenie bez chemioimmunoterapii, tj. wenetoklaks + obinutuzumab (na podstawie badania <i>CLL13</i>) lub wenetoklaks + ibrutynib (na podstawie wyników badania <i>CAPTIVATE</i>), przy czym badanie to nie wykazało różnic w czasie przeżycia pacjentów leczonych wenetoklaksem i obinutuzumabem w porównaniu z wenetoklaksem i rybawiryną. Alternatywami mogą być ibrutynib, akalabrutynib (w Polsce nie refundowany w programie lekowym w tej grupie pacjentów) lub schematy wenetoklaks + obinutuzumab. Chemioimmunoterapia FCR jest także opcją leczenia.

- **Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami niekwalifikujący się do intensywnej chemioimmunoterapii**
 - U pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioimmunoterapii, **obecnie zalecane standardy leczenia to wenetoklaks + obinutuzumab lub inhibitory BTK: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib**. Obecnie, w Polsce, jedynie schematy wenetoklaks + obinutuzumab oraz obinutuzumab + chlorambucyl są refundowane w ramach programu lekowego. Ten ostatni schemat jest obecnie rzadko stosowany ze względu na znacznie większą skuteczność schematu wenetoklaks + obinutuzumab. Od stycznia 2024 r. dla pacjentów z tej grupy będzie refundowany zanubrutynib. **U pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku, w złym stanie ogólnym, gdy stosowanie leków dożylnych jest niemożliwe, można zastosować monoterapię chlorambucylem lub cyklofosfamidem.**

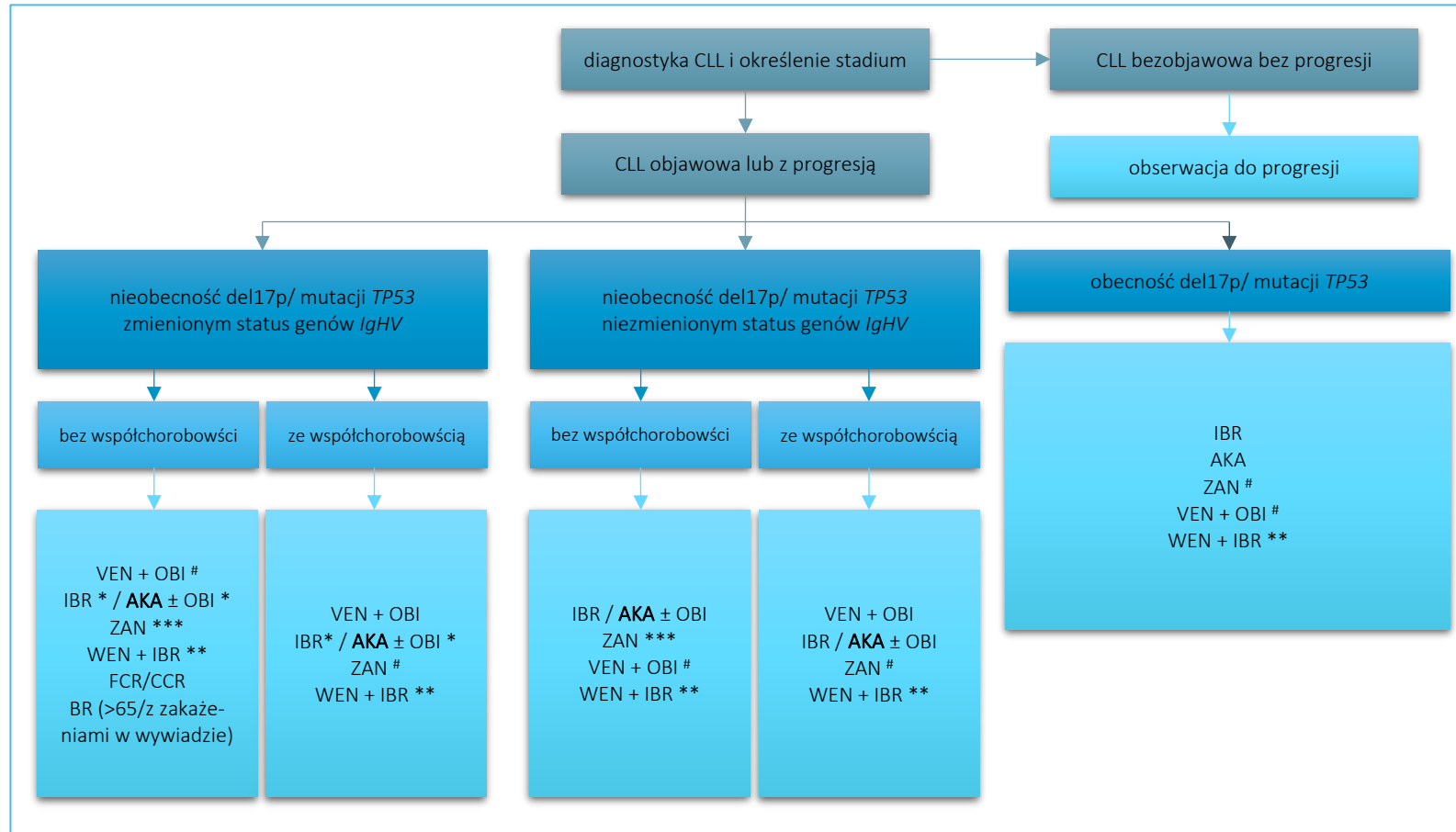
Pacjenci bez delecji 17p/mutacji TP53 z niezmienionym statusem genów IqHV

- **Pacjenci w dobrym stanie ogólnym bez istotnych współistniejących schorzeń**
 - Zalecaną terapią dla tej grupy pacjentów są inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib) lub wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub ibrutynibem. **Nie zaleca się chemioimmunoterapii** ze względu na niskie wskaźniki przeżycia. W Polsce dla tej grupy pacjentów refundowane jest leczenie inhibitorami BTK stosowanymi w monoterapii: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib (ten lek od stycznia 2024 r. zgodnie z zasadami wskazanymi w programie lekowym). Schemat wenetoklaks + obinutuzumab będzie również refundowany od stycznia 2024 r.
- **Pacjenci w gorszym stanie ogólnym z współistniejącymi schorzeniami**
 - Zalecany schemat leczenia dla tej grupy pacjentów to **wenetoklaks + obinutuzumab, ibrutynib, akalabrutynib i zanubrutynib**. Obecnie w Polsce refundowane są dla tej grupy pacjentów: wenetoklaks i obinutuzumab, ibrutynib i akalabrutynib (w ramach programu leków B.79). Od stycznia 2024 r. zanubrutynib będzie refundowany również dla pacjentów z tej grupy.

Pacjenci z delecją 17p/mutacją TP53

- **Pacjenci z delecją 17p/mutacją TP53 nie powinni być leczeni chemioimmunoterapią.**
- Inhibitory BCR i BCL2 obecnie uważane są za najskuteczniejsze schematy leczenia konwencjonalnego u pacjentów z delecją 17p/mutacją TP53. **Zalecane schematy leczenia w pierwszej linii to inhibitory BTK. Alternatywami mogą być wenetoklaks + obinutuzumab lub wenetoklaks jako monoterapia.**
- **Idelalizyb**, zgodnie z zaleceniem ESMO, może być stosowany w pierwszej linii leczenia CLL u pacjentów z delecją 17p/mutacją TP53, którzy nie kwalifikują się do alternatywnych terapii, i konieczne jest stosowanie się do zaleceń w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakaźnych.
- Inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib — ten lek od stycznia 2024 r. zgodnie z zasadami wskazanymi w programie lekowym) są refundowane w Polsce. Obecne zalecenia dotyczące wyboru terapii pierwszoliniowej są przedstawione na wykresie poniżej.

Wykres 1. Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszoliniowego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z wskazaniami do rozpoczęcia terapii (PTHiT-PALG-CLL 2023).



– refundacja od stycznia 2024 r.; * – nierefundowane w Polsce dla tego wskazania; ** – nierefundowane w Polsce; *** – refundacja od stycznia 2024 r., pod warunkiem że: wiek ≥ 65 lat lub wiek 18–65 lat i wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub terapii parenteralnymi antybiotykami) lub ≥ 3 infekcji (wymagających terapii doustnymi antybiotykami) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta; kolejność inhibitorów tyrozyny kinazy Brutona (BTK) według daty rejestracji Europejskiej Agencji Leków (EMA). Uwaga: akalabrutynib jest refundowany w Polsce tylko jako monoterapia;

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p data-bbox="190 839 369 951">Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2020 (PTOK 2020)</p> <p data-bbox="190 1262 369 1318">National Comprehensive Cancer</p>	<p data-bbox="389 304 1984 328">BR — bendamustyna, rytuksymab; CCR — kladyrybina, cyklofosfamid, rytuksymab; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; IgHV — łańcuch ciężki zmienny immunoglobuliny.</p> <ul data-bbox="439 363 1984 539" style="list-style-type: none"> Należy podkreślić, że przy wyborze leczenia pierwszoliniowego (wyłączając pacjentów z delecją 17p/mutacją w genie <i>TP53</i>) rodzaj terapii czasami zależy od preferencji pacjenta i powinien być omówiony z pacjentem, zwłaszcza gdy istnieje wysokie ryzyko niestosowania się do terapii podczas długotrwałego leczenia inhibitorami BTK. Zgodnie z obecnymi wytycznymi międzynarodowych towarzystw (NCCN, wytyczne niemieckie, wytyczne francuskie), u wszystkich pacjentów z CLL, niezależnie od genetycznych czynników rokowniczych, terapia pierwszego wyboru polega na leczeniu bez chemioterapii. Obecnie w Polsce terapie ukierunkowane zarejestrowane w krajach UE nie są tak szeroko refundowane. W naszych zaleceniach dla polskich hematologów uwzględniamy dostępność poszczególnych leków w Polsce, ale prezentujemy również wskazania rejestracyjne EMA.
	<p data-bbox="389 555 1984 611">Wybór schematu leczenia zależy od: stanu wydolności fizycznej pacjenta; czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki alkilujące i analogi puryn (del17p/mutacja <i>TP53</i>); czynników predykcyjnych odpowiedzi na chemoimmunoterapię (stan mutacji genów <i>IGVH</i>).</p>
	<p data-bbox="389 643 1984 667">Chorzy bez delecji 17p/mutacji <i>TP53</i></p> <ul data-bbox="439 691 1984 1018" style="list-style-type: none"> Pacjenci bez innych chorób współistniejących (fit) <ul data-bbox="533 722 1984 890" style="list-style-type: none"> Za „złoty standard” leczenia w tej grupie chorych uważa się chemioimmunoterapię według schematu FCR [IA]. Grupą o szczególnie dobrym rokowaniu są chorzy z obecnością mutacji genów dla IGVH, natomiast rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genów <i>IGVH</i> jest znacznie gorsze — z tego względu należy u nich rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych. Zamiast schematu FCR można stosować schematy na bazie kladyrybiny, na przykład CCR (kladyrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) [IIB] U chorych spełniających kryteria kwalifikacji do intensywnej chemoimmunoterapii w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR) [IB] Pacjenci ze współistniejącymi innymi chorobami (unfit) <ul data-bbox="533 930 1984 1018" style="list-style-type: none"> Obecnie również w tej grupie pacjentów zalecanym standardem leczenia stała się chemioimmunoterapia w postaci chlorambucylu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (ofatumumab, rytuksymab) [IA] Ibrutynib można obecnie rozważyć jako opcję terapeutyczną u chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemoimmunoterapii
	<p data-bbox="389 1042 1984 1066">Chorzy z delecją 17p/mutacją <i>TP53</i></p> <ul data-bbox="439 1090 1984 1233" style="list-style-type: none"> Zalecaną aktualnie opcją terapeutyczną dla chorych z delecją 17p/mutacją <i>TP53</i> są inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: ibrutynib i idelalizyb [IIA], przy czym w pierwszej linii leczenia chorych na CLL z del17p/mutacją <i>TP53</i> idelalizyb może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia. W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą [IVC]: alemruzumab w połączeniu z metyloprednizolonu, duże dawki kortykosteroidów (metyloprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem
<p data-bbox="389 1249 1984 1273">Chorzy bez del17p/mutacji <i>TP53</i>- sugerowane schematy leczenia (alfabetycznie według kategorii)</p> <ul data-bbox="439 1297 1984 1318" style="list-style-type: none"> schematy preferowane: akalabrutynib ± obinutuzumab [1]; wenetoklaks + obinutuzumab [1]; zanubrutynib [1] 	

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p>Network, 2024 (NCCN 2.2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pozostałe preferowane</u>: ibrutynib [1]; ibrutynib + obinutuzumab [2B]; ibrutynib + rytuksymab [2B]; ibrutynib + wenetoklaks [2B] • <u>użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych</u>: dla chorych ze zmutowanym <i>IgHV</i> w wieku <65 r.ż. bez istotnych schorzeń współistniejących – FCR [2A]; w przypadku braku dostępu do inhibitorów BTK i wenetoklaksu lub przeciwwskazań do ich zastosowania lub konieczności szybkiego złagodzenia choroby – bendamustyna + przeciwciało monoklonalne anti-CD20 [2A]; obinutuzumab ± chlorambucyl [2A]; wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) + przeciwciało monoklonalne anti-CD20 [2B; 3 dla pacjentów <65 r.ż. bez istotnych współistniejących chorób) <p><u>Chorzy z del17p/mutacją TP53- sugerowane schematy leczenia (alfabetycznie według kategorii).</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioimmunoterapia nie jest zalecana z uwagi na niskie wskaźniki odpowiedzi. • <u>schematy preferowane</u>: akalabrutynib ± obinutuzumab [1]; wenetoklaks + obinutuzumab [1]; zanubrutynib [1] • <u>pozostałe preferowane</u>: ibrutynib [1]; ibrutynib + wenetoklaks [2B] • <u>użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych</u>: w przypadku braku dostępu do inhibitorów BTK i wenetoklaksu lub przeciwwskazań do ich zastosowania lub konieczności szybkiego złagodzenia choroby – metyloprednizolonu (HDMP) + przeciwciało monoklonalne anti-CD20 [2A]; obinutuzumab [2A] <p><u>Wybór schematu leczenia</u>: Opcje terapii w pierwszej linii terapii obecnie zmieniają się i poszerzają. Obecnie uważa się, że w wyborze leczenia istotne są czynniki ryzyka genetycznego: del(17p13) lub mutacja <i>TP53</i>; złożony kariotyp (3 lub więcej aberracji); status <i>IgHV</i> niezmutowany</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2023 (DGHO 2023)</p>	<p><u>Chorzy z brakiem del(17p)/mutacji TP53, brakiem złożonego kariotypu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>pacjenci ze zmutowanym <i>IgHV</i></u>: obinutuzumab + wenetoklaks lub akalabrutynib ± obinutuzumab lub zanubrutynib lub ibrutynib ± obinutuzumab lub ibrutynib + wenetoklaks • <u>pacjenci z niezmutowanym <i>IgHV</i></u>: akalabrutynib ± obinutuzumab lub zanubrutynib lub ibrutynib ± obinutuzumab lub obinutuzumab + wenetoklaks lub ibrutynib + wenetoklaks <p><u>Chorzy z del(17p)/mutacją TP53 i/lub złożonym kariotypem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wszyscy chorzy: akalabrutynib lub zanubrutynib lub ibrutynib lub obinutuzumab + wenetoklaks lub ibrutynib + wenetoklaks
<p>British Society for Haematology, 2022 (BSH 2022)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia 1 linii CLL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacje (zatwierdzone przez NICE): <ul style="list-style-type: none"> ○ skojarzenie wenetoklaks + obinutuzumab lub monoterapia akalabrutynibem są zalecanymi opcjami jako terapia początkowa u pacjentów niespełniających kryteriów do otrzymania chemioimmunoterapii, niezależnie od statusu <i>TP53</i> [IB] ○ chemioimmunoterapie oparte na bendamustynie lub chlorambucylu nie są już zalecane [IB] ○ zatwierdzone przez NICE opcje leczenia dla pacjentów, u których stwierdzono zaburzenia <i>TP53</i>, obejmują akalabrutynib, ibrutynib lub monoterapię wenetoklaksem dla tych z przeciwwskazaniami do inhibitora receptora limfocytów B [IB] ○ <u>u pacjentów fit bez mutacji TP53</u> skojarzenie wenetoklaks + obinutuzumab może być stosowane i refundowane poprzez <i>Cancer Drug Fund</i> ○ <u>u pacjentów fit bez mutacji TP53 i z mutacją <i>IgHV</i></u> chemioimmunoterapia FCR pozostaje akceptowalną terapią początkową (bendamustyna + rytuksymab lub chlorambucyl + obinutuzumab nie są już zalecane) [IB]

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p>European Society for Medical Oncology, 2021 (ESMO 2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacje (niezatwierdzone przez NICE): <ul style="list-style-type: none"> ○ skojarzenie akalabrutynib + obinutuzumab jest opcją leczenia w pierwszej linii [IB] dla wszystkich pacjentów z lub bez zaburzeń TP53 [IB] ○ monoterapia ibrutynibem jest opcją leczenia w pierwszej linii dla wszystkich pacjentów z lub bez mutacji TP53 [IB] ○ obecnie nie ma miejsca dla zastosowania skojarzenia BTKi/BCL2i w I linii leczenia CLL o standardowym ryzyku poza badaniami klinicznymi <p>Wybór schematu leczenia: w leczeniu zaawansowanej choroby w ramach I linii (<i>front-line</i>) dostępnych jest kilka opcji terapeutycznych. Decyzja dotycząca doboru odpowiedniego postępowania powinna uwzględniać ocenę obecności zmutowanego genu <i>IgHV</i>, delecji 17p/mutacji <i>TP53</i> oraz czynników indywidualnych jak np. interakcje z innymi lekami stosowanymi przez pacjenta, choroby współistniejące, preferencje chorego i dostępność do leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu pacjentów z chorobami współistniejącymi skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem może być postępowaniem preferowanym w porównaniu do chemioimmunoterapii • dla pacjentów z podgrupą fit nie zdefiniowano ostatecznej rekomendacji dotyczącej miejsca zastosowania powyższego skojarzenia (WEN+OBI), jednak eksperci zwracają uwagę, że takie połączenie może również okazać się korzystne. Chemioimmunoterapia (CIT) znajduje zastosowanie w leczeniu I linii u pacjentów kwalifikujących się do takiego leczenia (fit) z obecnym zmutowanym genem IgHV. Należy jednak pamiętać o odległych skutkach takiego leczenia, jak np. ryzyku rozwoju wtórnych nowotworów, białaczek, zespołów mielodysplastycznych i zakażeń. W ramach CIT młodzi pacjenci kwalifikujący się do tej terapii otrzymują schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Bendamustyna z rytuksymabem stanowią opcję terapeutyczną zarezerwowaną dla chorych powyżej 65 rż z uwagi na podwyższone ryzyko zakażeń i wtórnych nowotworów w przypadku stosowania FCR. • dla chorych z istotnymi chorobami współistniejącymi należy rozważyć skojarzenie chlorambucylu z obinutuzumabem, jeśli terapie celowane nie są dostępne. Powyższe postępowanie potencjalnie może być również rozważone u starszych chorych w podgrupie <i>fit</i>, jednak w momencie opracowywania wytycznych dane wspierające takie postępowanie były ograniczone. • u chorych z nieobecnym zmutowanym genem IgHV bez del.17p/mut. TP53 ESMO uwzględnia zastosowanie ibrutynibu (dane dla pacjentów <i>fit</i> są w trakcie badań klinicznych). Z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa CIT na tym etapie nie jest preferowanym leczeniem, ale może być rozważony, jeśli inne opcje terapeutyczne nie są dostępne. • w leczeniu chorych unfit bez zmutowanego genu IgHV zalecane są wenetoklaks i obinutuzumab lub ibrutynib lub akalabrutynib • w leczeniu pacjentów z obecną delecją 17p lub mutacją TP53 terapią I linii są BTKi – w tym rekomendowano ibrutynib lub akalabrutynib lub wenetoklaks lub idelalizyb + rytuksymab. Chemioimmunoterapia nie jest zalecana w tej grupie chorych z uwagi na niekorzystne rokowanie niezależnie od statusu <i>IgHV</i>. W tej populacji pacjentów alternatywnie można zastosować inhibitory BCL-2 – wenetoklaks – w przewlekłej monoterapii lub leczeniu skojarzonym z obinutuzumabem. Dla pacjentów niekwalifikujących się do żadnej innej terapii można rozważyć skojarzenie idelalizybu z rytuksymabem

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
---------------------------	----------------------------

W tabeli poniżej podsumowano leczenie I linii CLL rekomendowane przez ESMO.

Tabela 17. I linia leczenia CLL (ESMO 2020).

Objawowe wczesne lub zaawansowane stadium CLL				
niezmutowany gen <i>IgHV</i> brak del. 17p/mut. <i>TP53</i>		zmutowany gen <i>IgHV</i> brak del. 17p/mut. <i>TP53</i>		del. 17p/mut. <i>TP53</i>
<i>fit</i>	<i>unfit</i>	<i>fit</i>	<i>unfit</i>	wszyscy pacjenci
IBR CIT ¹ : FCR [IA]	WEN+OBI ³ IBR lub AKA ³ CIT ² : CLBO [IA]	CIT: FCR IBR [IA]	WEN + OBI ³ CIT: CLBO IBR lub AKA ³ [IA]	IBR lub AKA ³ WEN + OBI ³ WEN IDEL+R [IIIA]

CIT – chemioimmunoterapia; CLBO – chlorambucyl + obinutuzumab; FCR – fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab; *IgHV* – immunoglobulin heavy chain variable; AKA – akalabrutynib;

¹ CIT jest terapią alternatywną jedynie, gdy leczenie celowane jest przeciwwskazane lub niedostępne;

² bendamustyna z rytuksymabem mogą być rozważone alternatywnie u pacjentów powyżej 65 rż.;

³ jeśli dostępny.

Chorzy bez delecji 17p/mut. *TP53* z obecnym zmutowanym genem *IgHV*:

- u chorych ≤ 65-70 rż rekomenduje się skojarzenie FCR [A]. Zalecanym leczeniem u starszych chorych > 65-70 rż, bez chorób współtowarzyszących jest skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem [A]. Z kolei, chorzy niekwalifikujący się do powyższych terapii mogą być leczeni chlorambucylem z obinutuzumabem (I wybór) [A], chlorambucylem z rytuksymabem (II wybór) [B] lub ibrutynibem (III wybór) [A]

Chorzy bez del. 17p/mut. *TP53* z niezmutowanym genem *IgHV*:

- zastosowane leczenie również zależy od stanu ogólnego pacjenta.
- zdrowi, młodzi chorzy (≤ 65-70 rż) mogą mieć włączone leczenie schematem FCR lub ibrutynibem [B]
- chorzy strasi (> 65-70 rż) bez chorób towarzyszących powinni być leczeni bendamustyną z rytuksymabem lub ibrutynibem [B]
- chorym niekwalifikującym się do powyższych terapii holenderscy eksperci rekomendują zastosowanie chlorambucylu z obinutuzumabem lub ibrutynibu (I wybór) [B] lub chlorambucyl z rytuksymab (II wybór) [B].

Chorzy z obecną delecją 17p/mut. *TP53*: ibrutynib (I wybór) [A], wenetoklaks przewlekłe (II wybór) [B] oraz idelalizyb z rytuksymabem (III wybór) [B]

Hemato-Oncologie
voor Volwassenen
Nederland, 2021
(HOVON 2021)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
French CLL Study Group, 2020 (FILO 2020)	<p>Chorzy, u których nie stwierdza się mutacji TP53:</p> <ul style="list-style-type: none"> w pierwszej kolejności należy ocenić czy możliwe jest zastosowanie fludarabiny w oparciu o jego wiek (< 65-70 lat), obecność istotnych schorzeń współistniejących (CIRS < 6), prawidłowość funkcjonowania nerek (GFR > 60 ml/min) oraz o obecność/brak mutacji genu <i>IgHV</i>. u chorych z mutacją genu <i>IgHV</i> bez przeciwwskazań do zastosowania fludarabiny standardem postępowania jest schemat FCR (u chorych w wieku <65-70 lat 6 cykli, u osób > 65-70 lat 4 cykle FCR, a następnie 2 podania rytuksymabu). pacjentom bez mutacji genu <i>IgHV</i> bez przeciwwskazań do zastosowania fludarabiny można zaproponować ibrutynib lub schemat FCR (w dawkowaniu opisanym powyżej) u chorych z przeciwwskazaniami do terapii fludarabiną i potwierdzoną obecnością mutacji genu <i>IgHV</i> standardem postępowania jest zastosowanie chemioimmunoterapii – bendamustyna + rytuksymab (BR) lub obinutuzumab + chlorambucyl (G-Clb). Pozostałe opcje terapeutyczne obejmują podanie ibrutynibu lub skojarzenie obinutuzumab + wenetoklaks (G-WEN) chorym z przeciwwskazaniami do terapii fludarabiną i bez mutacji genu <i>IgHV</i> należy proponować ibrutynib lub skojarzenie obinutuzumab + wenetoklaks. Zastosowanie chemioimmunoterapii w tej grupie chorych (G-Clb lub BR) może być konieczne z uwagi na brak refundacji ibrutynibu i G-WEN, jednak postępowanie to nie przynosi znaczących korzyści klinicznych <p>Chorzy ze stwierdzoną mutacją TP53: zaleca się stosowanie ibrutynibu, a jeśli występują przeciwwskazania do jego podania wenetoklaksu lub skojarzenia rytuksymab + idelalizybu</p>
Grupo Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica 2020 (GELLC 2020)	<p>Chorzy z delecją 17p/mutacją TP53: ibrutynib [IIa], wenetoklaks [IIa] lub skojarzenie idelalizybu z rytuksymabem [IIa]</p> <p>Chorzy bez zaburzeń genu TP53, z obecną mutacją <i>IgHV</i>/brakiem delecji 11q: rekomenduje się zastosowanie terapii zależnie od wieku i stanu sprawności:</p> <ul style="list-style-type: none"> wśród pacjentów fit < 65 r.ż. zaleca się schemat FCR [Ia] lub ibrutynib [Ib], natomiast pacjentom > 65 r.ż. skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem [Ib] lub ibrutynib [Ib]. chorym unfit (niebędącym kandydatami do leczenia FCR z uwagi na stan ogólny lub schorzenia współistniejące) rekomenduje się stosowanie ibrutynibu [Ib] lub skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem [Ib] <p>Chorzy fit bez zaburzeń genu TP53, z brakiem mutacji <i>IgHV</i> i delecją 11q: ibrutynib [Ib]. Wśród opcji wymieniane są także schemat FCR, jako opcja dla chorych < 65 r.ż. [Ia] oraz skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem [dla chorych > 65 r.ż. [Ib]. Chorym <i>unfit</i> zaleca się ibrutynib [Ib] oraz skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem [Ib]. W tabeli poniżej podsumowano rekomendacje dotyczące I linii leczenia.</p>

Tabela 18. Rekomendacje dotyczące I linii leczenia CLL (GELLC 2020).

I linia leczenia pacjentów z chorobą aktywną CLL		
Brak del. 17p/mut. TP53		del. 17p/mut. TP53
Mut. <i>IGVH</i> /brak del(11q)	Brak mut. <i>IGVH</i> / del(11q)	

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie			
	<i>fit</i>	<i>Unfit</i>	<i>fit</i>	<i>unfit</i>
	< 65 r.ż.: FCR [Ia], IBR [Ib] > 65 r.ż.: BR [Ib], IBR [Ib]	IBR [Ib], OBI+ Clb [Ib]	IBR < 65 r.ż.: FCR > 65 r.ż.: BR	IBR OBI+ Clb
				IBR [IIa] WEN [IIa] IDEL+R [IIa]

Clb – chlorambucyl; **BR** – bendamustyna, rytuksymab; **FCR** – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; **IBR** – ibrutynib; **OBI** – obinutuzumab; **WEN** – wenetoklaks.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

2.7.2 Finansowanie I linii leczenia CLL w Polsce

W chwili obecnej refundacją w I linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 18/03/2024) objęte są dla:

- pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV*: ibrutynib w monoterapii oraz akalabrutynib w monoterapii;
- pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*): obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem, zanubrutynib w monoterapii.

Należy zauważyć, że kryteria włączenia do terapii akalabrutynibem są bardziej restrykcyjne i pozwalają na leczenie jedynie części pacjentów z CLL, tj. z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV*, co nie jest zgodne z obecnym stanem wiedzy oraz wytycznymi praktyki klinicznej. Również wśród terapii/schematów leczenia finansowanych w populacji bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) występują ograniczenia związane ze stanem sprawności chorych – leczenie zanubrutynibem w monoterapii i obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem refundowane jest wyłącznie dla pacjentów z grup *unfit*, co zobrazowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Schematy leczenia finansowane w programie B.79. w I linii leczenia.

Refundacja w PL B.79. w I linii leczenia u pacjentów:	AKA	IBR	OBI + CLB	WEN + OBI	WEN + IBR	ZAN
z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie <i>TP53</i> (mut <i>TP53</i>) lub niezmutowanym statusem <i>IgHV</i>	TAK	TAK	TAK		TAK	TAK TAK
pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut <i>TP53</i>):	NIE (populacja wnioskowa- wana)	NIE	TAK		TAK	TAK TAK
• <i>fit</i>			NIE	TAK	TAK	NIE
• <i>unfit*</i>			TAK		TAK	TAK TAK

* **Kryteria dla terapii OBI+CLB:** wyniki parametrów: CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6; przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

* **Kryteria dla terapii ZAN:** przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (*fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab*) zdefiniowane jako: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów: CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.

Poniżej wyszczególniono główne założenia programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 18/03/2024; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 11.7).

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 20. Główne założenia programu lekowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 18/03/2024) dotyczące leczenia I linii CLL.

Założenia programu lekowego	akalabrutynib	ibrutinib	obinutuzumab + chlorambucyl	wenetoklaks + obinutuzumab	wenetoklaks + ibrutinib	zanabrutynib
ogólne	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności 0-2 według skali ECOG; rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej; obecność wskazań do leczenia wg <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL))</i>; brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. 					
Kryteria kwalifikacji						
szczegółowe	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mutTP53) lub niezmutowanego statusu <i>IgHV</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; wyniki parametrów: <ul style="list-style-type: none"> CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min <u>lub</u> liczba punktów wg skali CIRS > 6; ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; 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. 	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; 	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) zdefiniowane jako: <ul style="list-style-type: none"> wiek 65 lat i powyżej <u>albo</u> wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów: 	

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Założenia programu lekowego	akalabrutynib	ibrutinib	obinutuzumab + chlorambucyl	wenetoklaks + obinutuzumab	wenetoklaks + ibrutinib	zanubrutynib
			<p>konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych;</p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny 			<ul style="list-style-type: none"> CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min, <u>lub</u> liczba punktów wg skali CIRS > 6, <u>lub</u> wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.
Kryteria wykluczenia	<p>ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania okres ciąży lub karmienia piersią; wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego 					
	<p>szczegółowe</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii wystąpienie postępującej wieloogniskowej 					

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Założenia programu lekowego	akalabrutynib	ibrutynib	obinutuzumab + chlorambucyl	wenetoklaks + obinutuzumab	wenetoklaks + ibrutynib	zanubrutynib
				leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona)		

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Dodatkowo finansowane są następujące substancje czynne wskazywane przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w I linii leczenia:

- w ramach katalogu chemioterapii – bendamustyna (załącznik C.67 – w przypadku: a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę), chlorambucyl (załącznik C.8), kladrybina (załącznik C.12), cyklofosfamid (załącznik C.13), fludarabiną (załącznik C.25), rytuksymab (załącznik C.51),
- w ramach refundacji aptecznej – chlorambucyl, cyklofosfamid, metyloprednizolon (MZ 18/03/2024).

Wskazania rejestracyjne omówionych powyżej produktów leczniczych refundowanych w I linii leczenia w ramach katalogu chemioterapii i refundacji aptecznej podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych rekomendowanych w I linii leczenia CLL, refundowanych w ramach katalogu chemioterapii i refundacji aptecznej.

Lek	Zarejestrowane wskazanie (CLL)	Rejestracja	Refundacja
Przeciwciała monoklonalne			
	Produkt leczniczy MabThera jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym z chemioterapią u pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych oraz u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.		
	Produkt leczniczy Blitzima 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 leczniczym Blitzima, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem leczniczym Blitzima w skojarzeniu z chemioterapią.		
Rytuksymab (MabThera, Blitzima, Riximyo)	Produkt Riximyo 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. 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.	TAK	TAK

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Lek	Zarejestrowane wskazanie (CLL)	Rejestracja	Refundacja
Kortykosteroidy			
Metylprednizolon (Depo-Medrol, Medrol, Metypred)	Metylprednizolon jest wskazany do stosowania w leczeniu paliatywnym białaczek i chłoniaków u dorosłych pacjentów	TAK	TAK
Metylprednizolon (Solu-Medrol)			NIE
Leki alkilujące			
Pochodne nitrozomocznika			
Bendamustyna (Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva)	Bendamustyna jest wskazana do leczenia: pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych , u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę	TAK	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
Pochodne iperytu azotowego			
Chlorambucyl (Leukeran)	Leukeran wskazany jest do leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej .	TAK	C91 C91.1
Cyklofosfamid (Endoxan)	Produkt leczniczy Endoxan jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej	TAK	C91 C91.1
Antymetabolity			
Purynowe			
Fludarabina (Fludara Oral)	Produkt Fludara Oral jest wskazany w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.	TAK	C91 C91.1
Kladrybina (Biodribin)	Produkt leczniczy Biodribin jest wskazany do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną i chłoniakiem nieziarniczym o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami .	TAK	C91 C91.1

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

2.8 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%) [^]
Wskaźnik DALY (wartość bezwzględna)	492 074 (95% CI: 445 250; 532 284)	948 464 (95% CI: 874 197; 1 065 254)	92,75%

[^] 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 oczekiwaną 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 Venclyxto (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*
ogółem				
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
niezdolność do samodzielnej egzystencji				
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
całkowita niezdolność do pracy				
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
częściowa niezdolność do pracy				
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).

3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (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 2023). 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.

Należy przy tym zauważyć, że w chwili obecnej również subpopulacja pacjentów bez wspomnianych obciążających cech molekularnych (bez del 17p lub mutacji *TP53* lub ze zmutowanym statusem *IgHV*) jest wyodrębniana w odnalezionych rekomendacjach dotyczących leczenia I linii CLL, a aktualnie wytyczne kliniczne zalecają stosowanie we wspomnianych grupach chorych nowych terapii celowanych, inhibitorów BCR i BCL2. Co więcej terapie te w dużej mierze pokrywają się z zalecanymi dla pacjentów ze wspomnianymi aberracjami (i gorszym rokowaniem), co świadczy o ich dużo wyższym potencjale terapeutycznym w porównaniu z klasycznymi chemioimmunoterapiami.

W warunkach polskich w leczeniu I linii CLL u pacjentów z wspomnianymi, niekorzystnymi cechami genetycznymi (del(17p)/m*TP53* lub niezmutowanym statusem *IgHV*) dostępne są: ibrutynib w monoterapii oraz akalabrutynib w monoterapii, natomiast w szerszej populacji chorych bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*): obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem oraz zanubrutynib w monoterapii.

Należy zauważyć, że kryteria włączenia do terapii akalabrutynibem są bardziej restrykcyjne i pozwalają na leczenie jedynie części pacjentów z CLL, tj. z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV*, co nie jest zgodne z obecnym stanem wiedzy oraz wytycznymi praktyki klinicznej, gdzie akalabrutynib jest w nich zazwyczaj pozycjonowany podobnie do wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem. Również zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL, bez ograniczeń na obecność cech molekularnych.

Odpowiedzią na powyżej opisane niezaspokojone potrzeby kliniczne jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych akalabrutynibu w pełnej populacji chorych z nieleczoną wcześniej CLL.

4 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL, (*ChPL Calquence® 2024*).

Do programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do *MZ 18/03/2024*) 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 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 18/03/2024) akalabrutynib w monoterapii w I linii leczenia jest udostępniany pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV*.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (szczegółowo przedstawionym w załączniku 11.8) proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach I linii terapii tj. pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) lub status mutacji *IgHV*, z kryteriami tożsamymi dla populacji objętej leczeniem wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem. Po wprowadzeniu wnioskowanych zmian populacja chorych na CLL leczonych akalabrutynibem w ramach I linii leczenia obejmować będzie pacjentów w wieku 18 lat i powyżej z przewlekłą białaczką limfocytową, w stanie sprawności 0-2 według WHO, brakiem wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, bez względu na status delecji 17p / mutacji w genie *TP53* lub status mutacji *IgHV*, bez przeciwwskazań do danego leku, z adekwatną wydolnością narządową.

Oznacza to poszerzenie obecnej populacji refundacyjnej dla akalabrutynibu stosowanego w monoterapii o pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) lub ze zmutowanym statusem *IgHV* (nowa populacja refundacyjna). Jednocześnie oznacza to objęcie refundacją akalabrutynibu stosowanego w monoterapii w nowej łącznej populacji refundacyjnej bez względu na status markerów genetycznych.

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

5 Liczebność populacji docelowej

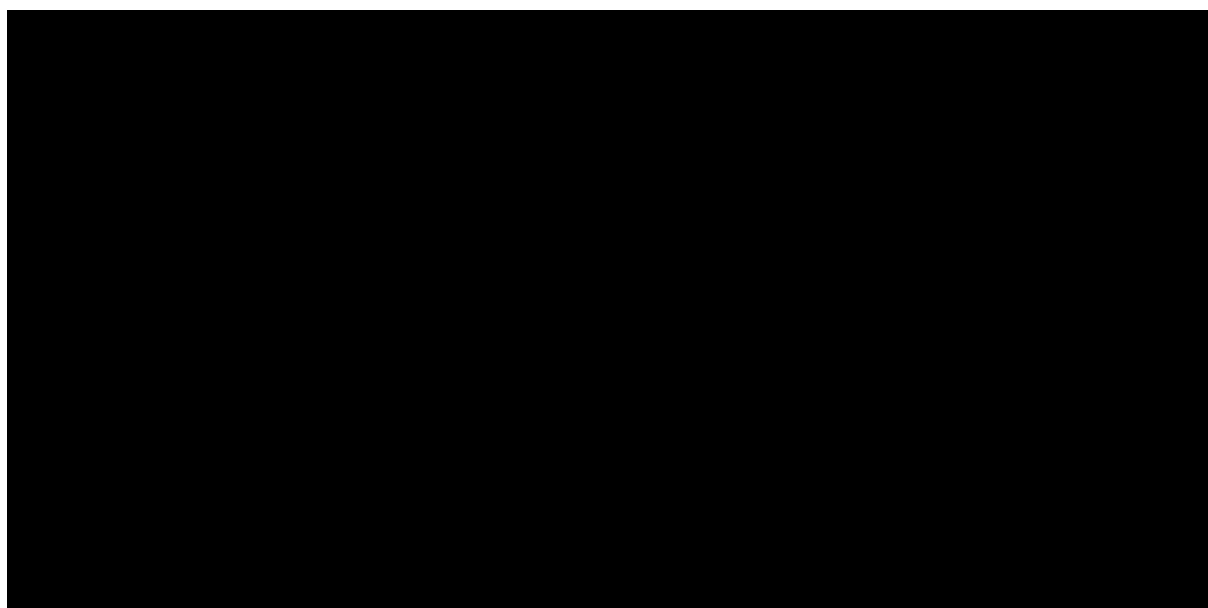
Na podstawie obecnych warunków refundacyjnych produktu leczniczego Calquence® w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 18/03/2024), w zakresie leczenia chorych pierwszego rzutu z CLL akalabrutynib jest refundowany u pacjentów z delecją 17p (del17p) i/lub mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanego statusu *IgHV* (subpopulacja *high-risk*).

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (zob. *APD Calquence 2024*), proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, niezależnie od statusu delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*). Oznacza to, że populację, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu dla akalabrutynibu stanowią pacjenci z CLL, bez del17p/mut*TP53* lub ze zmutowanym statusem *IgHV* (subpopulacja *low-risk*) kwalifikujący się do terapii w ramach pierwszej linii leczenia. Kolejne kroki oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Liczba nowych zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową (C.91.1)

Określenie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Calquence rozpoczęto od oszacowania rocznej liczby nowych zachorowań na białaczki limfatyczne (ICD-10: C.91) w Polsce. W tym celu wykorzystano dane z rocznych raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (*KRN 2024*), w którym przedstawiono zapadalność (liczbę unikalnych pacjentów), którzy zgodnie z bazą Krajowego rejestru Nowotworów zachorowali na białaczkę limfatyczną w danym roku. Dostępne dane obejmują lata 1999-2021. Analizując przebieg wykresu zauważono wyraźne załamanie trendu wzrostowego w latach 2020-2021, co spowodowane jest rozpoczęciem w 2020 roku pandemii SARS-Cov-2. Z tego względu do obliczeń wykorzystano dane raportowane dla okresu 1999-2019. Dane KRN ekstrapolowano na kolejne lata z wykorzystaniem trendu liniowego, co przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce – na podstawie danych KRN.



Prognozowana wg danych KRN liczba nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną w latach 2025-2026 w Polsce wyniesie [redacted] pacjentów.

Do określenia liczebności populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową wśród wszystkich pacjentów z białaczką limfatyczną wykorzystano publikację *Didkowska 2016*, w której przedstawiono zachorowalność i umieralność chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013. Opublikowane dane pochodziły z danych KRN oraz Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). Raportowane liczebności zestawiono z liczbą pacjentów z rozpoznaniem C91 w analogicznym okresie, po czym obliczono odsetek pacjentów z CLL wśród wszystkich pacjentów chorych na białaczkę limfatyczną. Szczegółowe obliczenia przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 wśród pacjentów z rozpoznaniem C91

Rok	Pacjenci z rozpoznaniem C91 (KRN 2024)	Pacjenci z rozpoznaniem C91.1 (<i>Didkowska 2016</i>)	Odsetek pacjentów z rozpoznaniem C91.1
1999	1 208	782	64,7%
2000	1 280	936	73,1%
2001	1 300	916	70,5%
2002	1 391	981	70,5%
2003	1 419	1 055	74,3%
2004	1 578	1 142	72,4%

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Rok	Pacjenci z rozpoznaniem C91 (KRN 2024)	Pacjenci z rozpoznaniem C91.1 (Didkowska 2016)	Odsetek pacjentów z rozpoznaniem C91.1
2005	1 618	1 126	69,6%
2006	1 635	1 172	71,7%
2007	1 644	1 211	73,7%
2008	1 776	1 336	75,2%
2009	1 926	1 469	76,3%
2010	1 752	1 272	72,6%
2011	1 691	1 234	73,0%
2012	1 784	1 257	70,5%
2013	2 237	1 749	78,2%

Na podstawie przedstawionych danych oszacowano, że spośród pacjentów z rozpoznaniem C91 u [REDACTED] chorych rozpoznano przewlekłą białaczkę limfocytową. Powyższy odsetek odniesiono do ekstrapolowanej na podstawie bazy KRN liczby pacjentów z rozpoznaniem C91. Na tej podstawie obliczono, że w 2025 roku przewlekła białaczka limfocytowa zostanie rozpoznana u [REDACTED] chorych oraz w 2026 r. [REDACTED] chorych.

Liczba pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii leczenia

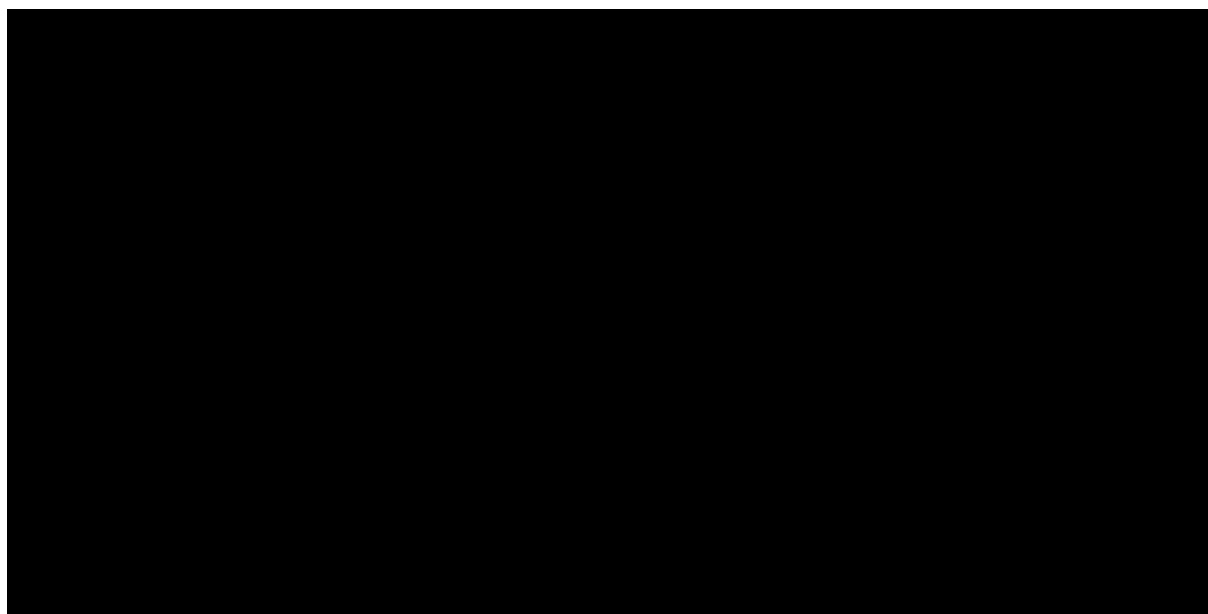
Wnioskowane rozszerzenie wskazań dla akalabrutynibu dotyczy zastosowania terapii w ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z CLL. Zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” w ramach pierwszej linii leczenia możliwe jest zastosowanie terapii: akalabrutynibem w monoterapii, ibrutynibem w monoterapii, obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem, wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz monoterapię zanubrytynibem (MZ 18/03/2024). Ponadto od 1 kwietnia 2024 r. w ramach programu lekowego refundowany będzie schemat leczenia ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem. Refundacja monoterapii akalabrutynibem oraz ibrutynibem w ramach programu lekowego obowiązuje od 1 stycznia 2023 r., natomiast rozpoczęcie refundacji zanubrytynibu w programie lekowym B.79 rozpoczęło się wraz z obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 stycznia 2024 r. W związku z powyższym brak jest aktualnych danych umożliwiających oszacowanie populacji pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii leczenia CLL wymienionymi schematami. Z tego względu do oszacowania populacji pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej wykorzystano dane statystyczne NFZ o liczbie nowych pacjentów włączanych na terapię obinutuzumabem, wenetoklaksem

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

i ibrutynibem w latach 2017-2022. Wykres 3 przedstawia łącznie liczbę nowych pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi wraz ze zmianami w programach lekowych dedykowanych leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

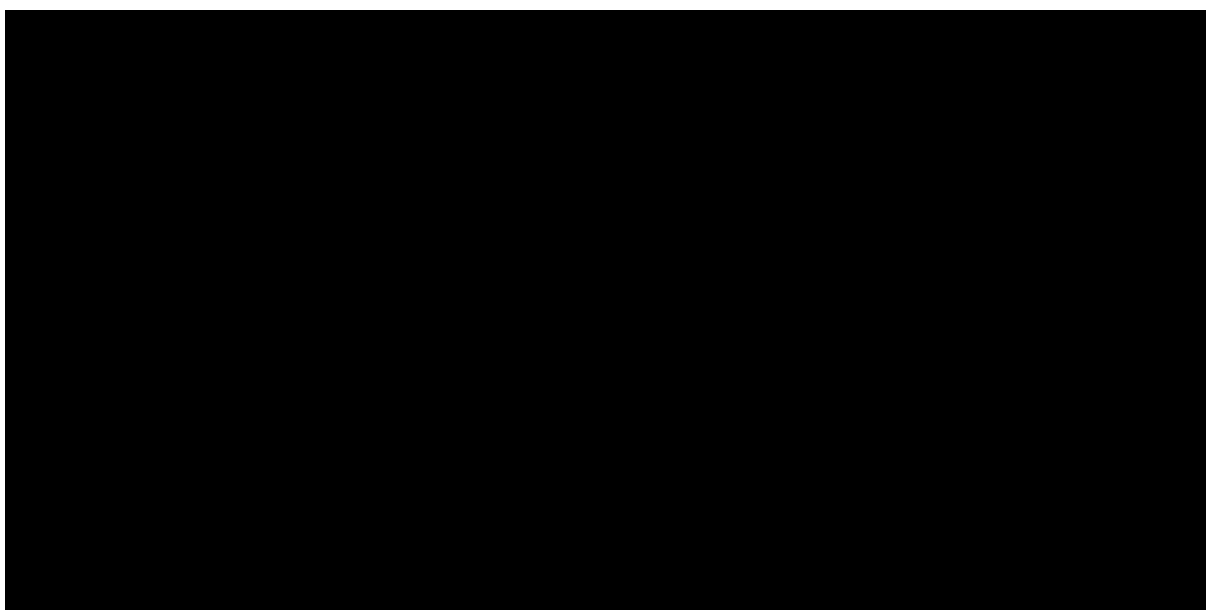
Wykres 3. Liczba nowych pacjentów leczonych obinutuzumabem, ibrutynibem i wenetoklaksem.



Refundacja terapii skojarzonej obinutuzumabem z chlorambucylem w ramach pierwszej linii leczenia rozpoczęła się w lipcu 2016 r w programie lekowym B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”. Od września 2017 r. pacjenci z oporną lub nawrotową CLL, z del17p/mutTP53 mogli otrzymywać monoterapię ibrutynibem w programie lekowym B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”. Następnie w styczniu 2019 r. w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1)” rozpoczęto refundację schematu leczenia wenetoklaksem w monoterapii w ramach drugiej linii leczenia pacjentów z del17p/mutTP53. W dalszym okresie w ramach drugiej linii leczenia CLL została wydana pozytywna decyzja refundacyjna dla terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem oraz rozszerzono wskazania refundacyjne dla monoterapii ibrutynibem i wenetoklaksem o pacjentów bez del17p/mutTP53. Od listopada 2021 r. w ramach pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej rozpoczęto refundację leczenia skojarzonego wenetoklaksem z obinutuzumabem. Na podstawie wyżej podanych zmian określono, że liczba nowych pacjentów leczonych w latach 2017-2022 w pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego odpowiada wszystkim pacjentom otrzymującym terapię obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem lub wenetoklaksem. Po wydaniu pozytywnej decyzji

o refundacji schematu WEN+OBI zauważalny jest skok liczby nowych pacjentów włączanych do leczenia wenetoklaksem. Na podstawie dostępnych danych oszacowano, że spośród pacjentów leczonych schematami opartymi na wenetoklaksie, terapię pierwszego rzutu otrzymało [REDAKTOWANO] pacjentów. Uzyskane liczby pacjentów leczonych poszczególnymi schematami zsumowano, po czym liczbę nowych pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia ekstrapolowano na kolejne lata poprzez dopasowanie trendu liniowego. Wyniki ekstrapolacji przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Liczba pacjentów otrzymujących 1L leczenia CLL w ramach programu lekowego – ekstrapolacja danych NFZ.



Liczbę nowych pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia w ramach programu lekowego na [REDAKTOWANO] w 2025 r. i [REDAKTOWANO] w 2026 r.

Pacjenci bez del17p/mutTP53 lub ze zmutowanym IgHV

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji zastosowania akalabrutynibu w monoterapii, populację docelową dla rozważanej interwencji stanowią wcześniej nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, u których nie potwierdzono obecności mutacji w krótkim ramieniu chromosomu 17p lub mutacji w genie *TP53* lub ze zmutowanym statusem *IgHV*. Do oszacowania odsetka pacjentów wykorzystano dane z odnalezionej publikacji *Le Bris 2016*, która dotyczy analizy pełnego kariotypu pacjentów z CLL leczonych terapią skojarzoną fludarabiną z cyklofosfamidem i rytuksymabem w ramach pierwszej linii leczenia. Na podstawie przedstawionych danych określono, że powyższe kryterium spełnione jest

u [redacted] pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Odsetek ten odniesiono do liczby pacjentów otrzymujących terapię w ramach pierwszej linii leczenia w programie lekowym.

Liczebność populacji docelowej

Poszczególne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania akalabrutynibu w monoterapii dla lat 2025-2026, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 36. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej.

Parametr	2025	2026
Prognozowana liczba pacjentów z rozpoznaniem C.91 (KRN 2024)	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z rozpoznaniem C.91.1: [redacted] % (KRN 2024, Didkowska 2016)		
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C.91.1	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów otrzymujących 1L leczenia w ramach programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów bez del17p/mutTP53 lub ze zmutowanym IgHV: [redacted] (Le Bris 2016)		
Liczebność populacji docelowej	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami liczebność populacji, u której nie stosowano wcześniejszego leczenia z powodu CLL wynosi w latach 2025-2026 kolejno [redacted] pacjentów.

6 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*).

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Wnioskowaną interwencję stanowi produkt leczniczy Calquence® 100 mg tabletki powlekane, 60 tabletek oraz produkt leczniczy Calquence® 100 mg kapsułki twarde, 60 tabletek. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) z dnia 19 lutego 2024 r. (*ChPL Calquence® 2024*).

Tabela 37. Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib).

		Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)	
		tabletki powlekane	kapsułki twarde
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1479/003 EU/1/20/1479/004	EU/1/20/1479/001 EU/1/20/1479/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	5 listopada 2020 r.	
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	19 lutego 2024 r.	
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej	
	Kod ATC	L01EL02	
	Dostępne preparaty	Calquence® 100 mg tabletki powlekane, 56 tabletek Calquence® 100 mg tabletki powlekane, 60 tabletek	Calquence® 100 mg kapsułki twarde, 56 kapsułek Calquence® 100 mg kapsułki twarde, 60 kapsułek

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)

tabletki powlekane

kapsułki twarde

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}) wyniósł 0,5-1,5 godziny dla akalabrutynibu i 1 godzinę dla ACP-5862. Bezwzględna dostępność biologiczna produktu leczniczego Calquence® wyniosła 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

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)

tabletki powlekane

kapsułki twarde

W warunkach *in vitro* akalabrutynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A i w mniejszym stopniu na drodze sprzęgania 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, wynosił 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

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)		
	tabletki powlekane	kapsułki twarde
Wskazanie	<p>Akalabrutynib jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Nie przeprowadzono badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>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 m², szacowany na podstawie MDRD), 109 pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) a 192 pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większe niż lub równe 90 ml/min/1,73 m²). Nie scharakteryzowano farmakokinetyki akalabrutynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejsze niż 29 ml/min/1,73m²) 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.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL). • Produkt leczniczy Calquence® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię. 	
	Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>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.</p> <p>Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin.</p> <p>Leczenie produktem Calquence® należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p><i>Działania niepożądane</i></p>

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)

	tabletki powlekane	kapsułki twarde
Zalecane modyfikacje dawkowania produktu Calquence® z powodu wystąpienia działań niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 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® 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
Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym	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 38. 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.

Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)

tabletki powlekane	kapsułki twarde
Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego	Antagoniści receptora H2
	Leki zobojętniające sok żołądkowy
	Produkt Calquence® należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H2
	Odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny.

Akalabrutynib w postaci tabletek może być podawany jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (inhibitorami pompy protonowej, antagonistami receptora H2, lekami zobojętniającymi sok żołądkowy), w przeciwieństwie do akalabrutynibu w postaci kapsułek, który ma zaburzone wchłanianie, gdy jest podawany jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego.

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).

Zaburzenia czynności nerek

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 < 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.

Zaburzenia czynności wątroby

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).

Ciężkie choroby serca

Pacjenci z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego zostali wykluczeni z badań klinicznych z produktem leczniczym Calquence.

Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)		
	tabletki powlekane	kapsułki twarde
Przeciwwskazania	<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. Kapsulek nie należy rozgryzać, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ może to wpłynąć na wchłanianie produktu leczniczego w organizmie.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	
	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<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 jednoczesne stosowanie jest medycznie konieczne. Nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem Calquence.</p> <p>Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze wstrzymaniem podawania produktu leczniczego Calquence® przez co najmniej 3 dni przed i po zabiegu chirurgicznym.</p>
<p><u>Zakażenia</u></p> <p>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 wielogniskową leukoencefalopatię (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>, PML).</p>		
<p><i>Reaktywacja wirusa</i></p> <p>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</p>		

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)

tabletki powlekane

kapsułki twarde

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

Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib)			
	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">tabletki powlekane</td> <td style="text-align: center;">kapsułki twarde</td> </tr> </table>	tabletki powlekane	kapsułki twarde
tabletki powlekane	kapsułki twarde		
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>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 przeciwwzakaźnych 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.</p> <p><u>Calquence® zawiera sód</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p>Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>		

6.1.1 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 18/03/2024; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 11.7).

Tabela 39. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 18/03/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Acalabrutynibum	Calquence, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutto-akalabrutynib	23000,00	24840,00	26330,40	26330,40	B.79.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib) | w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Acalabrutynibum</i>	Calquence, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- akalabrutynib	23000,00	24840,00	26330,40	26330,40	B.79.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

7 Rekomendacji agencji HTA

7.1 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 delecji 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 delecji 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*).

W 2023 r. produkt leczniczy Calquence® został poddany ocenie zgodnie z art. 35 ust. 1 ust. ref. w związku z wnioskowanym rozszerzeniem wskazań refundacyjnych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)” o pacjentów bez delecji 17p lub mutacji *TP53* leczonych

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

w 2. i kolejnych liniach, którzy nie spełniają następujących kryteriów: a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, lub 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), lub c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją akalabrutynibu na wnioskowanych warunkach w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zrównania kosztów akalabrutynibu z ibrutynibem. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego (AOTMiT SRP 126/2023). Również Prezes Agencji rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence® we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zrównania kosztów terapii akalabrutynibem do poziomu kosztów terapii ibrutynibem (AOTMiT REK 127/2023).

Tabela 40. Rekomendacje AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Calquence®.

Nr zlecenia w BIP Agencji	Nr i data wydania	Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
143/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2021 z dnia 29.11.2021 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), kapsułki twarde, 100 mg, 60 kaps., kod GTIN 05000456061698, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia RSS. Rada nie zgłasza uwag do zapisów programu lekowego. Główne argumenty decyzji: Dowody naukowe wskazują na wyższą skuteczność akalabrutynibu w porównaniu z komparatorami w pierwszej linii leczenia oraz równoważność w drugiej linii leczenia.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 133/2021 z dnia 3.12.2021 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w programie lekowym: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)” (...) na proponowanych warunkach. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w programie lekowym: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)” (...) w nowej grupie limitowej oraz wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem zaproponowania dodatkowego mechanizmu, który zabezpieczy budżet płatnika poprzez ustalenie maksymalnego pułapu wydatków płatnika na wnioskowany produkt leczniczy.
104/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2023 z dnia 30.10.2023 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116, w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zrównania kosztów akalabrutynibu z ibrutynibem. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Nr zlecenia w BIP Agencji	Nr i data wydania	Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		Główne argumenty decyzji: pozytywne rekomendacje kliniczne w leczeniu CLL; porównywalna skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa z ibrutinibem
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 127/2023 z dnia 6.11.2023 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116, we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zrównania kosztów terapii akalabrutynibem do poziomu kosztów terapii ibrutinibem.

7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut 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 pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową odnaleziono na ośmiu portalach (AWMSG, CADTH, HAS, IQWiG, NCPE, NICE, PBAC, SMC), z czego siedem opracowało ostateczne rekomendacje (CADTH, NCPE, NICE, HAS, IQWiG, PBAC, SMC). Spośród wydanych rekomendacji cztery agencje wydały rekomendacje pozytywne (CADTH 2021, HAS 2021, HAS 2023, HAS 2023a, NICE 2021, SMC 2021a i SMC 2021b), a cztery negatywne (HAS 2023, HAS 2023a, IQWiG 2021, IQWiG 2021a, NCPE 2021, PBAC 2020).

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 uwzględnionych w analizach.

Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej. Dodatkowo w załączniku zamieszczono szczegółowy opis każdej z wydanych rekomendacji.

Data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2024 r.

Tabela 41. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie	Uzasadnienie rekomendacji
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2020	negatywna	Leczenie w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem pacjentów z CLL/SLL wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do terapii analogami purynowymi lub pacjentów z CLL/SLL wcześniej nieleczonych, u których stwierdza się delecję 17p (PBAC 2020).	Brak wystarczających dowód na korzyść z zastosowania akalabrutynib lub akalabrutynib + obinutuzumab vs zdefiniowane komparatory. Jednocześnie wskazano na istnienie niezaspokojonej potrzeby dostępu do nowych terapii.
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)	2021	pozytywna	Pacjenci z CLL wcześniej nieleczeni, niekwalifikujący się do chemioterapii w oparciu o związki fludarabiny pod warunkiem modyfikacji kosztów terapii – <i>rekomendacja ostateczna</i> (CADTH 2021).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab, z jednoczesną zachowaną jakością życia.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2023	pozytywna	Do stosowania we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> I linia leczenia CLL w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem: <ul style="list-style-type: none"> u dorosłych pacjentów bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i>, gdy nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny; u dorosłych pacjentów o złym rokowaniu związanym ze stanem cytogenetycznym (delecja 17p lub mutacja <i>TP53</i>); w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno leczenie w monoterapii (HAS 2023). 	

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie	Uzasadnienie rekomendacji
			negatywna	Do stosowania we wskazaniu w I linii leczenia w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii u chorych bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> , u których można zastosować fludarabinę w pełnej dawce oraz w 2 linii leczenia w monoterapii, u pacjentów z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> (HAS 2023).	
		2021	pozytywna	Do stosowania we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> I linii leczenia CLL w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii, jeśli u pacjenta nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i>, ale nie można zastosować fludarabiny w pełnej dawce lub u pacjenta stwierdza się delecję 17p lub mutację <i>TP53</i>, co świadczy o gorszym rokowaniu; ≥2 linii leczenia w monoterapii, jeśli u pacjenta nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> (HAS 2021). 	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab.
			negatywna	Do stosowania we wskazaniu w I linii leczenia w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii u chorych bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> , u których można zastosować fludarabinę w pełnej dawce oraz w 2 linii leczenia w monoterapii, u pacjentów z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> (HAS 2023).	
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2021	pozytywna	Ocena we wskazaniu: w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych, z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i>, u których zastosowanie chemioimmunoterapii jest niewłaściwe (SMC 2021a, SMC 2021b).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	pozytywna	Pacjenci wcześniej nieleczeni z obecną delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> lub bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i>, niekwalifikujący się do chemioterapii FCR lub BR oraz pacjenci wcześniej leżeni (NICE 2021).	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs ibrutynib. Wykazano efektywność kosztową terapii.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2021	negatywna	Produkt oceniany we wskazaniach w leczeniu chorych na CLL wcześniej nieleczonych:	Brak dodatkowych korzyści klinicznych.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie	Uzasadnienie rekomendacji
				<ul style="list-style-type: none"> 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 FCR; u których nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji TP53 i które mogą otrzymać FCR (IQWiG 2021, IQWiG 2021a). 	
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2023	brak wyniku oceny	Produkt oceniany we wskazaniach: w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu chorych z wcześniej nieleczoną CLL – wniosek dotyczył wyłącznie rozszerzenia o populację chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53, u których przeciwwskazane jest zastosowanie chemioterapii oraz skojarzenia wenetoklaks + obinutuzumab (NCPE 2023).	Eksperti NCPE po przeprowadzeniu szybkiej oceny (rapid review) zarekomendowali przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej dla rozważanej podgrupy chorych. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na portalu NCPE HSE przy NCPE rozpatrzył przedłożone analizy ekonomiczne dnia 25 kwietnia 2023 r., jednak nie zamieszczono wyników tej oceny.
		2021	negatywna	Produkt oceniany we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia w monoterapii w leczeniu chorych wcześniej nieleczonych z delecją 17p lub mutacją TP53 (NCPE 2021). 	Porównywalna skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa vs chlorambucyl + obinutuzumab
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	bd.	bd.	bd.	bd.
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	bd.	bd.	bd.	bd.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

W lipcu 2020 r. na portalu PBAC pojawiła się decyzja w sprawie objęcia refundacją ocenianej interwencji w terapii pacjentów z CLL/SLL wcześniej nieleczonych. Analizowane zostały dwa wskazania dotyczące populacji pacjentów niekwalifikujących się do terapii schematami zawierającymi analogi purynowe, dla której komparatorem wybrano skojarzenie chlorambucyl + obinutuzumab oraz wenetoklaks + obinutuzumab (jako komparator dodatkowy) oraz populacji pacjentów, u których stwierdzono delecję 17p, dla której komparatorem został ibrutynib. W dokumencie zwrócono uwagę na silną potrzebę kliniczną nowych opcji terapeutycznych dla pacjentów z CLL, którzy nie tolerują obecnego standardu leczenia, którą szczególnie podkreślali przedstawiciele stowarzyszeń *Leukaemia Foundation*, *Lymphoma Australia* oraz *Rare Cancers Australia*. Ostatecznie zdaniem komitetu PBAC w kontekście populacji pacjentów z mutacją 17p doniesienia kliniczne dotyczące podobnej efektywności klinicznej monoterapii akalabrutynibu w porównaniu do ibrutynibu nie zostały wystarczająco udowodnione, a dla porównania ze skojarzeniem akalabrutynib+obinutuzumab nie przedstawiono żadnych danych. Podobnie negatywną rekomendację wydano w sprawie słuszności objęcia refundacją akalabrutynibu (±obinutuzumab) we wskazaniu do leczenia CLL/SLL u pacjentów wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do terapii analogami purynowymi, którą argumentowano ekstremalnie wysokim wskaźnikiem ICER, którego poziom jest nieakceptowalny. Negatywna rekomendacja PBAC dotycząca refundacji akalabrutynibu (±obinutuzumab) we wskazaniu do leczenia w ramach I linii terapii CLL/SLL u pacjentów z obecną mutacją 17p została wydana z uwagi na brak wystarczających danych wskazujących na podobną efektywność kliniczną (*non-inferiority*) ocenianej interwencji w porównaniu do ibrutynibu (*PBAC 2020*).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) odnaleziono również na kanadyjskim portalu *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. W październiku 2020 r. wydano wstępną rekomendację dotyczącą słuszności objęcia finansowaniem akalabrutynibu (± 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 ≥ 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 2021).

Leki finansowane na terenie Anglii i Walii podlegają refundacji decyzją NHS, która jest opracowywana w oparciu o dwa źródła: raporty agencji AWMSG i NICE. AWMSG 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 odstępkuje 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 chemioimmunoterapii 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 BR uznano za najczęściej stosowane u pacjentów bez del17p/mut. TP53), idelalizyb+ 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 BR, 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 wcześniej nieleczonych z delecją 17p lub mutacją *TP53* jest nieuzasadniona z uwagi na proponowaną cenę leku oraz w monoterapii w leczeniu chorych na CLL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia (*NCPE 2021*). W 2023 r. złożono nowy wniosek, obejmujący zastosowanie akalabrutynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu chorych z wcześniej nieleczoną CLL – jak doprecyzowano wniosek dotyczył wyłącznie rozszerzenia o populację chorych bez delecji 17p lub mutacji *TP53*, u których przeciwwskazane jest zastosowanie chemioterapii oraz skojarzenia wenetoklaks + obinutuzumab. Eksperti NCPE po przeprowadzeniu szybkiej oceny (*rapid review*) zarekomendowali przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej dla rozważanej podgrupy chorych. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na portalu NCPE HSE przy NCPE rozpatrzył przedłożone analizy ekonomiczne dnia 25 kwietnia 2023 r., jednak nie zamieszczono wyników tej oceny (*NCPE 2023*).

Również niemiecka agencja **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen** oceniała produkt leczniczy Calquence®. Dotychczas opracowano dwa dokumenty odnoszące się do chorych nieleczonych tj. podgrup:

- 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 którzy mogą otrzymać FCR;
- u których nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji *TP53* i którzy nie mogą otrzymać FCR (*IQWiG 2021, IQWiQ 2021a*).

W dokumentach tych oceniano akalabrutynib w monoterapii (*IQWiQ 2021*) oraz akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem (*IQWiQ 2021a*), nie stwierdzając dodatkowych korzyści z zastosowania tych

interwencji wobec wybranych komparatorów. Trzeci z opracowanych dokumentów odnosił 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 ≥ 2 linie leczenia (*IQWiQ 2021b*). Również w tym przypadku nie stwierdzono dodatkowych korzyści z zastosowania akalabrutynibu. W poniższej tabeli podsumowano komparatory zaproponowane przez IQWiG oraz kluczowe wnioski dla każdej z rozpatrywanych podgrup.

Tabela 42. Podsumowanie ocen akalabrutynibu dokonanych przez IQWiG (*IQWiG 2021, IQWiQ 2021a*).

Podgrupa chorych	Komparator	Kluczowe wnioski
Chorzy wcześniej nieleczeni; akalabrutynib w monoterapii		
z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> lub u których leczenie chemioterapią jest przeciwwskazane	ibrutynib	Nie odnaleziono badania RCT umożliwiającego bezpośrednie porównanie terapii. Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> i którzy mogą otrzymać FCR	FCR	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ELEVATE-TN</i> . Stwierdzono nieznaczną dodatkową korzyść kliniczną.
bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> i którzy nie mogą otrzymać FCR	bendamustyna + rytuksymab lub chlorambucyl + rytuksymab/obinutuzumab	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ELEVATE-TN</i> . Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
Chorzy wcześniej nieleczeni; akalabrutynib + obinutuzumab		
z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> lub u których leczenie chemioterapią jest przeciwwskazane	ibrutynib	Nie odnaleziono badania RCT umożliwiającego bezpośrednie porównanie terapii. Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> i którzy mogą otrzymać FCR	FCR	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ELEVATE-TN</i> . Stwierdzono nieznaczną dodatkową korzyść kliniczną.
bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> i którzy nie mogą otrzymać FCR	BR lub chlorambucyl + rytuksymab/obinutuzumab	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ELEVATE-TN</i> . Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
Chorzy wcześniej leczeni; akalabrutynib w monoterapii		
z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> lub u których leczenie chemioterapią jest przeciwwskazane	ibrutynib lub idelalizyb + rytuksymab lub BSC	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ASCEND</i> . Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i> i które nie mogą otrzymać chemioterapii lub chorych	leczenie zindywidualizowane oparte o: FCR, BR, wenetoklaks + rytuksymab/chlorambucyl + rytuksymab	Oceny dokonano w oparciu o wyniki badania <i>ASCEND</i> . Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.
u których zastosowano ≥ 2 linie leczenia	leczenie zindywidualizowane oparte o: ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab, wenetoklaks + rytuksymab, FCR, BR, chlorambucyl + rytuksymab, ibrutynib + BR i BSC	Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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
 - ≥ 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 fludarabinę w pełnej dawce oraz w 2 linii leczenia w monoterapii, u pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53* (*HAS 2021*). W 2023 r. opublikowano wyniki ocen HAS, w których rekomenduje się objęcie refundacją leku w ramach I linii leczenia CLL w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem:

- u dorosłych pacjentów bez delecji 17p lub mutacji *TP53*, gdy nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny;
- u dorosłych pacjentów o złym rokowaniu związanym ze stanem cytogenetycznym (delecja 17p lub mutacja *TP53*).

oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno leczenie w monoterapii. Ponownie nie zarekomendowano stosowania akalabrutynibu w I linii leczenia w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii u chorych bez delecji 17p lub mutacji *TP53*, u których można zastosować fludarabinę (*HAS 2023*, *HAS 2023a*).

Eksperti szkockiej agencji HTA wydali w 2021 r. dwie oceny wskazujące na zasadność finansowania produktu leczniczego Calquence 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*, *SMC 2021b*).

8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) 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 18/03/2024) akalabrutynib w monoterapii w I linii leczenia jest udostępniany pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV*.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (szczegółowo przedstawionym w załączniku 11.8) proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach I linii terapii tj. pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) lub status mutacji *IgHV*, z kryteriami tożsamymi dla populacji objętej leczeniem wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem. Oznacza to poszerzenie obecnej populacji refundacyjnej dla akalabrutynibu stosowanego w monoterapii o pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) lub ze zmutowanym statusem *IgHV*.

W rozważanej populacji refundacyjnej tj. pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) oraz lub status mutacji *IgHV* w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego finansowaniem objęte są obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem oraz zanubrutynib w monoterapii. Należy przy tym wskazać, że w populacjach refundacyjnych dla tych terapii występują ograniczenia (definiowane kryteriami szczegółowymi dla poszczególnych terapii) związane ze stanem sprawności chorych – leczenie zanubrutynibem w monoterapii i obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem refundowane jest w ograniczonej stanem pacjenta populacji, natomiast terapia skojarzona

wenetoklaksem z obinutuzumabem oraz ibrutynibem z wenetoklaksem, niezależnie od stanu klinicznego pacjenta (warunkowanego przez wiek i/lub obecność schorzeń współistniejących). Terapia skojarzona obinutuzumab + chlorambucyl refundowana jest u pacjentów charakteryzujących się wynikami parametrów: a) CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/min oraz <70 ml/min lub b) liczbą punktów wg skali CIRS >6 i z 2) przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Podobnie, do leczenia zanubrutynibem w monoterapii kwalifikują się pacjenci, u których stwierdza się przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z parametrów: CrCl (klirens kreatyniny) \geq 30 ml/min oraz <70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS >6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat \geq 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub \geq 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.

Tabela 43. Schematy leczenia finansowane w programie B.79. w I linii leczenia CLL w populacji chorych bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub mutacji IgHV.

Populacja pacjentów objęta refundacją	
WEN + OBI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; ▪ 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
IBR + WEN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej
OBI + CLB	<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+ • wyniki parametrów: a) CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min lub b) liczba punktów wg skali CIRS > 6; • 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 • przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.
ZAN	<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; • przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) zdefiniowane jako: <ul style="list-style-type: none"> a) wiek 65 lat i powyżej albo b) wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów: <ul style="list-style-type: none"> • CrCl (klirens kreatyniny) \geq 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub • liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub • wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat \geq 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub \geq 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.

Analiza odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej wykazała, że różnią się one pod względem grupowania pacjentów np. w części z nich zalecenia dla grup pacjentów wyróżnionych z uwagi na status delekcji 17p lub mutacji *TP53* są formułowane z uwzględnieniem statusu mutacji genu *IGHV*, a w części z nich grupy te traktowane są rozdzielnie. W analizowanych dokumentach występują również różnice w zakresie wyróżniania podgrup pacjentów z uwagi na ich stan ogólny/współchorobowość (pełny opis wytycznych klinicznych zamieszczono w rozdziale 2.7.1).

Zalecenia krajowe (*PTHiT-PALG-CLL 2023*, *PTOK 2020*) oraz nowsze zalecenia amerykańskie/europejskie (*NCCN 2.2024*, *DGHO 2023*, *BSH 2022*, *ESMO 2021*) wskazują, że w grupie pacjentów bez delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* można zastosować:

- bez względu na status *IgHV* – akalabrutynib ± obinutuzumab (*NCCN 2.2024*) lub wenetoklaks + obinutuzumab (*NCCN 2.2024*) lub zanubrutynib (*NCCN 2.2024*) lub ibrutynib ± obinutuzumab/rytuksymab/wenetoklaks (*NCCN 2.2024*);
- bez względu na status mutacji w genie *TP53* u chorych *unfit* – akalabrutynib (*BSH 2022*) lub wenetoklaks + obinutuzumab (*BSH 2022*);
- jeśli stwierdza się zmieniony status *IgHV*:
 - u chorych *fit* (w dobrym stanie ogólnym, bez współchorobowości) – wenetoklaks + obinutuzumab (*PTHiT-PALG-CLL 2023*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*), ibrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*, *PTOK 2020*, *ESMO 2021*), akalabrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*) lub FCR (*PTHiT-PALG-CLL 2023*, *BSH 2022*, *PTOK 2020*, *ESMO 2021*) lub bendamustyna + rytuksymab (*PTHiT-PALG-CLL 2023* i *PTOK 2020*: u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie);
 - u chorych *unfit* – wenetoklaks + obinutuzumab (*PTHiT-PALG-CLL 2023*, *ESMO 2021*) lub obinutuzumab + chlorambucyl (*ESMO 2021*) lub chlorambucyl + rytuksymab/ofatumumab (*PTOK 2020*) lub ibrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*, *PTOK 2020*, *ESMO 2021*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023* – zaznaczono na schemacie) lub akalabrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*, *PTOK 2020*, *ESMO 2021*) lub zanubrutynib (*PTHiT-PALG-CLL 2023*);
 - bez względu na stan chorego – wenetoklaks + obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub akalabrutynib ± obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub zanubrutynib (*DGHO 2023*) lub ibrutynib ± obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*DGHO 2023*);
- jeśli nie stwierdza się zmienionego statusu *IgHV*:

- u chorych *fit* (w dobrym stanie ogólnym, bez współchorobowości) – ibrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023, PTOK 2020, ESMO 2021*) lub akalabrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*) lub zanubrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*) lub wenetoklaks + obinutuzumab (*PTHIT-PALG-CLL 2023*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*) lub FCR (*PTOK 2020, ESMO 2021*: jeśli leczenie celowane jest niedostępne);
- u chorych *unfit* – wenetoklaks + obinutuzumab (*PTHIT-PALG-CLL 2023, PTOK 2020, ESMO 2021*) lub obinutuzumab + chlorambucyl (*PTOK 2020, ESMO 2021*) lub ibrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023, PTOK 2020, ESMO 2021*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023* – zaznaczono na schemacie) lub akalabrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023, PTOK 2020, ESMO 2021*) lub zanubrutynib (*PTHIT-PALG-CLL 2023*);
- bez względu na stan chorego – akalabrutynib ± obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub zanubrutynib (*DGHO 2023*) lub ibrutynib ± obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub wenetoklaks + obinutuzumab (*DGHO 2023*) lub wenetoklaks + ibrutynib (*DGHO 2023*).

Rozpatrując powyższe zalecenia w kontekście rzeczywistej praktyki polskiej tj. dostępu pacjentów do opcji refundowanych należy przyjąć, że właściwe komparatory dla akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach I linii terapii tj. pacjentom bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mutTP53) lub status mutacji *IgHV* stanowiąc będą leki udostępniane już w programie lekowym właśnie w tej populacji tj. skojarzenie wenetoklaks + obinutuzumab i skojarzenie ibrutynib + wenetoklaks, jako iż to właśnie te monoterapie/skojarzenia są obecnie najsilniej zalecane i preferowane i stanowią rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce w ocenianej populacji.

Dodatkowo jako komparatory należy rozważyć inne leki udostępniane w programie lekowym tj.:

- zanubrutynib w monoterapii stosowany w populacji pacjentów, u których stwierdza się przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z parametrów: CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta;
- skojarzenie obinutuzumab + chlorambucyl stosowany w populacji pacjentów charakteryzujących się wynikami parametrów: a) CrCl (klirens kreatyniny): > 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub b)

liczbą punktów wg skali CIRS >6 i z 2) przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Należy przy tym podkreślić, że odnalezione wytyczne kliniczne jako preferowane wskazują głównie nowsze terapie tj. BTKi lub wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub ibrutynibem, opierając się na dowodach naukowych wskazujących na wyższość tych terapii nad skojarzeniem obinutuzumab + chlorambucyl. Zakłada się, że w sytuacji objęcia refundacją akalabrutynibu we wnioskowanej populacji oraz dostępu do finansowanego ze środków publicznych leczenia BTKi oraz terapii wenetoklaks + obinutuzumab terapia akalabrutynibem nie będzie zastępować leczenia w skojarzeniu obinutuzumab + chlorambucyl, a właśnie te nowsze terapie. Szacuje się, że udział terapii z zastosowaniem skojarzenia obinutuzumab + chlorambucyl wśród polskich chorych nie przekracza 4%, co wskazuje na malejącą rolę tej terapii w praktyce klinicznej. Z tego względu skojarzenie obinutuzumab + chlorambucyl, chociaż uwzględniane wśród komparatorów jako terapia finansowana dla pacjentów polskich nie stanowi głównego komparatora (w rozumieniu technologii opcjonalnej zastępowanej przez wnioskowaną interwencję), a komparator dodatkowy/techniczny tj. terapię stosowaną w ramieniu komparatora w badaniu dotyczącym akalabrutynibu i umożliwiającą utworzenie sieci porównania pośredniego.

Stosowany w ramach programu lekowego ibrutynibu w monoterapii nie stanowi komparatora dla akalabrutynibu stosowanego w monoterapii w rozważanej populacji docelowej z uwagi na jego objęcie refundacją w populacji tożsamej z obecną populacją refundacyjną dla leku Calquence.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w populacji pacjentów ze zmienionym statusem *IgHV*, *fit* dopuszcza się również zastosowanie FCR lub skojarzenia bendamustyna + rytuksymab (u pacjentów >65 r.ż./z zakażeniami w wywiadzie). Leczenie w schemacie FCR finansowane jest w katalogu chemioterapii, jednak wydaje się, że w chwili obecnej, przy dostępności do leczenia celowanego schemat FCR nie jest powszechnie stosowany. Również w przyszłych latach, niezależnie od objęcia refundacją akalabrutynibu, udziały FCR w praktyce klinicznej będą dalej stopniowo maleć za sprawą niedawnych refundacji zanubrutynibu i skojarzenia ibrutynib + wenetoklaks, które to będą zwiększać swój udział kosztem FCR. Zatem w momencie objęcia refundacją akalabrutynibu we wnioskowanej populacji FCR będzie stosowana u niewielkiego odsetka pacjentów. Z kolei terapia skojarzona bendamustyna + rytuksymab nie jest refundowana w rozważanej populacji pacjentów *fit*, gdyż zgodnie z obowiązującymi kryteriami leczenie nią może być prowadzone jedynie u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę (a więc w grupie *unfit*). Dodatkowo, zgodnie z wnioskowanymi dla monoterapii akalabrutynibem wymaga się nieobecności aktywnych, ciężkich zakażeń, co dodatkowo

wskazuje, że skojarzenie bendamustyna + rytuksymab rekomendowane do zastosowania u pacjentów z zakażeniami w wywiadzie (*PTHiT-PALG-CLL 2023* i *PTOK 2020*) nie będzie stanowić właściwego komparatora.

Podsumowanie doboru komparatorów zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Podsumowanie doboru komparatorów.

Rozpatrywany komparator	Refundowany w rozważanej populacji	Rekomendowany w rozważanej populacji?	Wybrany jako komparator?
WEN + OBI	TAK- PL	TAK ^{1, 2, 3, 4}	TAK
WEN + IBR	TAK- PL	TAK ^{1, 2, 4}	TAK
ZAN	TAK- PL	TAK ^{1, 4}	TAK*
OBI + CLB	TAK- PL	TAK ⁵	TAK**
IBR	NIE- PL	TAK ^{1, 2, 4}	NIE
FCR	TAK – kat CTH	TAK ⁶	NIE
B + R	TAK – kat CTH ⁸	TAK ⁷	NIE

*- dodatkowe kryteria refundacyjne: przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z parametrów: CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta

** - dodatkowe kryteria refundacyjne: CrCl (klirens kreatyniny): > 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 i z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny

1 u chorych ze zmienionym statusem *IgHV*: *PTHiT-PALG-CLL 2023*;

2 bez względu na status *IgHV*: *NCCN 2.2024*;

3 u chorych ze zmienionym statusem *IgHV*: *PTHiT-PALG-CLL 2023, ESMO 2021*;

4 bez względu na stan chorego: *DGHO 2023*;

5 u chorych ze zmienionym statusem *IgHV*: *ESMO 2021*;

6 u chorych ze zmienionym statusem *IgHV*: *PTHiT-PALG-CLL 2023, BSH 2022, PTOK 2020, ESMO 2021*;

7 u chorych ze zmienionym statusem *IgHV*: *PTHiT-PALG-CLL 2023 i PTOK 2020* w obu dokumentach z ograniczeniem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie;

8 refundacja w ramach katalogu chemioterapii załącznik C.67: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.

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

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	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 (PFS), 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).

10 Zakres analiz

10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Calquence® w leczeniu 1 linii 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 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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 46. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek powyżej 18 r.ż. ▪ stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2 ▪ rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) ▪ brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej ▪ bez udokumentowanej obecności delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV (nowa populacja refundacyjna) – dopuszczano badania nie precyzujące szczegółowo rozszerzających kryteriów refundacyjnych, prowadzone w populacji ogólnej bez względu na obecność markerów genetycznych (nowa łączna populacja refundacyjna), poszukując następnie wyników w podgrupach; należy podkreślić, że obowiązujące obecnie szczegółowe ograniczające kryteria refundacyjne nie pochodzą z wytycznych klinicznych lub kryteriów badań 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci i młodzież ▪ inne nowotwory limfoproliferacyjne ▪ obecność przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	rejestracyjnych, w związku z czym nie należy oczekiwać dostępności prób klinicznych zaprojektowanych dla tak zdefiniowanej populacji	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> inne interwencje akalabrutynib (AKA) dawkowany niezgodnie z ChPL akalabrutynib (AKA) w skojarzeniu
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wenetoklaks + obinutuzumab (WEN + OBI) ibrutynib + wenetoklaks (WEN + IBR) zanubrutynib (ZAN) w monoterapii* obinutuzumab + chlorambucyl (OBI + CLB) [komparator dodatkowy]** w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> inne interwencje
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> 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; bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki badania eksperymentalne wczesnych faz I/II parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> AKA – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych analizy pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC – opublikowane pełnotekstowo lub w formie doniesień konferencyjnych dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę porównanie pośrednie przez wspólny komparator – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych 	<ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i opisy przypadków, analizy ekonomiczne badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (nie dotyczy porównań MAIC)

- *- dodatkowe kryteria refundacyjne: przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z parametrów: CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta
- ** - dodatkowe kryteria refundacyjne: CrCl (klirens kreatyniny): > 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 i z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny

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*).

10.2 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 24/10/2023).

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 24/10/2023). 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 24 października 2023 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 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

10.3 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 na wnioskowanych warunkach; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Calquence® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na CLL na wnioskowanych warunkach.

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 I linii 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 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, 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 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.

11 Załączniki

11.1 Źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

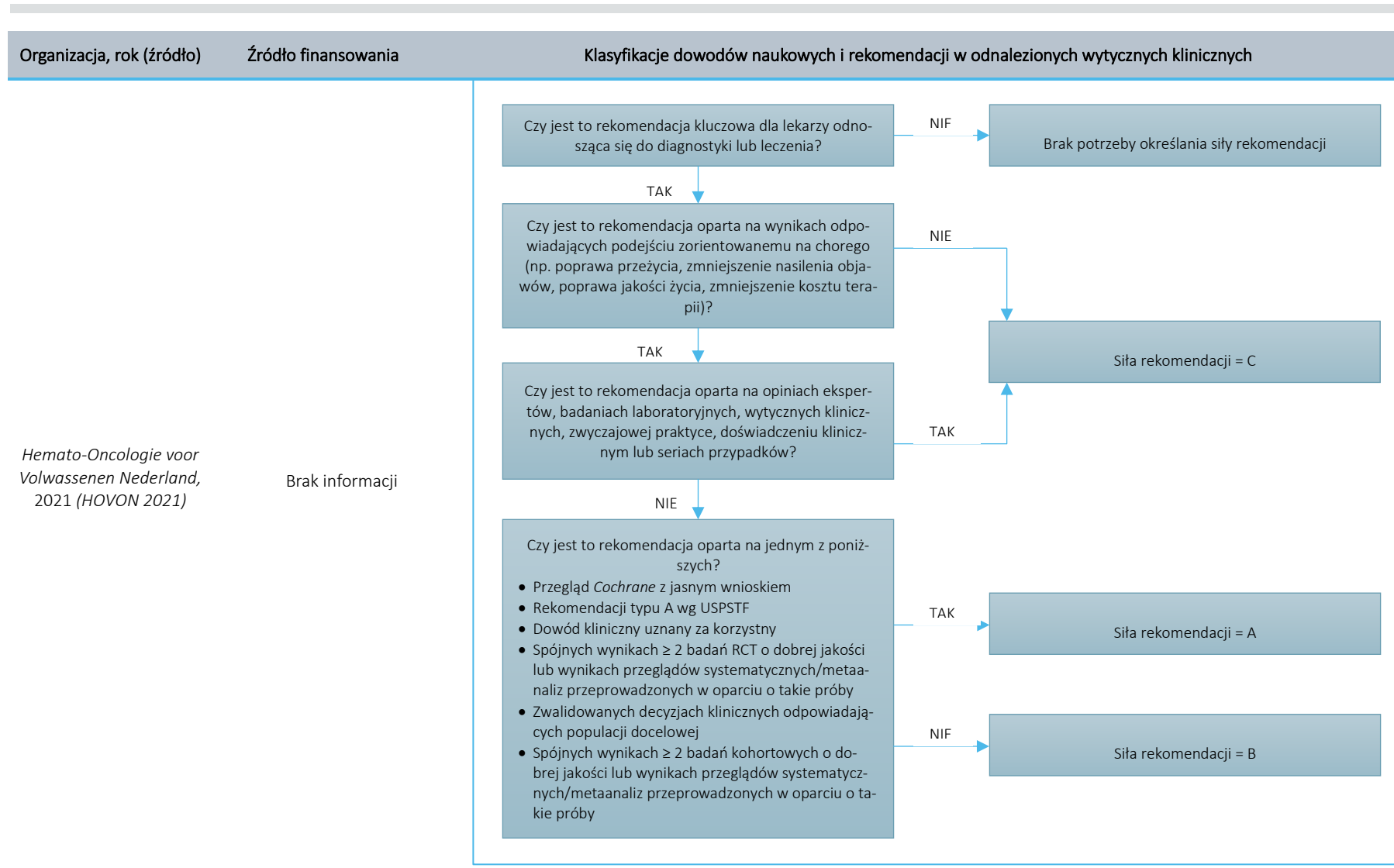
Tabela 47. Źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polish Adult Leukemia Group-CLL, 2023 (PTHIT-PALG-CLL 2023)</i>	Brak informacji	Brak informacji
<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2020 (PTOK 2020)</i>	Brak informacji	<p>Jakość dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Kategoria rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> A– Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B– Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
<i>National Comprehensive Cancer Network, 2023 (NCCN 2.2024)</i>	Brak informacji	<p>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji <p>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Organizacja, rok (źródło)	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2023 (DGHO 2023)</i>	Brak informacji	Brak informacji
<i>British Society for Haematology, 2022 (BSH 2022)</i>	Brak informacji	Brak informacji
<i>European Society for Medical Oncology, 2021 (ESMO 2021)</i>	Zadeklarowano brak ze-wnętrznego finansowania	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> I- Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności 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 <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> A- Silne dowody na skuteczność terapii ze 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



Organizacja, rok (źródło)	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>French CLL Study Group, 2020 (FILO 2020)</i>	Brak informacji	Brak informacji
<i>Grupo Espanol ~ de Leucemia Linfocítica Crónica 2020 (GELLC 2020)</i>	Brak informacji	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1a – Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną • 2b – ≥ 1 badanie z randomizacją • 2a – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją • 2b – ≥ 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. <p>Kategoria rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – Jednoznaczny konsensus ekspertów oparty o wysokiej jakości dowody naukowe • 2A – Jednoznaczny konsensus ekspertów oparty o dowody naukowe niższej jakości • 2B – Konsensus ekspertów oparty o dowody naukowe niższej jakości • 3 – Brak konsensus ekspertów, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych

11.2 Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Venclxyto z dnia 11 sierpnia 2023 r. (*ChPL Venclxyto 2023*).

Tabela 48. Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem.

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Niemcy</p>
	<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>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)</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 września 2018</p>
	<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>11 sierpnia 2023 r.</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC	L01XX52
Dostępne preparaty	Venclxyto 10 mg tabletki powlekane

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

Venclyxto 50 mg tabletki powlekane

Venclyxto 100 mg tabletki powlekane

Właściwości farmakodynamiczneMechanizm 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 farmakodynamiczneElektrofiziologia 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 farmakokinetyczneWchłanianie

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 μM (0,87-26 $\mu\text{g/ml}$). Stosunek stężeń we krwi do stężeń w osoczu wynosił średnio 0,57. Pozorna objętość dystrybucji (V_{dss}/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.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**Calquence® (akalabrutynib)**

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

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 ¹⁴C 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 definiowano 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.

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

Wpływ wieku, płci i masy ciała

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

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 49. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu.

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

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*)

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

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 włącznie.

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 ≥ 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.

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

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 50. 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 ^a	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 (≥ 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.

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

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.

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 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 ≥ 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

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem

ogólnego ryzyka należy zastosować bardziej intensywne postępowanie (nawadnianie dożylne, częste badania kontrolne, hospitalizacja). Należy postępować zgodnie z instrukcjami dotyczącymi dawkowania (opisanymi powyżej).

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

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

11.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem jest finansowane 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 18/03/2024; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 11.7).

Tabela 51. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem (MZ 18/03/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość 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>										
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 40 ml	1148.0, Obinutuzumab	10650,00	11502,00	12192,12	12192,12	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 10 mg	14 szt.	1186.0, Venetoclax	239,13	258,26	273,76	273,76	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	112 szt.	1186.0, Venetoclax	19130,40	20660,83	21900,48	21900,48	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	14 szt.	1186.0, Venetoclax	2391,30	2582,60	2737,56	2737,56	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	7 szt.	1186.0, Venetoclax	1195,65	1291,30	1368,78	1368,78	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 50 mg	7 szt.	1186.0, Venetoclax	597,83	645,66	684,40	684,39	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

11.3 Opis komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Gazyvaro z dnia 7 września 2023 r. (*ChPL Gazyvaro 2023*).

Tabela 52. Opis komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem.

		Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem
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/1/14/937/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2019 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	7 września 2023 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
	Kod ATC	L01XC15
	Dostępne preparaty	Gazyvaro 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne
		<u>Mechanizm działania</u> Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni nie-złośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B,

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. *Natural killer*, NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynieryjnymi.

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową i pośredniczy w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. Antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. Antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) poprzez rekrutację immunologicznych komórek efektorowych FcγRIII+. Ponadto, in vivo obinutuzumab jest mediatorem niewielkiego stopnia cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. Complement dependent cytotoxicity, CDC). W porównaniu do przeciwciał typu I, obinutuzumab- przeciwciało typu II- charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. Obinutuzumab, jako przeciwciało modyfikowane metodami glikoinżynieryjnymi, charakteryzuje się podwyższoną ADCC i ADCP, w porównaniu do przeciwciał niemodyfikowanych metodami glikoinżynieryjnymi, w równoważnych dawkach. W modelach zwierzęcych obinutuzumab przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się i zwiększa skuteczność działania przeciwnowotworowego.

W głównym badaniu z udziałem pacjentów z PBL (BO21004/CLL11), u 91% (40 z 44) pacjentów leczonych produktem Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B (określanych jako liczba limfocytów B CD19+ < 0,07x 10⁹ /l) na zakończenie okresu leczenia i w pierwszych 6 miesiącach okresu obserwacyjnego. Odnowienie się puli limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesiąca po zakończeniu leczenia u 35% (14 z 40) pacjentów bez progresji choroby i u 13% pacjentów (5 z 40), u których nastąpiła progresja. 24 W głównym badaniu z udziałem pacjentów z iNHL (GAO4753/GADOLIN), u 97% (171 ze 176) pacjentów leczonych produktem Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B na zakończenie okresu leczenia, oraz u 97% (61 z 63) utrzymującą się deplecję po więcej niż 6 miesiącach po przyjęciu ostatniej dawki. Odnowienie się limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesiąca po zakończeniu leczenia u 11% (5 z 46) pacjentów, u których można było przeprowadzić ocenę.

Właściwości farmakokinetyczne

Do celów analizy danych farmakokinetycznych dotyczących 469 pacjentów z iNHL, 342 pacjentów z PBL i 130 pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *Diffuse large B-cell lymphoma*- DLBCL) otrzymujących obinutuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w badaniach fazy I, fazy II i fazy III opracowano model populacyjnej analizy farmakokinetycznej.

Wchłanianie

Obinutuzumab podaje się we wlewach dożylnych, dlatego ocena wchłaniania nie ma zastosowania. Nie przeprowadzono badań oceniających inne metody podania. W oparciu o model populacyjny analizy farmakokinetycznej, u pacjentów z PBL po wlewie w dniu 1. szóstego cyklu, średnie C_{max} wyniosło 465,7 µg/ml a wartość AUC(τ) wyniosła 8961 µg•d/ml, a u pacjentów z iNHL szacunkowa mediana C_{max} wynosiła 539,3 µg/ml, a wartość AUC(τ) wynosiła 10956 µg•dobe/ml.

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu objętość dystrybucji kompartmentu centralnego (2,98 l u pacjentów z PBL i 2,97 l u pacjentów z iNHL) jest zbliżona do objętości surowicy, co pokazuje, że dystrybucja może być w znacznym stopniu ograniczona do osocza i płynu śródmiąższowego.

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Metabolizm

Nie przeprowadzono bezpośrednich badań nad metabolizmem obinutuzumabu. Przeciwiata eliminowane są w większości w drodze katabolizmu.

Eliminacja

Klirens obinutuzumabu u pacjentów z PBL wynosił w przybliżeniu 0,11 l/dobę, a u pacjentów z iNHL 0,08 l/dobę, przy średnim okresie półtrwania T (t_{1/2}) 26,4 dnia u pacjentów z PBL oraz 36,8 dni u pacjentów z iNHL. Eliminacja obinutuzumabu przebiega dwiema równoległymi ścieżkami klirensu: ścieżką liniową i ścieżką nieliniową z funkcją zmienną w czasie. Podczas leczenia początkowego dominującą ścieżką, którą jest eliminowana większość produktu leczniczego, jest klirens nieliniowy zmienny w czasie. W miarę trwania leczenia, klirens nieliniowy maleje, a dominującym staje się klirens liniowy. Wskazuje na model farmakokinetyczny TMDD (ang. *Target mediated drug disposition*, TMDD), gdyż początkowa duża ilość komórek CD20 powoduje gwałtowne usuwanie obinutuzumabu z krwiobiegu. Jednak, kiedy większość komórek CD20 jest już związana z obinutuzumabem, wpływ modelu TMDD na jego farmakokinetykę jest minimalny.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W modelu populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć jest współzmienną, co tłumaczy zmienność pomiędzy pacjentami, o 22% większy klirens w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) i o 19% większą objętość dystrybucji (V) u mężczyzn. Niemniej jednak, wyniki analizy populacyjnej wskazują, że różnice w ekspozycji nie są istotne (szacunkowa mediana AUC i C_{max} u pacjentów z PBL wynosiły odpowiednio 11282 µg•d/ml i 578,9 µg/ml u kobiet oraz 8451 µg•d/ml i 432,5 µg/ml u mężczyzn w cyklu 6, a wartości AUC i C_{max} u pacjentów z iNHL wynosiły odpowiednio 13172 µg•d/ml i 635,7 µg/ml u kobiet oraz 9769 µg•d/ml i 481,3 µg/ml u mężczyzn) co wskazuje, że nie ma konieczności modyfikacji dawki w zależności od płci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obinutuzumabu wykazała, że wiek nie wpływał na farmakokinetykę obinutuzumabu. Nie zaobserwowano istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych obinutuzumabu wśród pacjentów poniżej 65 roku życia (n=375), pacjentów w wieku 65- 75 lat (n=265) i pacjentów powyżej 75 roku życia (n=171).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań analizujących farmakokinetykę obinutuzumabu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obinutuzumabu wykazała, że wartość klirensu kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę obinutuzumabu. Farmakokinetyka obinutuzumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi (klirens kreatyniny 50-89 ml/min, n=464) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 do 49 ml/min, n=106) była zbliżona do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min, n=383). Dane farmakokinetyczne u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) są ograniczone (n=8), dlatego nie można ustalić zaleceń odnośnie dawkowania.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono formalnego badania farmakokinetycznego u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Wskazanie

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Chłoniak grudkowy (ang. Follicular lymphoma, FL)

Gazyvaro podawany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym

Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.

Dawkowanie*Profilaktyka i premedykacja - zespół rozpadu guza (ZRG)*

U pacjentów z dużą masą guza i(lub) z dużą liczbą krążących limfocytów ($> 25 \times 10^9 /l$) i(lub) z zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) występuje ryzyko ZRG i powinni oni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i podawania leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu leku Gazyvaro, zgodnie z obowiązującymi standardami (patrz punkt 4.4). Pacjenci powinni otrzymywać profilaktykę przed każdym kolejnym wlewem, jeśli zostanie to uznane za właściwe.

Dawkowanie i sposób podawania

Profilaktyka i premedykacja - reakcje związane z wlewem

Premedykacja stosowana w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem została opisana w Tabeli 1. Premedykacja kortykosteroidami jest zalecana u pacjentów z FL i obowiązkowa u pacjentów z PBL w pierwszym cyklu (patrz Tabela 1). Premedykacja w kolejnych wlewach i inna powinna być podawana zgodnie z zaleceniami przedstawionymi poniżej.

Podczas dożylnego podawania produktu leczniczego Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako reakcja związana z wlewem. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu.

Tabela 53. Premedykacja do podawania przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem u pacjentów z PBL i FL.

Dzień cyklu leczenia	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Cykl 1: Dzień 1 w PBL i FL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylne ^{1,4} (obowiązkowe dla PBL, zalecane w FL)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	
Cykl 1: Dzień 2 tylko w PBL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylne ¹ (obowiązkowe)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	
Wszystkie kolejne wlewy w PBL i FL	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła reakcja związana z wlewem	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem (stopnia 1 lub 2)	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	
	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia 3 LUB pacjenci ze stwierdzoną przed kolejnym wlewem liczbą limfocytów >25 x 10 ⁹ /l	Kortykosteroidy dożylne ^{1,4}	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro

1 – 100 mg prednizonu/prednizolonu lub 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu. Nie należy stosować hydrokortyzonu, ponieważ nie powoduje on zmniejszenia częstości występowania reakcji związanych z wlewem; 2 – np. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu; 3 – np. 50 mg difenhydraminy; 4 – Jeśli schemat chemioterapii zawierający kortykosteroidy jest podawany tego samego dnia co produkt Gazyvaro, kortykosteroid można podać jako doustny produkt leczniczy, jeśli nastąpi to przynajmniej 60 minut przed podaniem produktu Gazyvaro i wówczas nie ma konieczności dodatkowego dożylnego podania kortykosteroidu w ramach premedykacji.

Dawka

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, w skojarzeniu z chlorambucylem)

Zalecane dawki produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem zalecane dla pacjentów z PBL przedstawiono w Tabeli 2.

Cykl 1

Zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem, podaje się w 1. i 2. dniu (lub kontynuacja dnia 1.), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwa worki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania zawartości pierwszego worka nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, zawartość drugiego worka można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, zawartość drugiego worka z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.

Cykle 2 - 6

Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem podawana w dniu 1. każdego cyklu.

Tabela 54. Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL.

Cykl	Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Gazyvaro
Cykl 1	Dzień 1	100 mg
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1)	900 mg
	Dzień 8	1000 mg
	Dzień 15	1000 mg
Cykle 2 – 6	Dzień 1	1000 mg

Czas trwania leczenia

Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni. Opóźnienie w przyjęciu lub pominięcie dawki W przypadku pominięcia przyjęcia planowanej dawki produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ją w najbliższym możliwym czasie- nie należy czekać do zaplanowanego terminu podania kolejnej dawki. Planowa przerwa w leczeniu produktem Gazyvaro pomiędzy poszczególnymi kolejnymi dawkami powinna zostać zachowana.

Modyfikacja dawki podczas leczenia (wszystkie wskazania)

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Gazyvaro. Informacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia objawów działań niepożądanych (w tym reakcji związanych z wlewem), patrz paragraf poniżej.

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30- 89 ml/min). Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma możliwości określenia szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Metoda podawania

Produkt leczniczy Gazyvaro jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie. Instrukcja dotycząca prędkości wlewu- patrz Tabele 4-6.

Tabela 55. Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL.

Cykl	Dzień leczenia	Prędkość wlewu
	Dzień 1 (100 mg)	Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana, o ile pacjent będzie to tolerował. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem”.
Cykl 1	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1) (900 mg)	Podawać 25 mg/godzinę przez 4 godziny. Nie zwiększać prędkości wlewu Jeżeli podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła IRR, podawać 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę. Jeśli u pacjenta podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 25 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

		zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 8 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR przy prędkości wynoszącej 100 mg/godzinę lub większej, produkt można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo ją zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę. Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 15 (1000 mg)	
Cykle 2 – 6	Dzień 1 (1000 mg)	

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem (wszystkie wskazania) Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewami może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Gazyvaro, w sposób określony poniżej.

- o Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- o Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki. U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na dwa dni prędkość wlewu z dnia 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie. Należy bezwzględnie zakończyć wlew i całkowicie zakończyć leczenie produktem, jeżeli u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3.
- o Stopień 1- 2 (łagodne do umiarkowanych): Prędkość wlewu musi być zmniejszona a objawy leczone. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki. U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na 2 dni, prędkość wlewu z dnia 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie, jednak nie więcej.

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem występujących podczas wlewu o krótkim czasie trwania

- o Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- o Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem) i nie większej niż 400 mg/godzinę. Jeśli po wznowieniu wlewu u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3, należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie. Jeśli pacjent jest zdolny do ukończenia wlewu bez późniejszego wystąpienia reakcji związanych z wlewem stopnia 3, kolejny wlew należy podać z prędkością nie większą niż standardowa.

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Przeciwwskazania

- Stopień 1-2 (łagodne do umiarkowanych): Należy zmniejszyć prędkość podawania wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie występują żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Aby poprawić monitorowanie bezpieczeństwa stosowania i identyfikowanie biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie określić (podać) nazwę handlową i numer serii podawanego produktu w historii choroby danego pacjenta.

Na podstawie analizy podgrup wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym, skuteczność leczenia pacjentów z małym ryzykiem FLIPI (0-1) nie została potwierdzona. Przy wyborze terapii w tej grupie pacjentów należy wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa stosowania produktu Gazyvaro i chemioterapii oraz aktualny stan pacjenta.

Reakcje związane z wlewem

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro należą reakcje związane z wlewem, występujące głównie podczas wlewu pierwszych 1000 mg produktu. Reakcje związane z wlewem mogą mieć związek z zespołem uwalniania cytokin, który obserwowano u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro. U pacjentów z PBL, u których zastosowano skojarzone działania, aby zapobiec wystąpieniu reakcji związanych z infuzją (podanie odpowiednich kortykosteroidów, doustnych leków przeciwbólowych/przeciwhistaminowych, niestosowanie leków obniżających ciśnienie w godzinach porannych w dniu pierwszej infuzji oraz podawanie dawki w dniu 1. cyklu 1. przez dwa dni), zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania reakcji związanych z wlewem wszystkich stopni. Częstości występowania reakcji związanych z wlewem stopnia 3 i 4 (w oparciu o stosunkową małą liczbę pacjentów) były zbliżone przed i po zastosowaniu działań je zmniejszających. Należy stosować działania zmniejszające reakcje związane z wlewem. Częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem, znacznie spada po podaniu pierwszego 1000 mg produktu, a u większości pacjentów reakcje związane z wlewem nie występują podczas kolejnych wlewów produktu leczniczego Gazyvaro.

U większości pacjentów, niezależnie od wskazania, reakcje związane z wlewem były łagodne do umiarkowanych i mogły być opanowane poprzez zmniejszenie prędkości pierwszego wlewu lub jego tymczasowe wstrzymanie. Niemniej jednak, istnieją doniesienia o reakcjach ciężkich i zagrażających życiu, wymagających leczenia objawowego. Reakcje związane z wlewem mogą być klinicznie nieodróżnialne od reakcji alergicznych, w których pośredniczą immunoglobuliny IgE (na przykład anafilaksja). Pacjenci z dużą masą guza i (lub) dużą liczbą krążących komórek nowotworowych u pacjentów z PBL ($>25 \times 10^9$ /l), mogą być szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) i u pacjentów zarówno z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) jak i z oceną > 6 punktów w skali CIRIS (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRIS) jest zwiększone ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym także ciężkich reakcji związanych z wlewem. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu Gazyvaro przypadku, gdy u pacjenta:

- wystąpią ostre, zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego,
- wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 4. (czyli zagrażające życiu) lub

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

- o powtórnie wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3.- przedłużająca się i (lub) nawrotowa (po wznowieniu pierwszego wlewu lub podczas kolejnego wlewu).

Pacjentów z współistniejącymi chorobami serca lub płuc należy ściśle monitorować przez cały czas wlewu i po nim. Podczas wlewu produktu leczniczego Gazyvaro może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Z tego względu należy rozważyć wstrzymanie leczenia przeciwnadciśnieniowego na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii oraz podczas każdego wlewu produktu Gazyvaro, a także przez pierwszą godzinę po jego podaniu. Pacjentów z wysokim ryzykiem przełomu nadciśnieniowego, należy ocenić pod kątem korzyści i ryzyka wynikających z wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaktyczne

U pacjentów leczonych produktem Gazyvaro były zgłaszane reakcje nadwrażliwości występujące natychmiast (np. anafilaksja) lub z opóźnieniem (np. chorobą posurowicza). Nadwrażliwość może być klinicznie trudna do odróżnienia od reakcji związanych z wlewem. Objawy nadwrażliwości mogą wystąpić po uprzedniej ekspozycji na lek i bardzo rzadko podczas pierwszego wlewu. Jeżeli podczas wlewu lub po jego zakończeniu podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości, wlew musi być przerwany, a leczenie definitywnie zakończone. Nie wolno podawać produktu leczniczego pacjentom z nadwrażliwością na obinutuzumab w wywiadzie.

Zespół rozpadu guza (ZRG)

Podczas stosowania produktu Gazyvaro zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (ZRG). Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem ZRG (np. pacjenci z dużą masą guza i(lub) z dużą liczbą (> 25 x 10⁹ /l) krążących komórek nowotworowych i(lub) z zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 70 ml/min)) powinni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu Gazyvaro zgodnie z obowiązującymi standardami. Wszyscy pacjenci, u których występuje ryzyko ZRG, powinni być uważnie monitorowani podczas pierwszych dni terapii ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność nerek, stężenie potasu i kwasu moczowego. Ponadto powinny być przestrzegane wszystkie wytyczne, stosowane w praktyce klinicznej. W leczeniu ZRG należy uwzględnić wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, monitorowanie czynności nerek i bilans płynów oraz zapewnienie wspomagającego leczenia, w tym dializ, jeżeli są konieczne.

Neutropenia

Podczas leczenia produktem Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu neutropenii, w tym neutropenii z gorączką. Pacjenci, u których wystąpiła neutropenia powinni być ściśle monitorowani, mieć wykonywane testy laboratoryjne aż do ustąpienia objawów. Jeżeli leczenie jest niezbędne, należy postępować zgodnie z miejscowo obowiązującymi wytycznymi i należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (ang. Granulocyte-colony stimulating factors, G-CSF). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów współistniejącego zakażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki produktu leczniczego Gazyvaro w przypadku wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii. U pacjentów z ciężką neutropenią trwającą ponad 1 tydzień zdecydowanie zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej przez cały okres leczenia aż do uzyskania 1 lub 2 stopnia nasilenia. Należy także rozważyć profilaktykę przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą. Może wystąpić późna (występująca > 28 dni po zakończeniu leczenia) lub przedłużająca się neutropenia (trwająca dłużej niż 28 dni po zakończeniu/przerwaniu leczenia). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min jest zwiększone ryzyko neutropenia).

Małopłytkowość

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Podczas leczenia produktem Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu małopłytkowości, w tym ostrą małopłytkowość (występującą w ciągu 24 godzin od infuzji). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) jest zwiększone ryzyko małopłytkowości. Zgłaszano również przypadki krwotoków zakończonych zgonem u pacjentów w trakcie 1. cyklu leczenia. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością a krwawieniami.

Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia; należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki produktu leczniczego Gazyvaro. Decyzję o przetoczeniu preparatów krwiopochodnych (np. płytek krwi) powinien podjąć lekarz prowadzący zgodnie z praktyką obowiązującą w danym ośrodku. Należy także rozważyć, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia, zasadność wszelkich jednocześnie stosowanych leków mogących pogarszać związany z małopłytkowością stan pacjenta, takich jak inhibitory płytek i leki przeciwzakrzepowe.

Zaburzenia krzepnięcia, w tym rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC)

W badaniach klinicznych oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt Gazyvaro występowały przypadki zespołu DIC, w tym zakończone zgonem. W większości przypadków zespół DIC miał objawy utajone, a subkliniczne (bezobjawowe) zmiany liczby płytek krwi i laboratoryjnych parametrów krzepnięcia występowały w ciągu 1–2 dni po pierwszej infuzji, ustępując samoistnie zazwyczaj w ciągu 1–2 tygodni i nie powodując konieczności zaprzestania podawania leku ani specjalnej interwencji. W niektórych przypadkach zdarzenia te były związane z IRR lub TLS. Nie zidentyfikowano żadnych konkretnych podstawowych czynników ryzyka DIC. U pacjentów, u których podejrzewa się utajony zespół DIC należy uważnie kontrolować parametry krzepliwości, w tym liczbę płytek krwi, oraz obserwować, czy nie występują u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy jawnego zespołu DIC. Leczenie produktem Gazyvaro należy przerwać wraz z wystąpieniem pierwszych objawów podejrzanego jawnego zespołu DIC i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca

Podczas leczenia produktem Gazyvaro u pacjentów z chorobami serca, arytmiami (jak migotaniem przedsionków, tachyarytmią), występowały dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem. Dlatego pacjenci z chorobami serca w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani. Należy również zachować ostrożność przy ich nawadnianiu, z uwagi na możliwość przewodnienia.

Zakażenia

Produktu leczniczego Gazyvaro nie należy podawać w przypadku czynnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając stosowanie produktu Gazyvaro u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. Podczas leczenia i po zakończeniu terapii produktem Gazyvaro może dojść do ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych nowych albo reaktywowanych zakażeń wirusowych. Zgłaszano przypadki zakażeń zakończonych zgonem.

U pacjentów (z PBL) zarówno z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) jak i z oceną > 6 punktów w skali CIRS jest zwiększone ryzyko zakażeń, w tym również ciężkich zakażeń. W badaniach z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym, we wszystkich fazach badań, w tym także w okresie obserwacji (*follow-up*), obserwowano dużą częstość występowania zakażeń; największą częstość występowania zakażeń obserwowano w fazie leczenia podtrzymującego. W fazie obserwacji (*follow-up*) zakażenia stopnia 3-5 obserwowano częściej u tych pacjentów, którzy w fazie leczenia indukcyjnego otrzymywali Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną.

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

U pacjentów leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko CD20, w tym także produktem leczniczym Gazyvaro, może dojść do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), co w niektórych przypadkach może prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Gazyvaro u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu wykrycia HBV. Badania powinny co najmniej uwzględniać oznaczenie antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (HBcAb). Powyższe badania, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, można uzupełnić oceną pozostałych markerów zakażenia. Nie należy stosować produktu Gazyvaro u pacjentów z czynnym zakażeniem HBV. Pacjenci, z pozytywnymi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B powinni być skonsultowani przed rozpoczęciem leczenia przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. Aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, pacjentów tych należy monitorować i postępować zgodnie z lokalnymi standardami leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

U pacjentów leczonych produktem Gazyvaro zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. U pacjentów, u których wystąpią nowe objawy neurologiczne lub zmiany w stosunku do wcześniej istniejącego stanu neurologicznego, należy rozważyć zachorowanie na PML. Objawy PML są niespecyficzne i mogą różnić się w zależności od zajętego obszaru mózgu. Często występują objawy motoryczne ze zmianami w drodze korowordzeniowej (np. osłabienie mięśni, paraliż, zaburzenia czucia), objawy mózdkowe, czy zaburzenia pola widzenia. Mogą wystąpić niektóre z objawów podmiotowych i (lub) przedmiotowych uznawane za objawy „korowe” (takie jak afazja czy zaburzenia wzrokowej orientacji przestrzennej). Badanie w celu wykrycia PML obejmuje m.in. konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), nakłucie lędźwiowe (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa Johna Cunninghama). Leczenie produktem Gazyvaro należy wstrzymać w okresie przeprowadzania badań na występowanie PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku potwierdzenia rozpoznania PML. Ponadto, należy rozważyć zakończenie lub ograniczenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej. Pacjenta należy skierować do neurologa w celu oceny i leczenia PML.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi lub atenuowanymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem Gazyvaro, dlatego szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem Gazyvaro lub u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia niemowląt szczepionkami z żywymi wirusami

Z powodu potencjalnego zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowląt urodzonych przez matki, u których podczas ciąży miała miejsce ekspozycja na obinutuzumab, niemowlęta powinny być monitorowane pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i nie powinny otrzymywać szczepionek z żywymi wirusami dopóki nie stwierdzi się powrotu liczby limfocytów do wartości prawidłowych. Bezpieczeństwo i termin podania szczepionki powinny zostać omówione z lekarzem prowadzącym dziecko.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji.

11.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem jest finansowane 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 18/03/2024; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 11.7).

Tabela 56. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem (MZ 18/03/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość 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>										
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 40 ml	1148.0, Obinutuzumab	10650,00	11502,00	12192,12	12192,12	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
<i>Leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii</i>										
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	1099.0, Chlorambucilum	71,00	76,68	81,28	81,28	C.8.	bezpłatny	0

11.4 Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Imbruvica z dnia 25 stycznia 2024 r. (ChPL Imbruvica 2024).

Calquence® (akalabrutynib) | w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 57. Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem.

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia</p>
	<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/14/945/001 • EU/1/14/945/002 • EU/1/14/945/005 • EU/1/14/945/006 • EU/1/14/945/007 • EU/1/14/945/008 • EU/1/14/945/009 • EU/1/14/945/010 • EU/1/14/945/011 • EU/1/14/945/012
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019 r.</p>
	<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>25 stycznia 2024 r.</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Kod ATC	L01EL01
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> • Imbruvica 140 mg kapsułka, twarda podanie doustne butelka (HDPE) 90 kapsułek • Imbruvica 140 mg kapsułka, twarda podanie doustne butelka (HDPE) 120 kapsułek

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

- Imbruvica 420 mg tabletki powlekane podanie doustne blister (PVC/PCTFE/Aluminium) 30 x 1 tabletki (dawka jednorazowa)
- Imbruvica 560 mg tabletki powlekane podanie doustne blister (PVC/PCTFE/Aluminium) 30 x 1 tabletki (dawka jednorazowa)
- Imbruvica 140 mg tabletki powlekane podanie doustne blister (PVC/PCTFE/Aluminium) 28 x 1 tabletki (dawka jednorazowa)
- Imbruvica 140 mg tabletki powlekane podanie doustne blister (PVC/PCTFE/Aluminium) 30 x 1 tabletki (dawka jednorazowa)
- Imbruvica 280 mg tabletki powlekane podanie doustne blister (PVC/PCTFE/Aluminium) 28 x 1 tabletki (dawka jednorazowa)
- Imbruvica 280 mg tabletki powlekane podanie doustne blister (PVC/PCTFE/Aluminium) 30 x 1 tabletki (dawka jednorazowa)
- Imbruvica 420 mg tabletki powlekane podanie doustne blister (PVC/PCTFE/Aluminium) 28 x 1 tabletki (dawka jednorazowa)
- Imbruvica 560 mg tabletki powlekane podanie doustne blister (PVC/PCTFE/Aluminium) 28 x 1 tabletki (dawka jednorazowa)

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Ibrutynib jest silnym, małowązątkowym 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. *B-cell antigen receptor*) 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, *diffuse large B-cell lymphoma*), 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 in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.

W nieklinicznych modelach nowotworowych skojarzenie ibrutynibu i wenetoklaksu powodowało nasilenie apoptozy komórkowej i aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z działaniem każdego z tych leków osobno. Zahamowanie BTK przez ibrutynib zwiększa zależność komórek CLL od BCL-2, szlaku przeżycia komórek, podczas gdy wenetoklaks hamuje BCL 2, co prowadzi do apoptozy.

Limfocytoza

U około 3/4 pacjentów z CLL leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano, po rozpoczęciu terapii, odwracalne zwiększenie liczby limfocytów (np. $\geq 50\%$ zwiększenie od wartości początkowych i całkowitej liczby $> 5000/\mu\text{l}$), 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. $> 400\ 000/\mu\text{l}$).

Nie stwierdzano limfocytozy u pacjentów z WM leczonych produktem IMBRUVICA.

Agregacja płytek in vitro

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

W badaniu in vitro, ibrutynib wykazywał hamowanie indukowanej kolagenem agregacji płytek. Ibrutynib nie wykazywał istotnego hamowania agregacji płytek z zastosowaniem innych agonistów agregacji płytek.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologię serca

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 C_{max} wynoszącym 719 ng/ml po podaniu dawki 1680 mg, większej od dawki terapeutycznej).

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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 ± 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 był nieobecny w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

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

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne wskazują, że ekspozycja na ibrutynib u dzieci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym z dojrzałych komórek B, w wieku 12 lat i starszych, otrzymujących dawkę dobową 329 mg/m² oraz w wieku od 3 lat do mniej niż 12 lat, otrzymujących 36 dawkę dobową 440 mg/m², mieściła się na ogół w zakresie ekspozycji obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano dawkę dobową 560 mg.

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

W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że masa ciała (zakres: 41-146 kg; średnia [SD]: 83 [19 kg]) ma nieistotny wpływ na klirens ibrutynibu.

Zaburzenia czynności nerek

Ibrutynib ma niewielki klirens nerkowy; wydalanie metabolitów z moczem stanowi <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 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

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 (AUC_{last}) 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 ($AUC_{unbound, last}$) na niezwiązany ibrutynib szacuje się na 4,1-, 9,8-, 13-krotne u osób odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL).

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu

Badania in vitro 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 in vitro (patrz punkt 4.5 ChPL).

- Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL).
- **Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) (patrz punkt 5.1 ChPL).**

Wskazanie

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

- Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
- Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.
- Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.

Dawkowanie

CLL i WM Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę (szczegóły dotyczące schematu terapii skojarzonej, patrz punkt 5.1 ChPL).

Leczenie produktem IMBRUVICA należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. **W skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu CLL, produkt IMBRUVICA 3 należy podawać jako pojedynczy lek przez 3 cykle (1 cykl trwa 28 dni), a następnie przez 12 cykli produkt IMBRUVICA z wenetoklaksem.** Pełne informacje na temat dawkowania wenetoklaksu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) wenetoklaksu.

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.

Dostosowanie dawki

Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutynib (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).

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

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

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie nowego wystąpienia lub nasilenia: niewydolności serca stopnia 2., zaburzeń rytmu serca stopnia 3., toksyczności niehematologicznych stopnia ≥ 3 ., neutropenii stopnia 3. lub większego, z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w zalecanej dawce zgodnie z poniższymi tabelami.

Zalecane modyfikacje dawki dla zdarzeń niekardiologicznych przedstawiono poniżej:

Zdarzenia†	Wystąpienie toksyczności	MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu	CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu
Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. lub 4. Neutropenia	Pierwsze*	wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę

Dawkowanie i sposób podawania

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką Toksyczność hematologiczna stopnia 4.	Drugie	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
	Trzecie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
	Czwarte	odstawić produkt IMBRUVICA	odstawić produkt IMBRUVICA

† Stopnie nasilenia na podstawie kryteriów *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) lub kryteriów *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) toksyczności hematologicznej w CLL/SLL.

* Podczas wznowiania 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	MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu	CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu
Niewydolność serca stopnia 2.	Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
	Drugie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
	Trzecie	odstawić produkt IMBRUVICA	
Zaburzenia rytmu serca stopnia 3.	Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę†	wznowić 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 wznowieniem leczenia.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia przyjęcia dawki w zaplanowanym czasie, należy przyjąć ją niezwłocznie tego samego dnia i kontynuować przyjmowanie następnego dnia, według dotychczasowego schematu. Nie należy przyjmować dodatkowych kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 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 (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (patrz punkt 5.2 ChPL). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 280 mg na dobę (dwie kapsułki). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 140 mg na dobę (jedna kapsułka). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności 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 zaleca się stosowania produktu IMBRUVICA u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, ponieważ nie ustalono skuteczności. Obecnie dostępne dane u pacjentów z dojrzałym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B zostały opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami (patrz punkt 4.5 ChPL).

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA.

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.

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

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/ μ 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 zakażeń, i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwinfekcyjne. 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 jiroveci*. 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 diagnostyce różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, lub nasileniem istniejących. W razie podejrzenia 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.

Zdarzenia dotyczące wątroby

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA występowały przypadki działania toksycznego na wątrobę, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu E, które mogą być przewlekłe. U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA występowała niewydolność wątroby, w tym zdarzenia zakończone zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA należy ocenić czynność wątroby i stan wirusowego zapalenia wątroby. W trakcie leczenia pacjenci powinni być okresowo monitorowani w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby. W zależności od wskazań klinicznych, należy wykonać badania wiremii i badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z lokalnymi wytycznymi medycznymi. W przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano zdarzenia dotyczące wątroby, należy rozważyć konsultację z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby w celu podjęcia odpowiedniego postępowania.

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.

Zaburzenia rytmu serca i niewydolność serca

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA występowały zakończone zgonem i ciężkie zaburzenia rytmu serca oraz niewydolność serca. Pacjenci w zaawansowanym wieku, w stanie sprawności ≥ 2 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) lub ze współistniejącymi chorobami serca mogą być bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zdarzeń, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym. Stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, tachyarytmię komorową oraz niewydolność serca szczególnie u pacjentów z ostrymi zakażeniami lub z czynnikami ryzyka sercowego, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i zaburzenia rytmu serca w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego IMBRUVICA należy przeprowadzić odpowiednią ocenę kliniczną wywiadu i czynności serca. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani w trakcie leczenia, w celu wykrycia objawów klinicznego pogorszenia czynności serca i powinni być prowadzeni klinicznie. U pacjentów, u których istnieją zagrożenia sercowo-naczyniowe, należy rozważyć dalszą ocenę (np. EKG, echokardiogram), jeśli jest to wskazane.

U pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka; można rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

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.

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

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 naczyniomózgowych, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i udaru niedokrwiennego, 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 w większości przypadków upływało kilka miesięcy (ponad 1 miesiąc w 78% i ponad 6 miesięcy w 44% przypadków), co podkreśla konieczność regularnego kontrolowania stanu pacjentów (patrz punkt 4.4 „Zaburzenia rytmu serca” i „Nadciśnienie” i punkt 4.8 ChPL).

Zespół rozpadu guza

Podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). 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 komparator 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 (patrz punkt 4.8). 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 (ang. *Haemophagocytic lymphohistiocytosis*, 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 cytopeniami. 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 ibrutynib, a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt IMBRUVICA, a w konsekwencji do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe, jednoczesnego

Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem

stosowania produktu IMBRUVICA z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, a jednocześnie 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 (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL). 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 (patrz punkt 4.6 ChPL).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

11.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem jest finansowane 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 18/03/2024*; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 11.7).

Tabela 58. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem (*MZ 18/03/2024*).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość 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>										

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 10 mg	14 szt.	1186.0, Venetoclax	239,13	258,26	273,76	273,76	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	112 szt.	1186.0, Venetoclax	19130,40	20660,83	21900,48	21900,48	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	14 szt.	1186.0, Venetoclax	2391,30	2582,60	2737,56	2737,56	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	7 szt.	1186.0, Venetoclax	1195,65	1291,30	1368,78	1368,78	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 50 mg	7 szt.	1186.0, Venetoclax	597,83	645,66	684,40	684,39	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	10100,00	10908,00	11562,48	8242,56	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg	90 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	21600,00	23328,00	24727,68	24727,68	B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, tabl. powł., 280 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	20200,00	21816,00	23124,96	16485,12	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, tabl. powł., 420 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona- ibrutynib	30300,00	32724,00	34687,44	24727,68	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

11.5 Opis komparatora – zanubrutynib w monoterapii

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Brukinsa z dnia 15 listopada 2023 r. (*ChPL Brukinsa 2023*).

Tabela 59. Opis komparatora – zanubrutynib w monoterapii.

Opis komparatora – – zanubrutynib w monoterapii	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	BeiGene Ireland Limited. 10 Earlsfort Terrace Dublin 2 D02 T380 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/21/1576/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2021 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
	15 listopada 2023 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej Burtona
	Kod ATC
	L01EL03
	Dostępne preparaty
	BRUKINSA 80 mg kapsułki twarde
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Mechanizm działania</u> Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i> , BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK. BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – zanubrutynib w monoterapii

cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptora cytokinowego. W limfocytach B sygnał BTK wywołuje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B.

Działanie farmakodynamiczne

Zajęcie BTK w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej i próbkach biopsyjnych węzłów chłonnych

Mediana zajęcia BTK w stanie stacjonarnym w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej utrzymywała się na poziomie 100% przez 24 godziny u pacjentów z nowotworami z limfocytów B przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 320 mg. Mediana zajęcia BTK w stanie stacjonarnym w węzłach chłonnych wynosiła od 94% do 100% przy zalecanej dawce.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologię serca

Stosowanie zalecanych dawek (320 mg raz na dobę lub 160 mg dwa razy na dobę) nie wpłynęło w klinicznie istotny sposób na odstęp QTc. Pojedyncza dawka stanowiąca 1,5-krotność maksymalnej zalecanej dawki (480 mg) zanubrutynibu nie spowodowała wydłużenia odstępu QT w klinicznie istotnym stopniu (tj. ≥ 10 ms).

Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenie zanubrutynibu w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (ang. *area under the plasma drug concentration over time curve*, AUC) zwiększają się proporcjonalnie w zakresie dawki od 40 mg do 320 mg (od 0,13 do 1-krotności zalecanej całkowitej dawki dobowej). Po podawaniu wielokrotnym przez 1 tydzień zaobserwowano ograniczoną kumulację ogólnoustrojową zanubrutynibu.

Średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności, %CV) dobowego AUC zanubrutynibu w stanie stacjonarnym wynosi 2099 (42%) ng·h/ml po podaniu dawki 160 mg dwa razy na dobę i 1917 (59%) ng·h/ml po podaniu dawki 320 mg raz na dobę. Średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności, %CV) C_{max} zanubrutynibu w stanie stacjonarnym wynosi 299 (56%) ng/ml po podaniu dawki 160 mg dwa razy na dobę i 533 (55%) ng/ml po podaniu dawki 320 mg raz na dobę.

Wchłanianie

Mediana t_{max} dla zanubrutynibu wynosi 2 godziny. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w AUC ani C_{max} zanubrutynibu po podaniu posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu (około 1000 kalorii, przy czym 50% całkowitej wartości kalorycznej pochodziło z tłuszczu) u zdrowych uczestników.

Dystrybucja

Średnia geometryczna (%CV) pozornej objętości dystrybucji (V_z/F) zanubrutynibu w stanie stacjonarnym w fazie końcowej wynosiła 522 L (71%). Zanubrutynib wiąże się z białkami osocza w około 94%, a stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił 0,7–0,8.

Metabolizm

Zanubrutynib jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 3A.

Eliminacja

Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) zanubrutynibu wynosi około 2 do 4 godzin po podaniu pojedynczej doustnej dawki zanubrutynibu wynoszącej 160 mg albo 320 mg. Średnia geometryczna (%CV) pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) zanubrutynibu w fazie końcowej wynosiła 128 (61%) l/h. Po

Opis komparatora – – zanubrutynib w monoterapii

podaniu zdrowym uczestnikom pojedynczej dawki znakowanego radioaktywnie zanubrutynibu wynoszącej 320 mg około 87% dawki odzyskano w kale (38% w postaci niezmienionej), a 8% z moczu (mniej niż 1% w postaci niezmienionej).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej (N=1291) wiek (19 do 90 lat, średni wiek 65±12,5) nie miał klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych dotyczących zanubrutynibu z udziałem pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej płeć (872 mężczyzn i 419 kobiet) nie miała klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu.

Rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej rasa (964 osób rasy białej, 237 osób rasy azjatyckiej, 30 osób rasy czarnej i 25 osób, których rasa została sklasyfikowana jako „inna”) nie miała klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu.

Masa ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej masa ciała (36 do 149 kg, średnia masa ciała 76,5±16,9 kg) nie miała klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu (N=1291).

Zaburzenia czynności nerek

Zanubrutynib jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny [*creatinine clearance*, CrCl] ≥ 30 ml/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta) nie miało wpływu na ekspozycję na zanubrutynib. Analiza opierała się na 362 pacjentach z prawidłową czynnością nerek, 523 pacjentach z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 303 pacjentach z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, 11 pacjentach z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i jednym pacjentem ze schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ ciężkiego zaburzenia czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) i dializ na farmakokinetykę zanubrutynibu nie jest znany.

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowita wartość AUC dla zanubrutynibu zwiększyła się o 11% u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugh'a), o 21% u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugh'a) i o 60% u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugh'a) w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Wartość AUC dla niezwiązanego zanubrutynibu zwiększyła się o 23% u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugh'a), o 43% u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugh'a) i o 194% u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugh'a) w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Zaobserwowano

Opis komparatora – – zanubrutynib w monoterapii

istotną korelację pomiędzy wynikiem według klasyfikacji Childa-Pugha, stężeniem albuminy w surowicy w punkcie początkowym, stężeniem bilirubiny w surowicy w punkcie początkowym i czasem protrombinowym w punkcie początkowym z AUC niezwiązanego zanubrutynibu.

Badania in vitroEnzymy CYP

Zanubrutynib jest słabym induktorem CYP2B6 i CYP2C8. Zanubrutynib nie jest induktorem CYP1A2.

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu

Zanubrutynib jest prawdopodobnie substratem glikoproteiny P. Zanubrutynib nie jest substratem ani inhibitorem OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ani OATP1B3.

Interakcje farmakodynamiczne

Badanie *in vitro* wykazało, że potencjalne interakcje farmakodynamiczne między zanubrutynibem a rytuksymabem są niewielkie i jest mało prawdopodobne, aby zanubrutynib zakłócał proces cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) wywołany przeciwciałami anti-CD20. Badania *in vitro*, *ex vivo* i na zwierzętach wykazały, że zanubrutynib nie miał wpływu lub wywierał minimalny wpływ na aktywację płytek krwi, ekspresję glikoprotein i tworzenie skrzepiny.

Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej (ang. *marginal zone lymphoma*, MZL), którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20.

Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL).

Produkt leczniczy BRUKINSA w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie ogólnoustrojowe.

Dawkowanie

Zalecana całkowita dawka dobową zanubrutynibu wynosi 320 mg. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg) albo podzielić na dwie dawki po 160 mg dwa razy na dobę (po dwie kapsułki 80 mg). Leczenie produktem leczniczym Brukina należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych: Z

Zalecane modyfikacje dawki zanubrutynibu w przypadku działań niepożądanych stopnia 3. albo wyższego przedstawiono w Tabeli 1.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 60. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Wystąpienie działania niepożądanego	Modyfikacja dawki (dawka początkowa: 320 mg raz na dobę albo 160 mg dwa razy na dobę)
Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3 .	Po raz pierwszy	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA Po ustąpieniu działań toksycznych do stopnia ≤ 1 . albo poziomu występującego w punkcie początkowym: rozpocząć ponownie przyjmowanie 320 mg raz na dobę albo 160 mg dwa razy na dobę
Gorączka neutropeniczna stopnia 3.	Po raz drugi	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA Po ustąpieniu działań toksycznych do stopnia ≤ 1 . albo poziomu występującego w punkcie początkowym: rozpocząć ponownie przyjmowanie 160 mg raz na dobę albo 80 mg dwa razy na dobę
Trombocytopenia stopnia 3. z istotnym krwawieniem		
Neutropenia stopnia 4. (utrzymująca się >10 kolejnych dni)	Po raz trzeci	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA Po ustąpieniu działań toksycznych do stopnia ≤ 1 . albo poziomu występującego w punkcie początkowym: rozpocząć ponownie przyjmowanie 80 mg raz na dobę
Trombocytopenia stopnia 4. (utrzymująca się >10 kolejnych dni)	Po raz czwarty	

Bezobjawowej limfocytozy nie należy traktować jako działania niepożądanego, a pacjenci, u których ona wystąpi, powinni kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego BRUKINSA. Informacje na temat modyfikacji dawki obinutuzumabu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych znajdują się w ChPL dla obinutuzumabu.

Pominięcie przyjęcia dawki: Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia dawki w zaplanowanym terminie, następną dawkę należy przyjąć zgodnie z normalnym schematem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCl) ≥ 30 ml/min., oszacowany według wzoru CockcroftaGaulta). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek (n=12). Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min.) albo dializowanych należy monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnego (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha) do umiarkowanego (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie ma konieczności modyfikacji dawki. Pacjenci z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby byli leczeni w ramach badań klinicznych produktu leczniczego BRUKINSA. Zalecana dawka produktu leczniczego BRUKINSA dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) wynosi 80 mg dwa razy na dobę, doustnie. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu

Opis komparatora – – zanubrutynib w monoterapii

lecniczego BRUKINSA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów tych należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych produktu leczniczego BRUKINSA.\

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy BRUKINSA jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki twarde można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Pacjentów należy poinstruować, aby połykali kapsułki w całości, popijając wodą oraz że nie należy otwierać, przełamywać ani rozgryzać kapsułek.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Krwotok

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały ciężkie i prowadzące do zgonu zdarzenia krwotoczne. U pacjentów zgłaszano zdarzenia stopnia 3. albo wyższego związane z krwawieniem, w tym krwotok śródczaszkowy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwiomocz i krwiak opłucnej. U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi występowały związane z krwawieniem zdarzenia o różnym stopniu nasilenia, w tym plamica i wybroczyny. Mechanizm zdarzeń związanych z krwawieniem nie jest dobrze poznany.

Produkt leczniczy BRUKINSA może zwiększać ryzyko krwotoku u pacjentów stosujących leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe, dlatego pacjentów takich należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych krwawienia. Modyfikacja dawki może być konieczna w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego, zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2). Równocześnie z produktem leczniczym BRUKINSA nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia; należy również monitorować morfologię krwi. Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści związanych ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym BRUKINSA. Należy uwzględnić stosunek korzyści do ryzyka związany z przetrwaniem podawania zanubrutynibu przez 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym w zależności od rodzaju zabiegu oraz ryzyka krwawienia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały zakończone zgonem i niezakończone zgonem zakażenia (w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub posocznica) oraz zakażenia oportunistyczne (np. zakażenia wirusem opryszczki, kryptokokami, Aspergillus i Pneumocystis jiroveci). U pacjentów wystąpiły zakażenia stopnia 3 albo wyższego. Najczęstszym zakażeniem stopnia 3. albo wyższego było zapalenie płuc. Występowały również zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym BRUKINSA należy sprawdzić status zakażenia HBV u pacjenta. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność HBV lub dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zaleca się konsultację ze specjalistą chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentów należy monitorować i leczyć zgodnie ze standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego zgodnie ze standardem postępowania. Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia i odpowiednio leczyć.

Opis komparatora – – zanubrutynib w monoterapii

Cytopenia

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA zgłaszano cytopenie stopnia 3. albo 4., w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość na podstawie wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.8). Raz w miesiącu w trakcie leczenia należy monitorować morfologię krwi.

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory inne niż nowotwory skóry. Najczęstszym drugim pierwotnym nowotworem złośliwym był rak skóry (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry). Należy zalecić pacjentom stosowanie środków chroniących przed słońcem.

Migotanie i trzepotanie przedsionków

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków, szczególnie u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem tętniczym, ostrymi zakażeniami oraz w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Należy zapewnić monitorowanie pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz wdrożyć stosowne leczenie.

Zespół rozpadu guza nowotworowego

Zespół rozpadu guza nowotworowego zgłaszano rzadko podczas leczenia zanubrutynibem w monoterapii, w szczególności u pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Należy ocenić istotne zagrożenia (np. duża masa nowotworu lub stężenie kwasu moczowego we krwi) oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności. Należy uważnie monitorować pacjentów i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Brukinsa.

BRUKINSA 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 leczniczym powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

11.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie zanubrutynib w monoterapii 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 18/03/2024; pełną treść programu przedstawiono w załączniku 11.7).

Tabela 61. Obecny sposób finansowania komparatora – zanubrutynib w monoterapii (MZ 18/03/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość 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>										
Zanubrutynibum	Brukinsa, kaps. twarde, 80 mg	120 szt.	1166.2, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - zanubrutynib	21552,00	23276,16	24672,73	24672,73	<1>B.79.; <2>B.146.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

11.6 Leki refundowane w Polsce w leczeniu CLL

Tabela 62. Leki refundowane w Polsce w leczeniu CLL – leki dostępne w ramach programu lekowego (MZ 18/03/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość 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	23000,00	24840,00	26330,40	26330,40	B.79.	bezpłatny	0
Acalabrutynibum	Calquence, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - akalabrutynib	23000,00	24840,00	26330,40	26330,40	B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutinib	10100,00	10908,00	11562,48	8242,56	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg	90 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutinib	21600,00	23328,00	24727,68	24727,68	B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, tabl. powł., 280 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutinib	20200,00	21816,00	23124,96	16485,12	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Ibrutinibum	Imbruvica, tabl. powł., 420 mg	30 szt.	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutinib	30300,00	32724,00	34687,44	24727,68	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzenia	1 fiol.po 40 ml	1148.0, Obinutuzumab	10650,00	11502,00	12192,12	12192,12	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 1000 mg									
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 10 mg	14 szt.	1186.0, Venetoclax	239,13	258,26	273,76	273,76	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	112 szt.	1186.0, Venetoclax	19130,40	20660,83	21900,48	21900,48	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	14 szt.	1186.0, Venetoclax	2391,30	2582,60	2737,56	2737,56	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	7 szt.	1186.0, Venetoclax	1195,65	1291,30	1368,78	1368,78	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powł., 50 mg	7 szt.	1186.0, Venetoclax	597,83	645,66	684,40	684,39	<1>B.79.; <2>B.114.	bezpłatny	0
Zanubrutinibum	Brukinsa, kaps. twarde, 80 mg	120 szt.	1166.2, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - zanubrutynib	21552,00	23276,16	24672,73	24672,73	<1>B.79.; <2>B.146.	bezpłatny	0

Tabela 63. Leki refundowane w Polsce w leczeniu CLL – leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/03/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii</i>										
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu	5 fioł.po 100 mg	1115.0, Bendamustyna	1450,00	1566,00	1659,96	1659,96	C.67.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 2,5 mg/ml									
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	1115.0, Bendamustyna	362,50	391,50	414,99	414,99	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	1115.0, Bendamustyna	2075,00	2241,00	2375,46	1659,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	1115.0, Bendamustyna	518,75	560,25	593,87	414,99	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	776,00	838,08	888,36	888,36	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu	5 fiol.po 25 mg	1115.0, Bendamustyna	194,00	209,52	222,09	222,09	C.67.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml									
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	1003.0, Bleomycinum	103,40	111,67	118,37	118,37	C.3.	bezpłatny	0
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	1099.0, Chlorambucilum	71,00	76,68	81,28	81,28	C.8.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	C.11.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	1009.0, Cladribinum	703,45	759,73	805,31	805,31	C.12.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	58,26	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	11,65	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1011.1, Cytarabinum	7,80	8,42	8,96	8,96	C.14.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość 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	39,00	42,12	44,65	44,65	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1011.1, Cytarabinum	78,00	84,24	89,29	89,29	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	1011.1, Cytarabinum	156,00	168,48	178,59	178,59	C.14.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,17	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,17	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	320,00	345,60	366,34	366,34	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania	1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 500 mg									
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	34,00	36,72	38,92	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,12	10,93	11,59	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	77,85	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	155,69	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	38,92	C.20.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	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	9,40	10,15	10,76	7,78	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	57,00	61,56	65,25	65,25	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	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	38,92	C.20.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml									
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,60	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	125,00	135,00	143,10	131,65	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	25,00	27,00	28,62	26,33	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	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość 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. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	23,00	24,84	26,33	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 50 mg									
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	1017.2, Fludarabini- num p.o.	1439,00	1554,12	1647,37	1647,37	C.25.	bezpłatny	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1022.0, Idarubicini- num	609,68	658,45	697,96	697,96	C.30.	bezpłatny	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1022.0, Idarubicini- num	326,73	352,87	374,04	348,98	C.30.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ilofamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ilofamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	1027.0, Mercaptopurinum	38,00	41,04	43,50	43,50	C.40.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Pegaspargasum	Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. proszku	1033.0, Pegaspargasum	6669,50	7203,06	7635,24	7635,24	C.48.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	2036,70	2199,64	2331,61	1097,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	5093,10	5500,55	5830,59	2744,65	<3>C.51.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	959,00	1035,72	1097,86	1097,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2397,50	2589,30	2744,66	2744,65	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	441,00	476,28	504,86	504,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<3>C.51.	bezpłatny	0
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	1100.0, Tioguaninum	372,00	401,76	425,87	425,87	C.56.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

11.7 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 64. Aktualnie obowiązujący program lekowy Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 18/03/2024).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO 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>1) w 1. linii leczenia:</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"> – <i>ibrutynib</i> w monoterapii albo – <i>akalabrutynib</i> w monoterapii; <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"> – <i>obinutuzumab</i> w skojarzeniu z <i>chlorambucylem</i> albo – <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>obinutuzumabem</i> albo – <i>zanubrutynib</i> w monoterapii albo – <i>ibrutynib</i> w skojarzeniu z <i>wenetoklaksem</i>; 	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1.1. <i>ibrutynib</i> w monoterapii</p> <p>Zalecana dawka <i>ibrutynibu</i> wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.</p> <p>1.2. <i>akalabrutynib</i> w monoterapii</p> <p>Zalecana dawka <i>akalabrutynibu</i> wynosi 100 mg podawana dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.</p> <p>1.3. <i>obinutuzumab</i> w skojarzeniu z <i>chlorambucylem</i></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. 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</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</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,</p> <p>d) ocena wydolności nerek i wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, – oznaczenie wskaźnika eGFR, – oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), – oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) w 2. lub kolejnych liniach leczenia:</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"> – <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i>, – <i>ibrutynib</i> w monoterapii, – <i>akalabrutynib</i> w monoterapii, – <i>wenetoklaks</i> w monoterapii, – <i>zanubrutynib</i> w monoterapii; <p>b) pacjentom bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i>, – <i>ibrutynib</i> w monoterapii, – <i>akalabrutynib</i> w monoterapii, – <i>zanubrutynib</i> w monoterapii. <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 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); 	<p>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><u>Chlorambucyl w cyklach 1-6</u>: zalecana dawka wynosi 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego cyklu.</p> <p>1.4. <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>obinutuzumabem</i></p> <p><u>Wenetoklaks</u>: Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 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 <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Wenetoklaks</i> podaje się w 22. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie kontynuuje się</p>	<ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, <p>e) dodatkowo w przypadku leczenia <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i> – oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</p> <p>f) dodatkowo w przypadku terapii z zastosowaniem <i>wenetoklaksu</i> w monoterapii lub w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 albo <i>ibrutynibem</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, – oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, – oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, <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) dodatkowo w przypadku leczenia <i>obinutuzumabem</i> w skojarzeniu z <i>chlorambucylem</i> lub <i>zanubrutynibem</i> (jeśli ocena jest konieczna dla spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu) – ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRIS;</p> <p>2) przesiewowe badanie w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</p> <p>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>8) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</p> <p>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p>	<p>fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem powyżej aż do osiągnięcia zalecanej dawki leku tj. 400 mg na dobę.</p> <p>Dawkę 400 mg przyjmuje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 12. Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> 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 <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po wtórnej 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>3) przesiewowe badanie w kierunku HCV (anty-HCV, a w razie konieczności HCV RNA);</p> <p>4) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>5) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>2.1. <i>ibrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w monoterapii lub zanubrutynib w monoterapii</i></p> <p>1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy terapii, a następnie co najmniej 1 raz na 3 miesiące:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>2) badania wykonywane co 3 miesiące:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaniowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>3) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi u chorych z zaburzeniami czynności nerek,</p> <p>b) elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków.</p> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>2.2. <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i></p> <p>1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</p>
<p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia</p> <p>1.2.1. <i>ibrutynib w monoterapii</i></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</p> <p>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanego statusu <i>IgHV</i>.</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.2.2. akalabrutynib w monoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; 2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanego statusu <i>IgHV</i>. 	<p>1.5. zanubrutynib w monoterapii</p> <p>Zalecana dawka <i>zanubrutynibu</i> wynosi 320 mg na dobę. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę albo podzielić na dwie dawki po 160 mg i przyjmować dwa razy na dobę.</p>	<ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alani- nowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi.
<p>1.2.3. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; 2) wyniki parametrów: <ol style="list-style-type: none"> a) CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min 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; 4) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. 	<p>1.6. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</p> <p><u>Ibrutynib (cykle 1-15)</u>: Zalecana dawka <i>ibrutynibu</i> wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.</p> <p><u>Wenetoklaks (cykle 4-15)</u>: Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 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 <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Wenetoklaks</i> podaje się pierwszy raz w 1. dniu czwartego 28-dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie kontynuuje się fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem powyżej aż do osiągnięcia zalecanej dawki leku tj.</p>	<p>2.3. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania wykonywane w trakcie leczenia <i>obinutuzumabem</i> i <i>wenetoklaksem</i> (cykle 1-6) – przed każdym podaniem <i>obinutuzumabu</i>: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alani- nowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6), g) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6), h) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6),
<p>1.2.4. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; 2) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.</p> <p>1.2.5. zanubrutynib w monoterapii</p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</p> <p>2) przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (<i>fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab</i>) zdefiniowane jako:</p> <p>a) wiek 65 lat i powyżej albo</p> <p>b) wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub – liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub – wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta. <p>1.2.6. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</p>	<p>400 mg na dobę. Następnie dawkę 400 mg podaje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 15.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> 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 <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin.</p> <p>Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p> <p>1.7. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</p> <p><u>Wenetoklaks</u>: Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 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 <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p>i) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (przed rozpoczęciem cykli 3-6);</p> <p>2) badania wykonywane w trakcie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> (od 22. dnia cyklu 1., a następnie co 1 tydzień przez 5 tygodni):</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</p> <p>f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</p> <p>g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>3) badanie wykonywane w cyklach 7-12, przed rozpoczęciem każdego cyklu – morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>4) badania wykonywane przed rozpoczęciem cyklu 9 i 12:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</p> <p>c) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. lub kolejnych liniach leczenia</p> <p>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</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>1.3.2. ibrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</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>1.3.3. akalabrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</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>Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> należy dokończyć ocenę 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 <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin.</p> <p>Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p> <p>Leczenie <i>wenetoklaksem</i> w dawce 400 mg powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia <i>rytuksymabem</i> i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania <i>rytuksymabu</i> w 1. dniu 1. cyklu.</p> <p>Rytuksymab: Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia <i>rytuksymabem</i> następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki <i>wenetoklaksu</i> (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa <i>rytuksymabu</i> w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.</p> <p>1.8. wenetoklaks w monoterapii</p> <p>Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 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>Tydzień 1 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p>f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alani- nowej (ALT),</p> <p>g) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.</p> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>2.4. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</p> <p>1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu (przed rozpoczęciem każdego cyklu):</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>2) badania wykonywane co 3 miesiące (tj. przed rozpoczęciem cyklu 4, 7, 10 i 13):</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alani- nowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</p> <p>f) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</p> <p>g) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</p> <p>h) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>3) badania wykonywane przed pierwszym podaniem <i>wenetoklaksu</i> oraz co tydzień przez okres dostosowania dawki:</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.3.4. <i>wenetoklaks w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem BTK</i></p> <p>1) niepowodzenie po leczeniu inhibitorem BTK; 2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>).</p>	<p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p>
<p>1.3.5. <i>zanubrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</i></p> <p>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 <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>).</p>	<p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce. Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> 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 <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>	<p>4) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>ibrutynibu</i> okresowe badania: a) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków. Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p>
<p>1.4. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>2. Modyfikacja dawkowania leków</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>2.5. <i>wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem lub wenetoklaks w monoterapii</i></p> <p>1) badania wykonywane przed pierwszym podaniem <i>wenetoklaksu</i> oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki: a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO 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"> 1) <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 6 cykli; 2) <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem</i> – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 12 cykli po 28 dni, przy czym przez 6 pierwszych cykli <i>wenetoklaks</i> podawany jest wraz z <i>obinutuzumabem</i>, natomiast przez kolejne 6 cykli (od 7 do 12 cyklu) <i>wenetoklaks</i> podawany jest w monoterapii; 3) <i>ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem</i> – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 15 cykli po 28 dni, przy czym przez 3 pierwsze cykle <i>ibrutynib</i> podawany jest w monoterapii, natomiast przez kolejne 12 cykli (od 4 do 15 cyklu) <i>ibrutynib</i> podawany jest wraz z <i>wenetoklaksem</i>; 4) <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg <i>wenetoklaksu</i> i podania <i>rytuksymabu</i> w 1. dniu 1. cyklu, przy czym <i>rytuksymab</i> stosowany jest przez 6 cykli. <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub 		<ol style="list-style-type: none"> e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; <ol style="list-style-type: none"> 2) badanie wykonywane po okresie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> co 1 miesiąc – morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 3) badania wykonywane po okresie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, f) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), g) oznaczenie aktywności aminotransferazy alani- nowej (ALT), h) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi. <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</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</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) – w przypadku terapii <i>wenetoklaksem</i> w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20;</p> <p>5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii – w przypadku terapii z zastosowaniem <i>wenetoklaksu</i> w monoterapii lub w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 albo <i>ibrutynibem</i>;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		<p>limfocytozą (w przypadku leczenia <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i>):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) badania obrazowe: USG jamy brzusznej lub TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (potrzeba wykonania badań obrazowych i ich rodzaju do decyzji lekarza w zależności od sytuacji klinicznej); 3) biopsja aspiracyjna lub trepanobiopsja szpiku przy potwierdzeniu całkowitej remisji lub w przypadku cytopenii o nieokreślonej przyczynie. <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) całkowita odpowiedź (CR), b) częściowa odpowiedź (PR), c) częściowa odpowiedź z limfocytozą (PR-L) – w przypadku leczenia <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i>, d) choroba stabilna (SD), e) brak odpowiedzi (NR), f) progresja choroby (PD), g) przeżycie bez progresji choroby (PFS), h) przeżycie całkowite (OS); <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

11.8 Wnioskowany program lekowy

Tabela 65. Wnioskowany program lekowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO 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>3) w 1. linii leczenia:</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"> – <i>ibrutinib</i> w monoterapii <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"> – <i>obinutuzumab</i> w skojarzeniu z <i>chlorambucylem</i> albo – <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>obinutuzumabem</i> albo – <i>zanubrutynib</i> w monoterapii albo – <i>ibrutinib</i> w skojarzeniu z <i>wenetoklaksem</i> albo – <i>akalabrutynib</i> w monoterapii <p>4) w 2. lub kolejnych liniach leczenia:</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"> – <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i>, – <i>ibrutinib</i> w monoterapii, – <i>akalabrutynib</i> w monoterapii, – <i>wenetoklaks</i> w monoterapii, – <i>zanubrutynib</i> w monoterapii; 	<p>3. Dawkowanie:</p> <p>3.1. <i>ibrutinib</i> w monoterapii Zalecana dawka <i>ibrutinibu</i> wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.</p> <p>3.2. <i>akalabrutynib</i> w monoterapii Zalecana dawka <i>akalabrutynibu</i> wynosi 100 mg podawana dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.</p> <p>3.3. <i>obinutuzumab</i> w skojarzeniu z <i>chlorambucylem</i> <i>Obinutuzumab</i> w cyklu 1.: zalecana dawka to 1000 mg, w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. 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>5. Badania przy kwalifikacji</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,</p> <p>d) ocena wydolności nerek i wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, – oznaczenie wskaźnika eGFR, – oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), – oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), – oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, <p>e) dodatkowo w przypadku leczenia <i>ibrutinibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i> – oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</p> <p>f) dodatkowo w przypadku terapii z zastosowaniem <i>wenetoklaksu</i> w monoterapii lub w połączeniu z</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) pacjentom bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i>, – <i>ibrutynib</i> w monoterapii, – <i>akalabrutynib</i> w monoterapii, – <i>zanubrutynib</i> w monoterapii. <p>4. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>4.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 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 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 prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca 	<p><i>Obinutuzumab</i> w cyklach 2-6.: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p><i>Chlorambucyl</i> w cyklach 1-6: zalecana dawka wynosi 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego cyklu.</p> <p>3.4. <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>obinutuzumabem</i> <i>Wenetoklaks</i>: Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 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><i>Tydzień 1</i> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Tydzień 2</i> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Tydzień 3</i> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Tydzień 4</i> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Tydzień 5 i kolejne</i> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Wenetoklaks</i> 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. 400 mg na dobę. Dawkę 400 mg przyjmuje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 12. Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> 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 1. dawki <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>	<p>przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 albo <i>ibrutynibem</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, – oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, – oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, <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) dodatkowo w przypadku leczenia <i>obinutuzumabem</i> w skojarzeniu z <i>chlorambucylem</i> lub <i>zanubrutynibem</i> (jeśli ocena jest konieczna dla spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu) – ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRIS;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) przesiewowe badanie w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA); 3) przesiewowe badanie w kierunku HCV (anty-HCV, a w razie konieczności HCV RNA); 4) elektrokardiografia (EKG); 5) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). <p>6. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>6.1. <i>ibrutynib</i> w monoterapii lub <i>akalabrutynib</i> w monoterapii lub <i>zanubrutynib</i> w monoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 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"> a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) badania wykonywane co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.	Obinutuzumab w cyklu 1.: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.	b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania:
4.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia	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.	a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi u chorych z zaburzeniami czynności nerek, b) elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków.
4.2.1. ibrutynib w monoterapii	Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.	
1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;		
2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut <i>TP53</i>) lub niezmutowanego statusu <i>IgHV</i> .		
4.2.2. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem	Obinutuzumab w cyklach 2-6.: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.	6.2. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem
1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;		1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:
2) wyniki parametrów:		a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,
a) CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min		b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
lub		c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,
b) liczba punktów wg skali CIRS > 6;		d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
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;	3.5. zanubrutynib w monoterapii	e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi.
4) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.	Zalecana dawka <i>zanubrutynibu</i> wynosi 320 mg na dobę. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę albo podzielić na dwie dawki po 160 mg i przyjmować dwa razy na dobę.	
4.2.3. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem	3.6. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem	6.3. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem
1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;	ibrutynib (cykle 1-15): Zalecana dawka <i>ibrutynibu</i> wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.	1) badania wykonywane w trakcie leczenia <i>obinutuzumabem</i> i <i>wenetoklaksem</i> (cykle 1-6) – przed każdym podaniem <i>obinutuzumabu</i> :
2) 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;	Wenetoklaks (cykle 4-15): Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 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:	a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,
	Tydzień 1 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.	b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
		c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,
		d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.	<u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce. <i>Wenetoklaks</i> podaje się pierwszy raz w 1. dniu czwartego 28-dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie kontynuuje się fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem powyżej aż do osiągnięcia zalecanej dawki leku tj. 400 mg na dobę. Następnie dawkę 400 mg podaje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 15. Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> 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 <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.	e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6), g) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6), h) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6), i) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (przed rozpoczęciem cykli 3-6);
4.2.4. zanubrutynib w monoterapii 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; 2) przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (<i>fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab</i>) zdefiniowane jako: a) wiek 65 lat i powyżej albo b) wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów: – CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub – liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub – wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.	3.7. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem <u>Wenetoklaks</u> : Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 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 <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.	2) badania wykonywane w trakcie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> (od 22. dnia cyklu 1., a następnie co 1 tydzień przez 5 tygodni): a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
4.2.5. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.		3) badanie wykonywane w cyklach 7-12, przed rozpoczęciem każdego cyklu – morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 4) badania wykonywane przed rozpoczęciem cyklu 9 i 12: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. lub kolejnych liniach leczenia	Tydzień 3 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.	f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
4.3.1. <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i> dla chorych z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i>	Tydzień 4 – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. Tydzień 5 i kolejne – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce. Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).	g) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi. Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.
1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;	Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.	6.4. <i>ibrutynib</i> w skojarzeniu z <i>wenetoklaksem</i>
2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut <i>TP53</i>).	Leczenie <i>wenetoklaksem</i> w dawce 400 mg powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia <i>rytuksymabem</i> i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania <i>rytuksymabu</i> w 1. dniu 1. cyklu. Rytuksymab : Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia <i>rytuksymabem</i> następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki <i>wenetoklaksu</i> (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa <i>rytuksymabu</i> w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m ² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m ² powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.	1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu (przed rozpoczęciem każdego cyklu): a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
4.3.2. <i>ibrutynib</i> w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i>		2) badania wykonywane co 3 miesiące (tj. przed rozpoczęciem cyklu 4, 7, 10 i 13): a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, g) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, h) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;		3) badania wykonywane przed pierwszym podaniem <i>wenetoklaksu</i> oraz co tydzień przez okres dostosowania dawki: a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,
2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut <i>TP53</i>).		
4.3.3. <i>akalabrutynib</i> w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i>		
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 <i>TP53</i> (mut <i>TP53</i>).		
4.3.4. <i>wenetoklaks</i> w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i>, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem BTK	3.8. <i>wenetoklaks</i> w monoterapii Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 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:	
1) niepowodzenie po leczeniu inhibitorem BTK;		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut <i>TP53</i>).	<u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.	e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
4.3.5. zanubrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i>	<u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i> : doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.	4) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>ibrutynibu</i> okresowe badania: a) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków. Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.
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 <i>TP53</i> (mut <i>TP53</i>).	Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).	6.5. <i>wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem lub wenetoklaks w monoterapii</i>
4.4. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka napod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.	Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.	1) badania wykonywane przed pierwszym podaniem <i>wenetoklaksu</i> oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki: a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;
5. Określenie czasu leczenia w programie	4. Modyfikacja dawkowania leków	2) badanie wykonywane po okresie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> co 1 miesiąc – morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
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:	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	3) badania wykonywane po okresie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> co 3 miesiące: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,
1) <i>obinutuzumabem</i> w skojarzeniu z <i>chlorambucylem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 6 cykli;		
2) <i>wenetoklaksem</i> w skojarzeniu z <i>obinutuzumabem</i> – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 12 cykli po 28 dni, przy czym przez 6 pierwszych cykli <i>wenetoklaks</i> podawany jest wraz z <i>obinutuzumabem</i> , natomiast przez		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>kolejne 6 cykli (od 7 do 12 cyklu) <i>wenetoklaks</i> podawany jest w monoterapii;</p> <p>3) <i>ibrutynibem</i> w skojarzeniu z <i>wenetoklaksem</i> – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 15 cykli po 28 dni, przy czym przez 3 pierwsze cykle <i>ibrutynib</i> podawany jest w monoterapii, natomiast przez kolejne 12 cykli (od 4 do 15 cyklu) <i>ibrutynib</i> podawany jest wraz z <i>wenetoklaksem</i>;</p> <p>4) <i>wenetoklaksem</i> w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg <i>wenetoklaksu</i> i podania <i>rytuksymabu</i> w 1. dniu 1. cyklu, przy czym <i>rytuksymab</i> stosowany jest przez 6 cykli.</p> <p>6. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) – w przypadku terapii <i>wenetoklaksem</i> w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20; 5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii – w przypadku terapii z zastosowaniem 		<p>f) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),</p> <p>g) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>h) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.</p> <p>7. Monitorowanie skuteczności leczenia</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 <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i>):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) badania obrazowe: USG jamy brzusznej lub TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (potrzeba wykonania badań obrazowych i ich rodzaj- do decyzji lekarza w zależności od sytuacji klinicznej); 3) biopsja aspiracyjna lub trepanobiopsja szpiku przy potwierdzeniu całkowitej remisji lub w przypadku cytopenii o nieokreślonej przyczynie. <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>8. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><i>wenetoklaksu</i> w monoterapii lub w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 albo <i>ibrutynibem</i>;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		<p>każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) całkowita odpowiedź (CR),</p> <p>b) częściowa odpowiedź (PR),</p> <p>c) częściowa odpowiedź z limfocytozą (PR-L) – w przypadku leczenia <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i>,</p> <p>d) choroba stabilna (SD),</p> <p>e) brak odpowiedzi (NR),</p> <p>f) progresja choroby (PD),</p> <p>g) przeżycie bez progresji choroby (PFS),</p> <p>h) przeżycie całkowite (OS);</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiem opublikowanymi przez NFZ.</p>

11.9 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OPIS]	opis problemu decyzyjnego
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 białaczki limfatycznej (<i>ICD-10 2019</i>).....	19
Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe stwierdzone u chorych z rozpoznaniem CLL (<i>Robak 2023</i>).....	21
Tabela 3. Badania pomocnicze w diagnostyce CLL (<i>Robak 2023</i>).....	24
Tabela 4. Hierarchia Döhnera (<i>Döhner 2000, van Dyke 2016</i>).....	28
Tabela 5. Markery prognostyczne zalecane przez <i>iwCLL</i> (<i>iwCLL 2018</i>).....	31
Tabela 6. Rekomendacje dotyczące wskazań do leczenia pacjentów z CLL (<i>iwCLL 2018</i>).....	32
Tabela 7. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta (<i>Robak 2023</i>).....	35
Tabela 8. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Raia (<i>Robak 2023</i>).....	35
Tabela 9. Czynniki prognostyczne u chorych z CLL/SLL ^S (<i>NCCN 2.2024</i>).....	36
Tabela 10. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C91 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (<i>KRN 2024</i>).....	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 (<i>Didkowska 2016</i>).....	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 (<i>Didkowska 2016</i>).....	40
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 (<i>AOTMiT AWA 294/2020</i>).....	41
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 (<i>JGP 2023, NFZ 19/2022/IV</i>).....	41

Tabela 15. Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące według danych NFZ (<i>AOTMiT 005/2020, AOTMiT 073/2022</i>).	42
Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	48
Tabela 17. I linia leczenia CLL (<i>ESMO 2020</i>).....	54
Tabela 18. Rekomendacje dotyczące I linii leczenia CLL (<i>GELLC 2020</i>).	55
Tabela 19. Schematy leczenia finansowane w programie B.79. w I linii leczenia.	57
Tabela 20. Główne założenia programu lekowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do <i>MZ 18/03/2024</i>) dotyczące leczenia I linii CLL	58
Tabela 21. Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych rekomendowanych w I linii leczenia CLL, refundowanych w ramach katalogu chemioterapii i refundacji aptecznej.	61
Tabela 22. Liczba przypadków CLL oraz zgonów z powodu CLL na świecie w latach 1990-2019 (<i>Ou 2022</i>).....	63
Tabela 23. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności z powodu CLL standaryzowane do wieku na świecie w latach 1990-2019 (<i>Ou 2022</i>).	64
Tabela 24. Lata życia skorygowane niesprawnością dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową na świecie w latach 1990-2019 (<i>Ou 2022</i>).	64
Tabela 25. Lata życia skorygowane niesprawnością dla roku 2019 dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce (<i>AOTMiT 4/2022</i>).	65
Tabela 26. Utracone lata życia dla roku 2019 dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce (<i>AOTMiT 4/2022</i>).....	65
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>).	66
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>).....	66
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>).	66
Tabela 30. Liczba hospitalizowanych chorych oraz liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C91.1 w latach 2013-2015 (<i>Gierczyński 2016</i>).....	67
Tabela 31. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91 i C91.1 (<i>ZUS 2023</i>).....	67
Tabela 32. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C91 i C91.1 (<i>ZUS 2023</i>).	68
Tabela 33. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C91 i C91.1 (<i>ZUS 2023</i>).	69
Tabela 34. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznań ICD-10: C91 i C91.1 (<i>ZUS 2023</i>).	70
Tabela 35. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 wśród pacjentów z rozpoznaniem C91	75
Tabela 36. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej.	79

Tabela 37. Opis ocenianej interwencji – Calquence® (akalabrutynib).....	81
Tabela 38. Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A i lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego	85
Tabela 39. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 18/03/2024).	89
Tabela 40. Rekomendacje AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Calquence®.	92
Tabela 41. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.	95
Tabela 42. Podsumowanie ocen akalabrutynibu dokonanych przez IQWiG (IQWiG 2021, IQWiG 2021a).	101
Tabela 43. Schematy leczenia finansowane w programie B.79. w I linii leczenia CLL w populacji chorych bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub mutacji IgHV.	104
Tabela 44. Podsumowanie doboru komparatorów.	108
Tabela 45. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	110
Tabela 46. Kryteria PICOS.	112
Tabela 47. Źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.	117
Tabela 48. Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem.	121
Tabela 49. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu.	124
Tabela 50. Postępowanie w przypadku możliwych interakcji wenetoklaksu z inhibitorami CYP3A.	126
Tabela 51. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem (MZ 18/03/2024).	129
Tabela 52. Opis komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem.	130
Tabela 53. Premedykacja do podawania przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem u pacjentów z PBL i FL.	134
Tabela 54. Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL.	135
Tabela 55. Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL.	136
Tabela 56. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem (MZ 18/03/2024).	142
Tabela 57. Opis komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z ibrutynibem.	143
Tabela 58. Obecny sposób finansowania komparatora – skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem (MZ 18/03/2024).	153
Tabela 59. Opis komparatora – zanubrutynib w monoterapii.	156
Tabela 60. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych.	160

Tabela 61. Obecny sposób finansowania komparatora – zanubrutynib w monoterapii (MZ 18/03/2024).	163
Tabela 62. Leki refundowane w Polsce w leczeniu CLL – leki dostępne w ramach programu lekowego (MZ 18/03/2024).	164
Tabela 63. Leki refundowane w Polsce w leczeniu CLL – leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/03/2024).	165
Tabela 64. Aktualnie obowiązujący program lekowy Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 18/03/2024).	178
Tabela 65. Wnioskowany program lekowy.	188

Spis Wykresów

Wykres 1. Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszoliniowego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z wskazaniami do rozpoczęcia terapii (PTHiT-PALG-CLL 2023).	50
Wykres 2. Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce – na podstawie danych KRN.	75
Wykres 3. Liczba nowych pacjentów leczonych obinutuzumabem, ibrutynibem i wenetoklaksem.	77
Wykres 4. Liczba pacjentów otrzymujących 1L leczenia CLL w ramach programu lekowego – ekstrapolacja danych NFZ.	78

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/RAPORTY/2020_005.pdf

Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 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

Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 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/>
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- AOTMiT 2023** AOTMiT, Centrum Naukowe GBD
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.aotm.gov.pl/projekty-aotmit/gbd/>
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- 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
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 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/RAPORTY/2022/Copiktra_4_2022_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- AOTMiT AWA 294/2020** Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.49.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (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_Venclyxto_PBL_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- AOTMiT REK 127/2023** AOTMiT Zlecenie 104/2023. Rekomendacja nr 127/2023 z dnia 6 listopada 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.
Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/104/REK/RP%20nr%20127_2023%20Calquence%20BIP_REOPTR.pdf
- 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
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- AOTMiT SRP 126/2023** AOTMiT Zlecenie 104/2023. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2023 z dnia 30 października 2023 roku w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/104/SRP/U_401_43_304_30102023_s_126_Calquence_w%20ref.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 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
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 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 pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/acalabrutinib-calquence/>
Data ostatniego dostępu: 15.02.2024 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
Data ostatniego dostępu: 15.02.2024 r.
- CADTH 2021** 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: 15.02.2024 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 Brukinsa 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Brukinsa z dnia 15.11.2023 r. – EMEA/H/C/004978/II/0014
- ChPL Calquence® 2024** Charakterystyka produktu leczniczego Calquence® z dnia 19.02.2024 r. – EMEA/H/C/005299/N/0022
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.

- ChPL Gazyvaro 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Gazyvaro z dnia 7 września 2023 r. – EMEA/H/C/002799/II/0053/G
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- ChPL Venclyxto 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Venclyxto z dnia 11.08.2023 r. – EMEA/H/C/004106/R/0046
Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1138.htm>
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 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: 16.02.2024 r.
- Didkowska 2016** Didkowska, Joanna & Wojciechowska, Urszula & Gierczyński, Jakub & Warzocha, Krzysztof & Lech-Maranda, Ewa. (2016). Morbidity and mortality of patients with chronic lymphocytic leukemia in Poland between 1999 and 2013. Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013.. Hematologia. 2016. 108-116. 10.5603/Hem.2016.0013.
- 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
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- Didkowska 2024** Didkowska JA, Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Dostępne online pod adresem: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.02.2024 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-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 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
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 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.annonc.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
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis, 5 mai 2021, acalabrutinib 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
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- HAS 2023** Haute Autorité de Santé, CALQUENCE (acalabrutinib) - Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)
AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 29 juin 2023.
Dostęp online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3448231/fr/calquence-acalabrutinib-leucemie-lymphoide-chronique-llc
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- HAS 2023a** Haute Autorité de Santé, CALQUENCE (acalabrutinib) - Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 13 avr. 2023.
Dostęp online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427072/fr/calquence-acalabrutinib-leucemie-lymphoide-chronique-llc
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from 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

- Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 01/2024
Dostęp on-line po adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- IQWiG 2021** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-105] Acalabrutinib (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: 15.02.2024 r.
- IQWiG 2021a** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A21-54] Acalabrutinib (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: 15.02.2024 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: 23.02.2024 r.
- KRN 2024** Krajowy Rejestr Nowotworów.
Dostępne online pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- Le Bris 2016** Le Bris, Y., Struski, S., Guièze, R., Rouvellat, C., Prade, N., Troussard, X., ... Ysebaert, L. (2016). Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. *Hematological Oncology*, 35(4), 664–670. doi:10.1002/hon.2349
- MZ 18/03/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie

- refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 2.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2024 — March 11, 2024
- 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: 15.02.2024 r.
- NCPE 2023** National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Acalabrutinib (Calquence®). HTA ID: 23012.
Dostęp on-line po adresem: <https://www.ncpe.ie/acalabrutinib-calquence-hta-id-23012/>
Data ostatniego dostępu: 15.02.2024 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/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 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 : 15.02.2024 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.
- PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Acalabrutinib, Capsule 100 mg, Calquence®, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting.
- 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.
- PTHIT-PALG-CLL 2023** Hus I, Giannopoulos K, Jamroziak K, Wołowiec D, Roliński J, Robak T. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusionologists, and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2023. *Acta Haematologica Polonica* 2023; 54(6): 342-371.
- PTOK 2020** Hus I, Wołowiec D. Przewlekła białaczka limfocytowa. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* 2020.
- Rai 2021** Rai KR, Stilgenbauer S. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Dostępne online w serwisie www.uptodate.com
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 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
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- Rai 2021b** Rai KR, Stilgenbauer S. Pathophysiology and genetic features of chronic lymphocytic leukemia. Dostępne online w serwisie www.uptodate.com
Data ostatniego dostępu: 23.02.2024 r.
- Robak 2023** Robak T, G. Nowotwory limfoproliferacyjne. 2.1. Przewlekła białaczka limfocytowa W: Interna Szczeklika. eMPendium Medycyna Praktyczna, Kraków 2023
- 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 adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2346/>
Data ostatniego dostępu: 15.02.2024 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 adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2347/>
Data ostatniego dostępu: 15.02.2024 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: 23.02.2024 r.